

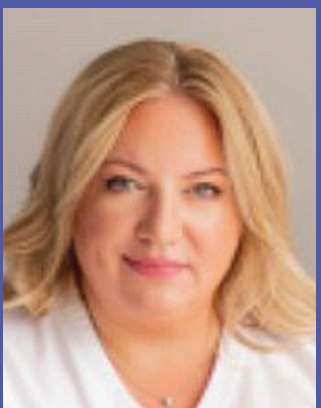


Володимир Володимирович Бабієнко,
академік НАН ВО України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри гігієни та медичної екології Одеського національного медичного університету. Заслужений діяч науки і техніки України. Лікар вищої кваліфікаційної категорії, фахівець у галузі профілактичної медицини.

Автор понад 320 наукових публікацій, серед яких монографії, навчальні та учбові посібники, співавтор підручників для вищих навчальних медичних закладів.



Андрій Вікторович Мокієнко,
доктор медичних наук, старший науковий співробітник, доцент кафедри громадського здоров'я і фізичного виховання Національного університету «Острозька академія». Автор біля 800 наукових праць, серед них 19 монографій, 6 фрагментів монографій, підручника (у 2-х томах), 5 навчальних та 2 учбових посібників, курсу лекцій, присвячених основним питанням гігієни та медичної екології, зокрема водопостачання та водовідведення, використання природних лікувальних ресурсів, лікарняних інфекцій.



Оксана Анатоліївна Полюлях,
доктор медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету. Заслужений лікар України. Акушер-гінеколог, лікар вищої категорії. Завідувачка першого акушерського відділення «Пологового будинку № 5» Одеської міської ради. Авторка понад 50 публікацій в українських та міжнародних наукових виданнях, як самостійно, так і в співавторстві.

В. В. Бабієнко, А. В. Мокієнко, О. А. Полюлях МАГНІЙ ЯК ЕСЕНЦІЙНИЙ МІКРОНУТРИЄНТ

В. В. Бабієнко, А. В. Мокієнко, О. А. Полюлях

МАГНІЙ

ЯК ЕСЕНЦІЙНИЙ

МІКРОНУТРИЄНТ



ГІГІЄНІЧНІ ТА
МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

В. В. Бабієнко, А. В. Мокієнко, О. А. Полюлях

МАГНІЙ ЯК ЕСЕНЦІЙНИЙ МІКРОНУТРИЄНТ:

ГІГІЄНИЧНІ ТА МЕДИКО-
БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

Монографія

Одеса
«Прес-кур'єр»
2024

УДК 546.28:613.31
Б125

*Рекомендовано до друку Вченою радою
Одеського національного медичного університету
Міністерства охорони здоров'я України
(протокол № 503-О від 5 жовтня 2023 року)*

Рецензенти:

І. В. Сергета — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної гігієни та екології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України;

О. В. Лотоцька — доктор медичних наук, професор, професор кафедри загальної гігієни та екології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

В. В. Бабієнко, А. В. Мокієнко, О. А. Полюлях

Б125 Магній як есенційний мікронутрієнт: гігієнічні та медико-біологічні аспекти : монографія / В. В. Бабієнко, А. В. Мокієнко, О. А. Полюлях – Одеса : Прес-кур'єр, 2024, с. 300.

ISBN 978-617-7797-50-9

Монографія висвітлює гігієнічні та медико-біологічні аспекти магнію як есенційного мікронутрієнту. Представлено характеристику біохімії та фізіології магнію у нормі та патології, вмісту магнію у продуктах харчування, питних та мінеральних водах та його біодоступності, біомаркерів магнієвого статусу, ролі магнію у фізіологічних та патологічних станах.

Книга розрахована на широке коло читачів: нутріціологів, гігієністів, лікарів всіх спеціальностей, викладачів і здобувачів вищої освіти медичних ВНЗ.

УДК 546.28:613.31

ISBN 978-617-7797-50-9

© В. В. Бабієнко, А. В. Мокієнко,
О. А. Полюлях, 2024

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	6
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ	
1.1 Загальна характеристика магнію	7
1.2 Біохімія магнію для розуміння наслідків його дефіциту	9
1.2.1 Магній як ферментативний кофактор	13
1.2.2 Магній та нуклеїнові кислоти.....	15
1.2.3 Магній та кістковий метаболізм	19
1.2.4 Магній, кальцій та серцево-судинна система.....	21
1.2.5 Магній, кальцій та мозок.....	23
1.3 Стратегії харчування для уникнення дефіциту магнію	24
1.3.1 Рекомендоване споживання та категорії людей, які ризикують отримати недостатнє споживання магнію	24
1.3.2 Вміст магнію в їжі та біодоступність.....	32
1.3.3 Заяви про харчування та здоров'я	41
1.3.4 Харчові добавки магнію	42
1.4 Методи оцінки статусу магнію	46
1.4.1 Атомно-абсорбційна спектроскопія	48
1.4.2 Іоноселективні електроди	49
1.4.3 Оптичні датчики.....	50
1.4.4 Елемент біоіміджингу	51
1.5 Дефіцит магнію та хвороби з високим соціальним впливом	53
1.5.1 Цукровий діабет	55
1.5.2 Остеопороз	56
1.5.3 Серцево-судинні захворювання.....	58
1.5.4 Рак	61
1.5.5 Неврологічні захворювання	65
1.6 Висновки	70

РОЗДІЛ 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ВМІСТУ МАГНІЮ В ПРОДУКТАХ ХАРЧУВАННЯ ТА ЙОГО БІОДОСТУПНІСТЬ	109
РОЗДІЛ 3. МАГНІЙ У ПИТНИХ ТА МІНЕРАЛЬНИХ ВОДАХ	
3.1 Магній у мінеральних водах та бальнеологічних засобах ...	131
3.2 Магній у питній воді	135
3.3 Біодоступність магнію при споживанні магнієвмісних мінеральних вод	139
РОЗДІЛ 4. БІОМАРКЕРИ МАГНІЄВОГО СТАТУСУ	157
РОЗДІЛ 5. РОЛЬ МАГНІЮ У ФІЗІОЛОГІЧНИХ ТА ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНАХ	
5.1 Магній і фізичні вправи.....	171
5.1.1 Роль магнію у функціонуванні м'язів	171
5.1.2 Зв'язок між магнієм і виконанням вправ	173
5.1.2.1 Докази досліджень на тваринах	173
5.1.2.2 Докази досліджень людини	174
5.1.3 Можливий механізм.....	177
5.1.4 Потенційні фактори та методологічні проблеми	179
5.1.5 Підсумок і майбутні перспективи	181
5.2 Магній і вагітність	185
5.3 Магній як засіб профілактики захворювань	196
5.3.1 Магній і мігрень	196
5.3.2 Магній і хвороба Альцгеймера	197
5.3.3 Магній і інсульти.....	198
5.3.4 Магній і гіпертензія	199
5.3.5 Серцево-судинна хвороба	201
5.3.6 Магній і цукровий діабет 2 типу	201
5.4 Магній і COVID-19	206
5.4.1 Дефіцит магнію як детермінанта виникнення, прогресування та тяжкості COVID-19	206
5.4.2 Можливість використання добавок магнію для профілактики та лікування COVID-19	214
5.4.2.1 Дихальна система	215

5.4.2.2 Профілактика синдромів репродуктивної системи	215
5.4.2.3 Контроль серцево-судинних симптомів.....	217
5.4.2.4 Поліпшення інших супутніх розладів	219
5.4.2.5 Дилема в лікуванні	220
5.4.2.6 Безпека, клінічні рекомендації та очікувана ефективність добавок магнію для терапії COVID-19	222
5.4.2.7 Перспектива	226
5.5 Магній і рак	233
5.5.1 Магній і рак: фокус на культивованих клітинах	233
5.5.2 Магній і рак: акцент на тваринних моделях.....	237
5.5.3 Низький вміст магнію та рак: дослідження на людях ..	238
5.6 Магній і хронічні захворювання нирок	246
5.6.1 Кальцифікація судин і магній	247
5.6.2 Магній і серцево-судинні захворювання	250
5.6.3 Магнієво-кістково-мінеральний обмін	251
5.6.4 Магній і гіпертонія.....	252
5.6.5 Магній і цукровий діабет	253
5.6.6 Магній і втома / депресія.....	255
5.7 Магній і ментальні розлади	261
5.7.1 Біологічна обґрунтованість застосування магнію для лікування головного мозку та психічних розладів	263
5.7.2 Депресія	265
5.7.3 Тривожні розлади.....	267
5.7.4 Обсесивно-компульсивний розлад (ОКР)	268
5.7.5 Шизофренія (SCZ)	268
5.7.6 Розлади харчової поведінки	268
5.7.7 Синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ).....	269
5.7.8 Розлад аутистичного спектру (РАС).....	269
5.8 Магній і стрес	277
5.8.1 Взаємодія магнію зі стресовими шляхами	278
5.8.2 Дефіцит магнію, стрес і різні патології	282
5.8.3 Стрес і мозок	287
5.8.4 Магній в період розвитку	288
5.8.5 Магній і шкідливі звички	289
5.8.6 Магній і речовина Р	290
ПІСЛЯМОВА.....	297

ПЕРЕДМОВА

Є така відома фраза: важливо опинитися вчасно у необхідному тобі місці. Насправді вона працює.

Декілька років тому співавтор цієї книги начебто випадково був долучений до експертизи цікавого бальнеологічного засобу «Магнієва олія». Його автор і виробник Кравчук Василь Іванович виявився справжнім ініціатором надзвичайно багатопланового проєкту під загальною назвою «Магній і життя».

До речі, саме так називається книга американського дослідника Марка Сіркуса, яка перекладена російською. Знайомство з нею дозволило пересвідчитися: при всій повазі до автора і великого обсягу матеріалу, таку книгу можна було б написати по-іншому. Тому ми вирішили не йти найпростішим шляхом, тобто перекласти книгу Марка Сіркуса на українську, а вирішили створили свою книгу із своїм баченням магнію як есенційного мікронутрієнту. Це необхідно було зробити ще й тому, що на фоні надзвичайного розмаїття закордонної наукової літератури з досліджень магнію (про що читач може пересвідчитися), вітчизняних - не те що досліджень, а хоча б публікацій - можна перерахувати на пальцях однієї руки (за винятком мінеральних вод та «Магнієвої олії»). Це спонукало авторів на цю роботу.

Отже, починаємо...

РОЗДІЛ 1

ЗАГАЛЬНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

1.1 Загальна характеристика

Магній є четвертим за поширеністю елементом в організмі людини ($\text{Ca}^{2+} > \text{K}^+ > \text{Na}^+ > \text{Mg}^{2+}$) та другим за поширеністю катіоном у клітинах організму після калію. В організмі людини при народженні міститься 760 мг магнію, і ця кількість збільшується до 5 г приблизно до 4-5 місяців [1, 2].

Загальна кількість Mg^{2+} в організмі коливається від 20 до 28 г [2, 3]. Більше 99 % всього Mg^{2+} організму знаходиться у внутрішньоклітинному просторі, в основному депонується у кістках (50–65 %), де разом із кальцієм та фосфором бере участь у побудові скелета, а також м'язів, м'яких тканин і органів (34-39 %), тоді як менше 1-2 % міститься у крові та позаклітинній рідині [4, 5].

Концентрація магнію в еритроцитах утричі вища, ніж у плазмі [6], де нормальні концентрації магнію коливаються від 0,75 до 0,95 ммоль/л [7]. До 70% всього Mg^{2+} плазми знаходиться в іонізованій (вільній) активній формі [8]. Рівень магнію у сироватці менше 1,7–1,8 мг/дл (0,75 ммоль/л) є станом, що визначається як гіпомагніємія [9]. Рівні магнію вище 2,07 мг/дл (0,85 ммоль/л), швидше за все, пов'язані з адекватними системними рівнями магнію [10, 11]. Є думка, що людям з рівнем магнію у сироватці від 0,75 до 0,85 ммоль/л слід провести подальше дослідження для підтвердження статусу магнію в організмі [12]. Крім того, екскреція з сечею < 80 мг на день може вказувати на ризик дефіциту магнію, оскільки при цьому стані ниркова екскреція знижується як компенсаторний механізм [13].

За аналогією з кальцієм, вміст магнію в організмі фізіологічно регулюється трьома основними механізмами: всмоктування в кишечнику, реабсорбція/виведення нирками та обмін з пулу магнію в організмі (тобто кісток). Запаси Mg^{2+} жорстко регулюються за рахунок збалансованої взаємодії між кишковою абсорбцією та нирковою екскрецією у нормальних умовах. Виведення магнію нирками звичайно збільшується при надлишку магнію і може знижуватися до 1 мг-екв магнію (~12 мг) в сечі при його дефіциті. Незважаючи на реабсорбцію в нирках, магній може додатково поступати з кісток, м'язів та внутрішніх органів для збереження нормального рівня в сироватці при низькому споживанні, як у випадку з кальцієм [14].

Недостатній рівень Mg^{2+} у хворих документовано з кінця минулого століття [15]. Проте, незважаючи на загально-визнану важливість магнію, його біодоступність зазвичай не вивчається, а вміст у пацієнтів не контролюється, тому магній називають «забутим катіоном» [16, 17]. Крім того, рівні магнію в сироватці зазвичай не відображають вміст магнію у різних частинах тіла. Тому нормальний рівень магнію в сироватці крові не виключає дефіциту магнію [18].

За останні 20-30 років велика кількість епідеміологічних, клінічних та експериментальних досліджень показало, що порушення рівня магнію, такі як гіпомagneмія та/або хронічний дефіцит магнію, можуть призводити до порушень майже в кожному органі, сприяючи або посилюючи патологічні наслідки і викликаючи потенційно фатальні ускладнення [19, 20, 21].

Субклінічний дефіцит магнію не рідкість серед населення загалом [18]. Хоча нирки обмежують екскрецію цього мінералу із сечею, щоб уникнути гіпомagneмії, звичайне низьке споживання магнію або надмірні втрати через різні причини та стани можуть призвести до субклінічної недо-

статності магнію. Ранні ознаки дефіциту магнію включають слабкість, втрату апетиту, стомлюваність, нудоту та блювання. Після цього при посиленні дефіциту магнію можуть виникати м'язові скорочення та судоми, оніміння, поколювання, зміни особистості, коронарні спазми, порушення серцевого ритму та судоми [22]. Нарешті, тяжкий дефіцит магнію може призвести до гіпокальціємії або гіпокаліємії через порушення мінерального гомеостазу [23].

Як згадувалося раніше, гіпомагніємія зазвичай визначається як концентрація магнію в сироватці $<0,75$ ммоль/л [21]. Проте, існують різні побоювання з приводу використання цього параметра як маркера реального вмісту магнію в клітинах/організмі [9].

1.2 Біохімія магнію для розуміння наслідків його дефіциту

Магній (атомний номер 12, атомна маса 24,30 Da) класифікується як лужноземельний метал, що належить до другої групи періодичної таблиці елементів. Подібно до кальцію його ступінь окислення дорівнює $2+$ і через його високу реакційну здатність він часто зустрічається у вигляді вільного катіону Mg^{2+} у водному розчині або у вигляді частини значної різноманітності сполук, включаючи хлориди, карбонати та гідроксиди.

Mg^{2+} всмоктується здебільшого у тонкому кишечнику, хоча частина його також всмоктується в товстому кишечнику. Існують дві відомі транспортні системи для Mg^{2+} : пасивний парацелюлярний механізм та трансцелюлярний транспорт за допомогою спеціальних каналів та транспортерів Mg^{2+} . Зокрема, були описані член 1 родини транспортерів розчинених речовин 41 (SLC41A1), транспортер магнію 1 (MagT1) та меластанін 6 та 7 типів з тимчасовим рецепторним по-

тенціалом (TRPM6 та TRPM7). Роль цих переносників Mg^{2+} у встановленні його гомеостазу та молекулярний механізм їхньої дії були докладно розглянуті у багатьох роботах [2, 24-32]. Гомеостаз Mg^{2+} підтримується кишечником, кістками та нирками під гормональним контролем. Сироватковий Mg^{2+} фільтрується нирковими клубочками і потім реабсорбується вздовж нефрону, де шляхи реабсорбції розрізняються в кожному сегменті. Транспорт магнію через клітинні мембрани характеризується тканинною мінливістю і серед тканин організму вище в серці, печінці, нирках, скелетних м'язах, головному мозку. Таким чином, транспорт магнію, фізіологія гомеостазу магнію та метаболічна активність клітини суворо корелюють [19, 23, 25, 33-35].

Рівень ниркової екскреції Mg^{2+} переважно залежить від його концентрації у сироватці крові. Концентрації магнію в крові суворо регулюються, щоб підтримувати нормальний діапазон, навіть якщо споживання магнію з їжею низьке або є надмірне виділення магнію. Однак, у той час, як концентрації магнію в сироватці/плазмі залишаються в межах норми, внутрішньоклітинні концентрації магнію як у кістках, так і в м'яких тканинах можуть бути знижені [7]. На відміну від інших іонів, для яких клітини підтримують трансмембранні градієнти, клітинні та позаклітинні концентрації вільного Mg^{2+} подібні. Типові внутрішньоклітинні концентрації Mg^{2+} коливаються від 10 до 30 мМ. Однак, оскільки при попаданні в клітини більшість Mg^{2+} автоматично зв'язується з рибосомами, полінуклеотидами, АТФ і білками, його вільно доступна концентрація коливається в діапазоні від 0,5 до 1,2 мМ [36].

Приблизно половина магнію, що міститься в організмі, міститься в кістках, 30 % з яких є обмінними і функціонують як пул для стабілізації концентрації Mg^{2+} у сироватці [37]. Mg^{2+} є складовою частиною кристалів апатиту, у тому числі він вивільняється у процесі резорбції кістки. Інша половина

магнію локалізована в м'яких тканинах, при цьому <1% присутня в крові та приймає участь у перенесенні енергії, метаболізмі глюкози, ліпідів та білків, стабільності ДНК, РНК та проліферації клітин.

В даний час в базах даних ферментів зареєстровано більше 600 ензимів, де Mg^{2+} є кофактором, а для 200 — активатором [38, 39]. Зокрема, він переважно взаємодіє безпосередньо з субстратом, а не діє як справжній кофактор.

Участь магнію у багатьох клітинних процесах докладно представлено на рис. 1.1, який пояснює, чому зазвичай низьке споживання магнію викликає зміни у біохімічних шляхах, що з часом можуть призвести до підвищеного ризику захворювання.

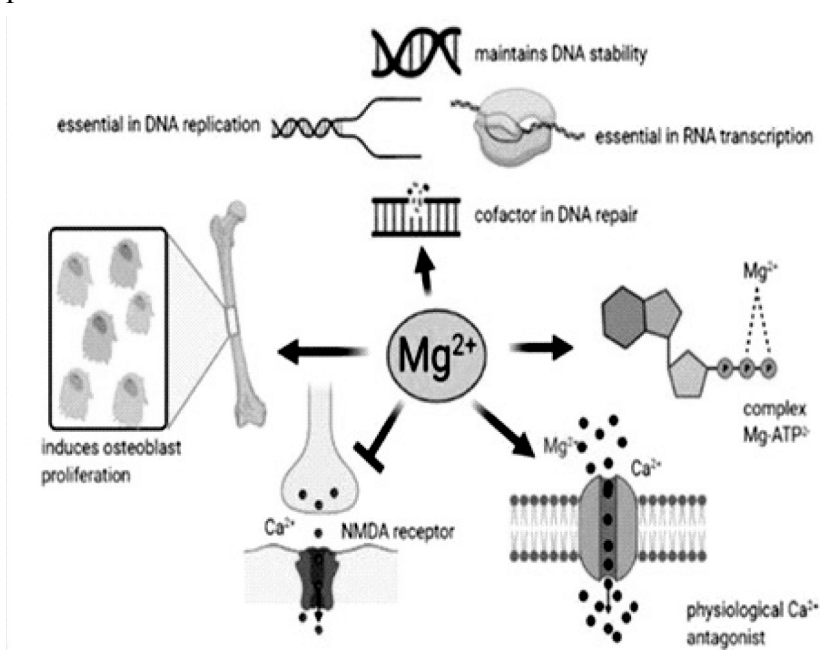


Рис. 1.1. Біохімічна участь магнію у багатьох клітинних процесах (BioRender.com)

Комплекс $MgATP2$ необхідний для активності багатьох ферментів. В цілому, Mg^{2+} діє як кофактор у всіх реакціях, пов'язаних з використанням та переносом АТФ, включаючи клітинні відповіді на фактори росту та проліферацію клітин, таким чином, беручи участь практично у всіх процесах у клітинах. Доступність Mg^{2+} є критичною проблемою для вуглеводного обміну, що може пояснити його роль при цукровому діабеті типу 2 [40].

Mg^{2+} необхідний для формування правильної структури та активності ДНК- та РНК-полімераз [41, 42]. Крім того, топоізомерази, хелікази, екзонуклеази та великі групи АТФаз потребують Mg^{2+} для своєї активності, тому Mg^{2+} необхідний для реплікації ДНК, транскрипції РНК та утворення білків, таким чином беручи участь у контролі клітинної проліферації. Більш того, Mg^{2+} має вирішальне значення для підтримки геномної та генетичної стабільності, стабілізації природної конформації ДНК та діє як кофактор майже для кожного ферменту, який бере участь в ексцизійній репарації нуклеотидів. Зважаючи на ці ефекти, низька доступність Mg^{2+} може бути пов'язана з розвитком раку [2].

Концентрації Mg^{2+} у сироватці тісно пов'язані з кістковим метаболізмом; Mg^{2+} із кісткової поверхні постійно обмінюється із Mg^{2+} крові [43, 44]. Крім того, Mg^{2+} індукує проліферацію остеобластів [45], отже, наслідками дефіциту Mg^{2+} є прискорена втрата кісткової маси та зниження костеутворення [46].

Mg^{2+} бере участь у контролі активності деяких іонних каналів у багатьох тканинах. Крім того, Mg^{2+} діє як фізіологічний антагоніст Ca^{2+} усередині клітин, оскільки він може конкурувати з Ca^{2+} за сайти зв'язування у білках та транспортерах Ca^{2+} [48]. Це пов'язано з впливом магнію на серцево-судинну систему, м'язи і мозок.

Концентрації магнію в нейронах знижують збудливість рецептора N-метил-D-аспартату (NMDA), який необхідний для збуджуючої синаптичної передачі та пластичності нейронів при навчанні та запам'ятовуванні [49]. Магній блокує кальцієвий канал у рецепторі NMDA і має бути видалений для глутаматергічної збудливої передачі сигналів. Низькі рівні Mg^{2+} у сироватці підвищують активність рецепторів NMDA, тим самим посилюючи приплив Ca^{2+} та Na^{+} та збудливість нейронів. З цих причин дефіцит Mg^{2+} був виявлений при багатьох неврологічних розладах, таких як мігрень, хронічний біль, епілепсія, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона та інсульт, а також тривога та депресія [50].

1.2.1 Магній як ферментативний кофактор

Як зазначено вище, магній є кофактором для більш ніж 600 ферментів та активатором ще для 200 ферментів [51]. Враховуючи здатність Mg^{2+} зв'язувати неорганічний фосфат, АТФ, фосфокреатин та інші фосфометаболіти утворюють комплекси з магнієм, що має важливі наслідки для багатьох метаболічних реакцій, особливо пов'язаних із вуглеводним обміном та клітинною біоенергетикою. Зв'язування АТФ та Mg^{2+} призводить до адекватної конформації, яка дозволяє послабити термінальний зв'язок О-Р АТФ, тим самим полегшуючи перенесення фосфату [14, 52].

Першорядне значення магнію в гліколітичному шляху [53] та мітохондріальному синтезі АТФ [54] відоме давно. Багато гліколітичних ферментів чутливі до магнію, основною функцією якого є полегшення перенесення високоенергетичних фосфатів. Таким чином працюють гексокіназа, фосфофруктокіназа, фосфогліцераткіназа та піруваткіназа, тоді як альдолаза та енолаза потребують Mg^{2+} для своєї стабільності та активності [53].

У мітохондріях активність трьох важливих дегідрогеназ залежить від Mg^{2+} . Ізоцитратдегідрогеназа безпосередньо стимулюється комплексом Mg^{2+} -ізоцитрат [55], комплекс α -кетоглутаратдегідрогенази — вільним Mg^{2+} [56], піруватдегідрогеназа опосередковано стимулюється за допомогою стимулюючої дії Mg^{2+} на піруватдегідрогеназну фосфатазу [57]. Крім того, було показано, що Mg^{2+} є активатором синтезу АТФ мітохондріальною Fo/F1-АТФазою [58]. Крім того, було продемонстровано, що концентрація Mg^{2+} є низькою в мозку пацієнтів із мітохондріальними цитопатіями і що добавки коензиму Q10 покращують окисне фосфорилування та цитозольний рівень магнію [59].

Фермент креатинкіназа, що каталізує оборотну реакцію між креатинфосфатом та АДФ з утворенням креатину та АТФ, сильно залежить від концентрації вільного Mg^{2+} . Цей фермент може синтезувати АТФ при великому навантаженні на м'яз або серце і може бути локалізований як у цитозолі, так і в мітохондріях [53].

У печінці Mg^{2+} є важливим регулятором ферментів глікоконнеогенезу, включаючи глюкозо-6-фосфатазу та фосфоенолпіруваткарбоксікіназу [40].

Фундаментальна роль Mg^{2+} у гліколізі/глікоконнеогенезі, пентозофосфатному шляху та циклі Кребса також була продемонстрована у метаболічному аналізі печінки щурів, які отримували дієту з дефіцитом магнію. Результати цього дослідження показують, що вміст у печінці глюкозо-6-фосфату, лимонної, фумарової та яблучної кислот був значно знижений у тварин, які отримували дієту з дефіцитом магнію, а також фруктозо-6-фосфату та янтарної кислоти. Навпаки, рівні мРНК споріднених ферментів, таких як глюкокіназа, глюкозо-6-фосфатаза, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа і фосфоенолпіруваткарбоксікіназа, істотно не відрізнялися між контрольними та обробленими тваринами. Ці дані показали,

що в печінці вміст метаболітів, змінено при дефіциті магнію [60], тому збалансований статус магнію є важливою умовою адекватного вуглеводного обміну [61].

У зв'язку з цим дефіцит магнію корелює з цукровим діабетом 2 типу, метаболічним синдромом та резистентністю до інсуліну [62]. Як і всі інші протеїнкінази, активність тирозинкінази β -субодиниці рецептора інсуліну залежить від концентрації магнію, тому дефіцит магнію може призвести до порушення синтезу інсуліну. Іншими словами, що нижчий базальний рівень магнію, то більша кількість інсуліну потрібна для метаболізму того ж навантаження глюкози, що вказує на зниження чутливості до інсуліну [62, 63]. Недавнє дослідження демонструє, що магній покращує споживання глюкози та толерантність до глюкози за рахунок двох основних механізмів: стимуляції експресії гена GLUT4 та транслокації цього транспортера глюкози до плазматичної мембрани, а також пригнічення ефекту глюкагону та шляху глюконеогенезу у печінці та м'язах [64]. У табл. 1.1 наведено основні ферменти вуглеводного обміну, для правильної дії яких потрібен магній.

1.2.2 Магній та нуклеїнові кислоти

Широко відомо, що двовалентні катіони впливають на структуру дуплексної ДНК. Можливість взаємодії водневих зв'язків між катіонами та ДНК більша для двовалентних іонів через їх гідратаційні властивості. Іон Mg^{2+} притягує негативно заряджені фосфатні групи ДНК та зі своїми шестикоординованими молекулами води утворює водневі зв'язки, локально знижуючи щільність негативного заряду ДНК та стабілізуючи її структуру та природну конформацію [66]. Цей ефект магнію можна назвати «захисним ефектом». Однак коли магній «ковалентно» зв'язується з ДНК, він

утворює пов'язаний координаційний комплекс, викликаючи локальне спотворення подвійної спіралі, що може призвести до руйнування клітини.

Таблиця 1.1

Основні магній-залежні ферменти вуглеводного обміну

Локалізація	Фермент	Посилання
Цитозоль: гліколітичний шлях	Гексокіназа	[53]
	Фосфофруктокіназа	
	Фосфогліцераткіназа	
	Піруваткіназа	
	Альдолаза	
	Енолаза	
Мітохондрії	Піруватдегідрогеназна фосфатаза	[65]
	Ізоцитратдегідрогеназа	[55]
	α -кетоглютаратдегідрогеназа	[56]
	F ₀ /F ₁ -АТФаза	[58]
Цитозоль м'язів, мітохондрії клітин серця	Креатинкіназа	[53]
Печінка, цитозоль	Фосфоенолпіруваткарбоксикіназа	[40]
	Глюкозо-6-фосфатаза	
β -субодиниці рецептора інсуліну	Активність рецептора тірозінкінази	[62,63]

Цей ефект проявляється при більш високих концентраціях магнію, тому підтримання клітинної концентрації Mg²⁺ у фізіологічних межах необхідне для стабільності ДНК [66].

Як зазначено вище, Mg²⁺ також відіграє важливу роль у механізмах репарації ДНК. Декілька ферментів цих систем

залежать від магнію, деякі з них є загальними для різних систем репарації, таких як бета ДНК-полімераза, ДНК-лігаза та ДНК-ендонуклеаза, тоді як інші специфічні для одного механізму репарації [67].

Всі ДНК-полімерази каталізують одну і ту ж реакцію перенесення нуклеотидів, утворюючи і розриваючи фосфодієфірні зв'язки, і всі ДНК-полімерази містять в каталітичному центрі два-три консервативні карбоксилати. Іони Mg^{2+} нейтралізують заряд каталітичних карбоксилатів та трифосфатів dNTP, сприяючи таким чином вирівнюванню субстратів для хімічної реакції [68]. Крім того, інші важливі активності ядерних ферментів, що беруть участь у реплікації ДНК, залежать від магнію, такі як топоізомерази, хелікази та екзонуклеази. Таким чином, можна зробити висновок, що магній необхідний для структури, дублювання та відновлення ДНК, а також для підтримки геномної та генетичної стабільності. Отже, дефіцит магнію може сприяти мутаціям ДНК, які ведуть до ініціації канцерогенезу [67].

Що ж до РНК, про роль Mg^{2+} у відновленні денатуrowаних молекул тРНК повідомлялося ще у 1966 р. [69]. Пізніше важливість зв'язування Mg^{2+} для третинної структури тРНК обговорювалася протягом багатьох років, ставлячи під сумнів переважну дію неспецифічного дифузного зв'язування Mg^{2+} (або інших двовалентних катіонів) або специфічної взаємодії Mg^{2+} [2, 70, 71]. Показано, що іони магнію необхідні тРНК^{Phe} для правильного розпізнавання кодонів UUC/UUU під час рибосомних взаємодій з тРНК [72].

Встановлено, що біологічне середовище та біомолекули можуть стимулювати функції РНК [73]. При цьому, клітинні концентрації Mg^{2+} , хелатованого амінокислотами, стимулюють формування РНК та каталіз [74]. Вірогідно,

пов'язаний з амінокислотою іон Mg^{2+} може взаємодіяти з РНК, «ділячись» з нею іоном Mg^{2+} , зменшуючи тим самим вільну енергію згортання РНК, стабілізуючи структуру РНК та сприяючи високій каталітичній активності РНК [74]. Крім того, продемонстровано, що Mg^{2+} , хелатований дифосфатом нуклеотидів, також сприяє каталізу РНК так само, як Mg^{2+} , пов'язаний з амінокислотами [75]. Автори помітили, що стимулююча дія метаболітів, що містять дифосфат Mg^{2+} , є загальною для ферментів РНК та ДНК [75].

Більш того, при синтезі РНК для каталізу потрібні два іони Mg^{2+} [68], тому магній також бере участь у транскрипції РНК. РНК-полімерази хелатують перший з двох незамінних іонів магнію, необхідних для каталізу, другий іон переноситься в активний центр, пов'язаний з нуклеотидним субстратом, що надходить [76].

Трансдукція також залежить від внутрішньоклітинної концентрації магнію. Було висловлено припущення, що при зв'язуванні факторів росту з їх рецепторами Mg^{2+} проникає у клітину, а підвищений рівень цитозольного Mg^{2+} сприяє рибосомальній активності та синтезу білка. При цьому не слід забувати, що активність рецепторних та нерепеторних тирозинкіназ має обов'язкову потребу в Mg^{2+} , залучаючи магній до сигнальних шляхів факторів росту, таких як VEGF, EGF, PDGF тощо. Таким чином, Mg^{2+} є важливим фактором контролю клітинної проліферації [77].

Зважаючи на ці міркування, розумно припустити участь магнію в рості пухлини через здатність Mg^{2+} регулювати кілька ферментів, пов'язаних з раком, особливо тих, які беруть участь у гліколізі — кращому шляху, який використовується пухлинними клітинами для виробництва енергії і репарації ДНК. З іншого боку, низьке споживання Mg^{2+} з їжею є ризиком розвитку кількох типів раку [78].

1.2.3 Магній та кістковий метаболізм

Було помічено, що кістки у тварин з дефіцитом магнію ламкі та тендітні, а також можуть бути виявлені мікропереломи трабекул та сильне порушення механічних властивостей [79]. Загалом, усі експериментальні дані, отримані у дослідженнях на тваринах, вказують на те, що зниження споживання магнію з їжею є фактором ризику розвитку остеопорозу за допомогою різних механізмів [80]. Mg^{2+} збільшує розчинність мінералів у кристалах гідроксиапатиту, таких як P та Ca^{2+} , тим самим впливаючи на розмір та утворення кристалів [81]. Було продемонстровано, що жінки з остеопорозом і дефіцитом магнію мають більші та краще організовані кристали в трабекулярній кістці, ніж контрольна група, що робить кістку більш сприйнятливою до переломів [82].

Велике значення має складна взаємодія між магнієм і вітаміном D: вітамін D стимулює всмоктування магнію в кишечнику [83], а дефіцит магнію знижує рівень $1,25(OH)_2D_3$, таким чином, викликаючи магній-залежний резистентний до вітаміну D рахіт [84]. Фактично, магній необхідний для активності печінкової 25-гідроксилази та ниркової 1α -гідроксилази [85], які необхідні для перетворення $25(OH)D$ на його біологічно активну форму $1,25(OH)_2D_3$, а також для полегшення перенесення вітаміну D у тканини — мішені через вітамін D-зв'язуючий білок [86]. З іншого боку, магній також бере участь в інактивації вітаміну D, необхідного для активності ниркової 24-гідроксилази з утворенням $24,25(OH)_2D$ [87].

Інший складний взаємозв'язок виникає між магнієм і паратгормоном (ПТГ) і, таким чином, побічно між магнієм та кальцієм. ПТГ секретується паращитовидними залозами у відповідь на низький рівень кальцію в сироватці, і як висо-

кі, так і низькі рівні ПТГ можуть призвести до дисрегуляції кальцію та захворювання кісток. Зокрема, хронічна стійка активація рецептора ПТГ, що спостерігається при первинному гіперпаратиреозі, надає катаболічний вплив на кістку і призводить до посиленого обміну кісткової тканини, що призводить до втрати кісткової маси та підвищеного ризику переломів [88]. Фізіологічний рівень кальцію в сироватці негативно регулює секрецію ПТГ, але рівні ПТГ і магнію в сироватці також залежать один від одного. Низький рівень магнію стимулює секрецію ПТГ, але дуже низька концентрація магнію пригнічує секрецію ПТГ [89]. Магній також може знижувати секрецію ПТГ за низьких концентрацій кальцію [90]. Цікаво, що магній також необхідний для чутливості органів-мішеней до ПТГ [21], а порушення периферичної відповіді ПТГ призводить до низької концентрації вітаміну D в сироватці крові [91].

Крім того, на тваринних моделях було продемонстровано, що дефіцит магнію клінічно викликає запальний синдром. Він характеризується активацією лейкоцитів та макрофагів, вивільненням запальних цитокінів та надмірною продукцією вільних радикалів. Оскільки магній діє як природний антагоніст кальцію, молекулярна основа запальної реакції може бути результатом модуляції концентрації внутрішньоклітинного кальцію [92]. Багато досліджень показали, що у людей помірний чи субклінічний дефіцит магнію може спричинити хронічне слабовиражене запалення або посилити запальний стрес, спричинений іншими факторами [93]. Це слабовиражене запалення збільшує секрецію прозапальних цитокінів, які стимулюють резорбцію кістки шляхом індукції диференціювання остеокластів з їх попередників [94]. Здатність Mg^{2+} зменшувати запальну реакцію та окислювальний стрес, а також покращувати запалення легенів, можливо, шляхом пригнічення шляху IL-6, шляху

NF-κB та кальцієвих каналів L-типу [95], висунула гіпотезу про можливість добавки магнію в профілактиці та лікуванні пацієнтів з COVID-19 [96, 97].

1.2.4 Магній, кальцій та серцево-судинна система

Як згадувалося раніше, існують складні взаємодії між магнієм та кальцієм і давно відомо, що споживання кальцію впливає на ретенцію магнію та навпаки. Як зазначено вище, співвідношення Mg^{2+}/Ca^{2+} дуже важливе для активності Ca^{2+} -АТФаз та інших білків, що транспортують Ca^{2+} [48], тому невеликі зміни в доступності Mg^{2+} усередині клітини можуть спричинити порушення метаболізму Ca^{2+} .

Магній відіграє важливу роль у серцево-судинній системі, впливаючи на метаболізм міокарда, гомеостаз Ca^{2+} та ендотелійзалежну вазодилатацію. Він також діє як антигіпертензивний, антиаритмічний, протизапальний та антикоагулянтний засіб. У міокарді відкриття Ca^{2+} -каналів L-типу викликає тривалий потік Ca^{2+} , який відповідає другій фазі серцевого потенціалу. Mg^{2+} інгібує ці канали, запобігаючи перевантаженню Ca^{2+} та клітинної токсичності і, таким чином, надаючи міокардіопротекторний ефект [98]. Два загальні механізми можуть пояснити, як Mg^{2+} регулює потоки Ca^{2+} через канали L-типу: зміна проникнення іонів та/або модуляція властивостей каналу. Запуск Ca^{2+} -каналу L-типу, у свою чергу, регулюється мембранним потенціалом, цитозольною концентрацією Ca^{2+} та фосфорилуванням каналу. Було продемонстровано, що ефект Mg^{2+} залежить від стану фосфорилування каналу, оскільки обробка фосфатазою знижує інгібуючий ефект Mg^{2+} [99]. Крім того, Mg^{2+} необхідний для Na^+/K^+ -АТФази, яка відповідає за активний внутрішньоклітинний транспорт K^+ . Mg^{2+} також

бере участь у регуляції припливу K^+ через різні K^+ -канали [100]. Антиаритмічну дію Mg^{2+} можна пояснити модуляцією серцевого потенціалу: інфузія магнію уповільнює атриоventрикулярну вузлову провідність, а також визначає подовження інтервалу PR та тривалості QRS на електрокардіограмі [101]. Дія Mg^{2+} на кардіоміоцити залежить і від інших механізмів, включаючи здатність Mg^{2+} конкурувати з Ca^{2+} за місця зв'язування в білках, таких як кальмодулін, тропонін С та парвальбумін [48], виступати як субстрат у комплексі з АТФ для кардіальної Ca^{2+} -АТФази, а також зміни спорідненості обмінника Na^+ - Ca^{2+} [2]. Таким чином, жорстка регуляція концентрації Mg^{2+} у міоцитах необхідна для оптимальної серцевої функції, адже гіпомагніємія може впливати на фізіологічну активність, що призводить до серцево-судинних захворювань [102].

Встановлено зв'язок між рівнями Mg^{2+} та артеріальним тиском [2, 21, 103]. У вазодилатаційний ефект Mg^{2+} залучено безліч різних механізмів, серед яких здатність Mg^{2+} діяти як природний блокатор кальцієвих каналів [104] і активувати ендотеліальну синтазу оксиду азоту, тим самим збільшуючи вивільнення оксиду азоту (NO) [102]. Крім того, Mg^{2+} (PGI_2) є фактором, що інгібує тромбоцити [2], бере участь у стадії синтезу простагландину E_1 (PGE_1), судинорозширюючого засобу та інгібітора тромбоцитів [104] і завдяки своїй протизапальній ролі Mg^{2+} призводить до поліпшення ліпідного профілю та стану ендотелію [2].

Нарешті, антагоністична дія Mg^{2+} на кальцієві канали та Ca^{2+} -зв'язуючі білки пов'язана з м'язовими судомами та спазмами, що спостерігаються у пацієнтів з гіпомагніємією [105]. У зв'язку з цим було опубліковано суперечливі результати про добавки магнію для профілактики клінічних судом [106].

1.2.5 Магній, кальцій та мозок

Одна з основних неврологічних функцій магнію пов'язана із взаємодією магнію з рецептором N-метил-D-аспартату (NMDA). Рецептори NMDA активуються при зв'язуванні глутамату та опосередковують приплив іонів Ca^{2+} та Na^+ та відтік іонів K^+ . Глутамат є основним збуджуючим нейротрансмітером у головному мозку, що діє шляхом зв'язування з різними транспортерами та рецепторами, серед яких катіонні канали AMPA (2-аміно-3-(3-гідрокси-5-метил-ізоксазол-4-іл) пропанова кислота) та NMDA. Родина рецепторів NMDA включає велику різноманітність підтипів рецепторів, як дигетеромерів, так і тригетеромерів, кожен з яких має різні біофізичні, фармакологічні та сигнальні властивості і різне розташування між областями мозку [107]. Якщо говорити про механізм дії Mg^{2+} , глутамат із пресинаптичного нейрона пов'язує рецептори AMPA та NMDA на постсинаптичному нейроні, але при нормальному мембранному потенціалі іони Mg^{2+} блокують рецептори NMDA, дозволяючи активувати лише рецептор AMPA. Коли мембранний потенціал підвищується, рецептори NMDA розблоковуються та полегшують приплив катіонів при зв'язуванні глутамату. Коли концентрація Mg^{2+} знижується, блокується менше NMDA-каналів, і цей підвищений збуджуючий постсинаптичний потенціал викликає підвищену збудливість нейронів, що може призвести до окислювального стресу та загибелі нейронів [2]. Іншим механізмом, що залучає Mg^{2+} до гіперзбудливості нейронів, є його здатність регулювати функцію гальмівних ГАМК-рецепторів [108]. У разі низької концентрації Mg^{2+} мембранний потенціал буде вищим, що знімає блокаду Mg^{2+} рецепторів NMDA та сприяє підвищеній збудливості нейронів.

Примітно, що аномальна глутаматергічна нейротрансмісія пов'язана з багатьма неврологічними та психічними роз-

ладами, включаючи мігрень, хронічний біль, епілепсію, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, депресію та тривогу [109].

Крім того, механізм, що залежить від рецептора NMDA, бере участь у Mg^{2+} -залежному посиленні активності синтази оксиду азоту, викликаючи вивільнення NO, який має безліч функцій у головному мозку, таких як вазодилатація, регуляція транскрипції генів та вивільнення нейротрансмітерів [110]. Mg^{2+} також збільшує експресію та секрецію пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP), який має судинорозширювальну дію [111], у той час як дефіцит Mg^{2+} збільшує вивільнення субстанції P, нейрозапального агента, що стимулює секрецію медіаторів запалення. Отже, Mg^{2+} також відіграє роль у регуляції вивільнення нейропептидів та окислювального стресу, сприяючи підтримці здорової неврологічної функції.

1.3 Стратегії харчування для уникнення дефіциту магнію

Магній є важливою поживною речовиною для живих організмів, тому він повинен регулярно надходити з нашого раціону, щоб досягти рекомендованого споживання, запобігаючи дефіциту. Отже, важливо не тільки виявити можливі джерела магнію, але й оцінити біодоступність та фактори, які можуть впливати на його всмоктування та виведення.

1.3.1 Рекомендоване споживання та категорії людей, які ризикують отримати недостатнє споживання магнію

Рекомендації щодо споживання магнію та інших поживних речовин були надані Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), Продовольчою та сільськогосподар-

ською організацією (ФАО), Американською національною медичною академією (NAM) (раніше Інститутом медицини ІоМ), та Європейським агентством з безпеки харчових продуктів (EFSA). Відповідно до розвитку наукових знань про роль поживних речовин у здоров'ї людини, Рада з харчових продуктів та харчування Національної академії у партнерстві з Міністерством охорони здоров'я Канади оновила те, що раніше було відомо як рекомендовані дієтичні норми (RDA), і розробила нову версію цих рекомендацій під назвою «Довідкові норми споживання їжі» (DRI) [3,113,114]. Аналогічним чином, Європейське агентство безпеки харчових продуктів (EFSA) надає референтні значення дієти (DRV) [115, 116]. LARN («Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energy per la popolazione Italiana», що відповідає «Рекомендованим рівням споживання поживних речовин та енергії») — це остання версія італійських DRV, випущених у 2014 році Італійським товариством харчування людини, яка періодично оновлюється Комісією Товариства харчування людини (SINU) та Міністерством політики у галузі сільськогосподарства, продовольства та лісового господарства (CREA) відповідно до технічних звітів EFSA [16, 117-119].

Ці значення, які варіюються залежно від статі та конкретного віку, можуть використовуватися для визначення споживання поживних речовин, які важливі для планування раціону як у окремих осіб, так і у населення в цілому, і включають наступні показники:

- еталонне споживання для населення (PRI), яке відноситься до рівня споживання поживних речовин, достатнього для більшості людей і груп населення;
- середні потреби (ARs), які відносяться до рівня споживання, достатнього для задоволення фізіологічних потреб 50% здорових людей. Цей параметр зазвичай береться до уваги не лише для оцінки споживання нутрієнтів група-

ми людей та планування для них поживно-адекватних раціонів, але й для оцінки споживання нутрієнтів окремими людьми.

У разі недостатності наукових даних для оцінки AR та/або PRI адекватне споживання (AI) встановлюється шляхом оцінки споживання щодо здорової групи населення, яка, як передбачається, має адекватне споживання.

- Адекватне споживання (AI), таким чином, стосується споживання, яке, як передбачається, забезпечує достатність харчування;

- Верхній допустимий рівень споживання (UL): максимальне добове споживання, яке вважається безпечним/не надає несприятливого впливу на здоров'я всієї популяції.

Узагальнення рекомендацій по споживанню магнію представлено у табл. 1.2.

Адекватне споживання магнію немовлятами від народження до 12 місяців визначається з урахуванням середнього споживання магнію здоровими дітьми, які перебувають на грудному вигодовуванні, з додаванням твердої їжі протягом перших 7-12 місяців життя.

Поступовий перехід від дієти, заснованої виключно на молоці, до дієти, що включає інший набір сімейних продуктів, який відбувається протягом 6-24 місяців життя, потребує споживання здорового та збалансованого харчування. Адекватне споживання мікронутрієнтів має вирішальне значення у цей чутливий період росту та розвитку [120]. Недостатнє споживання деяких мікронутрієнтів спостерігається й у промислово розвинених країнах. Щодо магнію, рекомендації ВООЗ/ФАО, Американської національної медичної академії та EFSA щодо потреб немовлят були засновані на оцінках споживання [116, 121, 122]. Недостатньо інформації ні про магній, ні про фосфор, щоб встановити UL для немовлят та дітей молодшого віку (0-3 роки).

Таблиця 1.2

**Рекомендації щодо споживання магнію,
виражені в термінах:**

референтне споживання для населення (PRI), середня потреба (AR), рекомендована дієтична норма (RDA) — дієтичне референтне споживання (DRI), дієтичні референтні значення (DRV) — адекватне споживання (AI), «Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione Italiana» (LARN) і допустимий верхній рівень споживання (UL).

Вік	PRI (мг)	AR (мг)	UL* (мг)	RDA- DRI (мг)	DRV- AI (мг)	LARN (мг)
1	2	3	4	5	6	7
Від народження до 6 місяців	-		Nd	30		
Немовлята 7–12 місяців	80	Nd	Nd	75	80	80
Діти 1–3 роки	80	65	250	80	170	80
Діти 4–6 років	100	85	250	130	230	100
Діти 7–12 років	150	130	250	240	230	150
Хлопчики-підлітки 11–18 років	240	170–200	250	410	300	240
Дівчатка-підлітки 11–18 років	240	170–200	250	360	250	240
Чоловіки	240	170	250	400–420	350	240
Жінки	240	170	250	310–320	300	240
Вагітні	240	170	250	360–400	300	240
Грудне вигодовування	240	170	250	310–360	300	240

* значення UL відноситься до магнію, що приймається у формі фармацевтичних препаратів або харчових добавок, на додаток до вмісту магнію, який вже присутній у раціоні.

Зважаючи на всі дані, отримані в результаті проспективних обсерваційних досліджень та досліджень балансу, група EFSA в останній версії Наукового висновку про рекомендовані значення дієтичного харчування (DRV) для магнію (2015 р.) [116] вирішила встановити AI на основі спостережуваного споживання у дев'яти країнах Європейського союзу (Італія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Ірландія, Латвія, Нідерланди, Швеція та Великобританія). Група запропонувала встановити AI залежно від статі для дорослих різного віку. З огляду на розподіл середніх значень споживання, що спостерігаються, комісія запропонувала значення AI залежно від статі та віку, як зазначено в табл. 1.2.

Є кілька міжнародних рекомендацій, які дають поради для населення. Тому, щоб підтримувати здоровий стан, при вказівці або описі рекомендованої кількості макро-мікроелементів важливо вказати, яка система та/або оновлені джерела були використані, оскільки значення схожі, але не завжди однакові. Наприклад, потреби в магнії (RDA) для дорослих (18–29 років) в Японії становлять 340–370 і 270–290 мг для чоловіків і жінок відповідно [115,123].

Під час вагітності та лактації правильне споживання магнію особливо важливе [124]. Тим не менш, оскільки вагітність викликає лише невелике збільшення потреби в магнії, яке, ймовірно, задовольняється за рахунок адаптивних фізіологічних механізмів, комісія EFSA розглядає той самий IA для невагітних і вагітних жінок. Дані з Cochrane Database of Systematic Reviews показують, що недостатньо високоякісних доказів для свідчення про корисність добавок магнію з їжею під час вагітності [125].

Аналогічним чином, беручи до уваги, що 25 мг/день виділяється з грудним молоком протягом перших шести місяців виключно грудного вигодовування і що існує стратегія адаптації метаболізму магнію як на рівні всмоктування,

так і на рівні елімінації, група розглядає той самий АІ для жінок, що не годують і годують. Італійська LARN згодна з цими міркуваннями, хоча значення нижче, ніж запропоновані EFSA.

Спортсменам рекомендується споживати підвищену кількість калію та магнію. Зокрема, 420 мг/день для чоловіків та 320 мг/день для жінок, вважаючи віковий діапазон 19–50 років [18]. Зазвичай ниркова елімінація включає приблизно 100 мгMg²⁺/день, тоді як втрати через піт зазвичай невеликі. Однак при інтенсивних фізичних навантаженнях ці втрати можуть значно зрости. Більш того, оскільки Mg²⁺ активує ферменти, що беруть участь у синтезі білка, бере участь у метаболізмі АТФ, а рівні Mg²⁺ у сироватці знижуються при фізичних навантаженнях, добавки магнію можуть покращити енергетичний обмін та доступність АТФ. Добавки магнію, як правило, не впливають на працездатність спортсмена, за винятком випадків дефіциту [126, 127, 128, 129, 130], хоча цей результат, мабуть, спростовується недавнім подвійним сліпим дослідженням [131]. Незважаючи на певні критичні зауваження (наприклад, невелика кількість суб'єктів та відсутність початкового визначення статусу магнію), ці результати свідчать, що добавка магнію (порівняно з плацебо) значно зменшувала м'язову втому та покращувала відчуття відновлення. В недавно оновленому Cochrane Review розглядалася роль магнію в лікуванні судом скелетних м'язів, зокрема, пов'язаних з фізичними вправами або із хворобливим станом. Крім того, добавки магнію не забезпечували клінічно значущої профілактики судом у людей похилого віку із судомами скелетних м'язів. Також необхідні подальші дослідження для оцінки захисної дії магнію [106].

Крім спортсменів, від дефіциту магнію частіше страждають такі групи людей.

1. Літні люди поглинають менше магнію з кишечника і втрачають більше магнію через підвищену ниркову екскрецію. Хронічний дефіцит магнію дійсно часто зустрічається у людей похилого віку, як правило, через зниження як засвоєння їжі, так і кишкової абсорбції, і він, ймовірно, посилюється дефіцитом естрогенів, який виникає у старіючих жінок і чоловіків і викликає гіпермагнезурію [132]. В огляді [34] підкреслено ризик та наслідки зниження споживання та засвоєння магнію літніми людьми.

2. Люди, які страждають на шлунково-кишкові захворювання з наступною загальною мальабсорбцією, такими як хвороба Крона [117, 133-140], запальні захворювання кишечника [135, 138, 140, 141] та целиакія [142-150]. Зокрема, крім неефективності всмоктування через глютену хворобу, було виявлено, що безглютенна дієта бідна на клітковину і мікроелементи, такі як магній [151, 152]. Таким чином, люди, які страждають на глютену хворобу, є типовим прикладом суб'єктів, особливо сприйнятливих до дефіциту магнію, оскільки вони одночасно піддаються впливу двох факторів ризику.

3. Люди, які страждають на діабет 2 типу, хоча досі залишається незрозумілим, чи є дефіцит магнію причиною або наслідком цієї патології [3, 21, 135, 153-156].

4. Люди, які вживали алкоголь/алкоголіки або страждають на тривалий алкоголізм [3, 157-160] і, отже, страждають на кишкову мальабсорбцію. Спиртні напої (такі як бренді, коньяк, джин, ром, горілка та віскі) не містять значних слідів магнію. Помірне споживання алкоголю, такого як вино та пиво під час їжі, прийнятне та також включене до Середземноморської харчової піраміди (2–4 порції на день). Пиво та вино мають рівні магнію в діапазоні 30–250 мг/л, ферментований яблучний сидр має концентрацію магнію 10–50 мг/л. Однак, такі напої не можна вважати надійним

джерелом магнію, оскільки вони викликають магнезіурез і можуть надавати проносну дію з подальшими проблемами біодоступності та всмоктування. Етанол дійсно є магнезіуретиком, викликаючи дисфункцію проксимальних каналців і збільшуючи втрату магнію з сечею, і його дія швидка і звичайна для людей з негативним балансом магнію [6, 161].

5. Люди, які отримують лікування певними фармпрепаратами (наприклад, діуретики, інгібітори протонної помпи, такролімус, імуносупресори, хіміотерапевтичні засоби та деякі препарати на основі фосфатів) [6].

Тим не менш, важливо зазначити, що більшість зовні здорових людей ризикують отримати недостатнє споживання магнію через зниження його вмісту в сучасній західній дієті, яка характеризується широким використанням демінералізованої води, оброблених харчових продуктів та сільськогосподарських методів, у яких використовується недостатня кількість магнію для вирощування продуктів харчування [162-164]. Повідомляється, що близько 75% населення Іспанії виявили споживання магнію нижче 80 % національних та європейських добових рекомендованих доз [165]. Дані про харчові звички людей показують, що споживання магнію нижче за рекомендовану кількість як у Сполучених Штатах, так і в Європі. Епідеміологічні дослідження показали, що люди, які дотримуються дієти західного типу, отримують недостатню кількість мікронутрієнтів і, зокрема, кількість магнію, яка становить <30–50% від рекомендованої добової норми. Відповідно, споживання магнію з їжею в Сполучених Штатах за останні 100 років знизилося приблизно з 500 мг/день до 175-225 мг/день [21]. Загалом аналогічне зниження щоденного споживання магнію у людей, які дотримуються західної дієти, повідомляється в огляді [164].

1.3.2 Вміст магнію в їжі та біодоступність

Вважається, що магній широко поширений у харчових продуктах, хоча на кількість магнію в них впливають різні фактори, включаючи ґрунт і воду, що використовуються для зрошення, добрива, консервування, а також методи очищення, обробки та приготування їжі. Бобові, горіхи (мигдаль, кешью, бразильські горіхи та арахіс), цільнозерновий хліб та крупи (коричневий рис, просо), деякі фрукти та какао вважаються добрими джерелами магнію. Тим не менш, кислий, легкий і піщаний ґрунт зазвичай має дефіцит магнію. Більш того, сільськогосподарські методи, такі як використання калію та амонію у високих концентраціях у добривах, призводять до виснаження запасів магнію в продуктах харчування [1]. Про це свідчить, зокрема, мета-аналіз впливу добрив на вміст магнію у ґрунті [166].

Зелені листові овочі часто вважаються продуктами, багатими магнієм, відповідно до гіпотези про те, що магній, пов'язаний з хлорофілом, може бути важливим джерелом магнію. Ця гіпотеза заснована на тому, що відомо про залізо, яке аналогічно пов'язане з порфіриновим кільцем гема і засвоюється більшою мірою, ніж негемове залізо. Ця концепція невірна з багатьох причин: кислий рН шлункового соку викликає швидку і незворотну деградацію хлорофілів до відповідних їм феофітинів, а теоретична кількість пов'язаного з хлорофілом магнію, присутнього у хлорофілі а, становить 2,72%, а в хлорофілі b 2,68% від загальної маси. У листових зелених овочах, таких як салат і шпинат, магній, пов'язаний з хлорофілом, становить від 2,5% до 10,5% від загальної кількості магнію, тоді як інші поширені зелені овочі, бобові та фрукти містять <1% магнію, пов'язаного із хлорофілом. Тому, «магній, пов'язаний з хлорофілом, становить невелику і незначну з погляду харчування частину

загального споживання магнію в промислово розвинених країнах» [167].

Як згадувалося раніше, деякі методи обробки харчових продуктів, такі як варіння овочів та очищення зерна з подальшим видаленням зародків та висівок, призводять до значного зниження вмісту магнію. Втрати магнію при переробці харчових продуктів значні: біле борошно (-82%), шліфований рис (-83%), крохмаль (-97%), білий цукор (-99%). З 1968 р. відбулося зниження вмісту магнію в пшениці на 20%, ймовірно, через кислий ґрунт, розведення врожаю та незбалансоване використання добрив (високий рівень азоту, фосфору та калію) [168]. Гідросфера (тобто моря та океани) є найбагатшим джерелом біологічно доступного магнію (близько 55 ммоль/л). Нерафінована морська сіль дійсно багата магнієм, який становить приблизно 12% маси натрію, хоча в рафінованій солі, яка зазвичай присутня в продуктах харчування і додається для приготування їжі на промисловому або домашньому рівні, магній відсутній [6, 18]. Таким чином, західна дієта, що характеризується легкою у приготуванні їжею та фаст-фудом, таким як рафінована та оброблена їжа з майже повною відсутністю бобових та насіння, обумовлює дефіцит магнію у здорових людей.

Важливо відзначити, що кількісна оцінка вмісту поживних речовин у харчових продуктах повинна піддаватися критичному аналізу, оскільки також слід брати до уваги біодоступність поживних речовин та їх кількість у харчових порціях. Внутрішні та зовнішні фактори справді можуть помітно впливати на біодоступність поживних речовин, присутніх у харчових та нехарчових джерелах поживних речовин [169]. Крім того, необхідно враховувати реальне потенційне споживання нутрієнта з певною їжею у здоровій та збалансованій дієті.

Отже, ці та інші міркування необхідно враховувати під час складання таблиць харчування. Окремі харчові джерела магнію перелічені у табл. 1.3.

Таблиця 1.3

**Вміст магнію в харчових продуктах
згідно з даними різних організацій**

Продукт	EFSA (мг/ 100 г)	CREA (мг/ 100 г)	USDA (мг/ вимір)	Міра і вага
1	2	3	4	5
Пшеничні/зернові висівки	451	550	354	1 чашка, 50 г
Насіння гарбуза та кабачків сушене	429	592	764	1 чашка, 46 г
Какао порошок	545	499	29	1 ts ¹ 1,6 г
Насіння соняшнику сушені	346	² n.a.	173	1 чашка, 130 г
Пшеничний зародок	276	255	275	1 чашка, 115 г
Амарантове борошно	266	266	476	1 чашка, 193 г
Кешью сушені	258	260	352	1 чашка, 137 г
Солодкий, сушений мигдаль	251	264	386	1 чашка, 143 г
Арахіс, смажений	229	175	260	1 чашка, 146 г
Кіноа	² n.a.	189	335	1 чашка, 170 г
Пекан	168	121	132	1 чашка, 109 г
Фундук, сушений	163	163	187	1 чашка, 187 г
Квасоля, сушена	158	170	258	1 чашка, 184 г
Волоські горіхи, сушені	150	158	185	1 чашка, 169 г
Нут, сушений	150	131	158	1 чашка, 100 г
Фісташки, сушені	147	160	149	1 чашка, 123 г
Пшоно очищене	136	160	228	1 чашка, 200 г
Борошно пшеничне твердих сортів	136	120	164	1 чашка, 120 г

Вівсяне борошно	131	² n.a.	150	1 чашка, 169 г
Борошно гречане, цільна крупа	121	231	301	1 чашка, 120 г
Макадамія	115	120	156	1 чашка, 132 г
Цільнозернові макарони	111	101	95	1 чашка, 90 г
Сочевиця, сушена	101	83.1	113	1 чашка, 100 г

Примітки:

EFSA - European Food Consumption Database (<https://www.efsa.europa.eu/en/microstrategy/food-composition-data>, доступ лютий 2021 р.);

CREA надає список, упорядкований за зменшенням вмісту поживних речовин, доступ лютий 2021 р.);

(<https://www.crea.gov.it/> accessed on February 2021), аналогічно із EFSA The U.S. Department of Agriculture's (USDA's) Food Data Central (<https://fdc.nal.usda.gov/> доступ лютий 2021)

¹ – чайна ложка;

² — нема даних.

Згідно з даними 13 дієтологічних опитувань у дев'яти країнах Європейського Союзу (ЄС) до Брекситу, споживання магнію з їжею оцінювалося EFSA з урахуванням даних про споживання продуктів з Комплексної бази даних про споживання харчових продуктів у Європі EFSA та даних про склад бази даних про склад харчових продуктів EFSA (<https://www.efsa.europa.eu/en/microstrategy/food-composition-data>, станом на лютий 2021 р.). CREA надає список, упорядкований щодо зменшення вмісту поживних речовин (<https://www.crea.gov.it/>, станом на лютий 2021 р.), аналогічно до EFSA.

У Центрі даних про харчові продукти Міністерства сільського господарства США (USDA) (<https://fdc.nal.usda.gov/>, станом на лютий 2021 р.) зазначено вміст по-

живних речовин у багатьох продуктах та представлений повний список продуктів, що містять магній відповідно до міри/порції.

Було показано, що псевдозернові і цільнозернові пшениця, овес і просо є відмінними джерелами магнію, незважаючи на певні втрати під час приготування їжі. Наприклад, 100 г цільнозернових макаронів, зварених на воді, містять 42 мг магнію. Введення в щоденний раціон нерафінованих цілісних зерен, горіхів, бобових та нерафінованого темного шоколаду корисне для досягнення задовільної кількості магнію, оскільки вони є хорошими дієтичними джерелами магнію [18]. Серед фруктів високий вміст магнію міститься в сушених абрикосах і сушених бананах. Наприклад, нормальна порція сухофруктів (30 г) містить стільки ж магнію, скільки порція (100-150 г) деяких свіжих фруктів (наприклад, авокадо) [170, 171].

Згідно з Національною базою даних поживних речовин Міністерства сільського господарства США вміст магнію в какао знаходиться на значному рівні (2–4 мг/г сухого порошку). Отже, 40-грамова порція темного шоколаду з вмістом какао 70-80% міститиме ≈ 40 мг магнію, що достатньо для задоволення приблизно 10% добової рекомендованої норми (300-400 мг магнію/день для дорослих) [172].

Зазвичай з їжею щодня надходить близько 300 мг магнію, проте є кілька чинників, які перешкоджають чи сприяють доступності магнію. На жаль, дослідження біодоступності, представлені в літературі, охоплюють широкий діапазон доз Mg^{2+} (тобто від <100 до >1000 мг/день) і спостерігалися в різні періоди часу. Більше того, інші важливі змінні, такі як вік випробуваних, їх фізичний стан, введення магнію до прийому їжі та різні матриці прийому їжі не дозволяли порівнювати результати, що призводило до плутанини та явно суперечливих результатів.

Приблизно від 30% до 40% магнію, що споживається з їжею, зазвичай засвоюється організмом. Тим не менш, фактори, які можуть сприяти або перешкоджати засвоєнню магнію, обговорюються тут і схематично представлені на рис. 1.2.

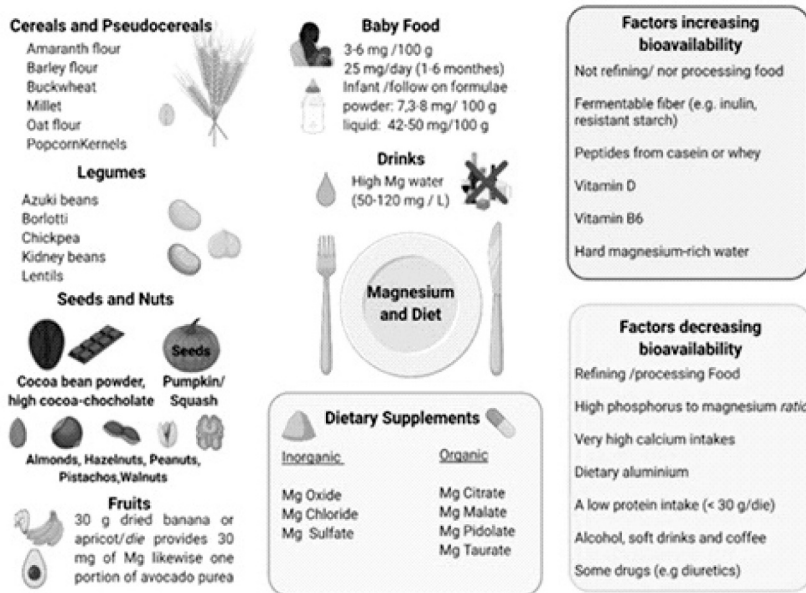


Рис. 1.2. **Магній та дієта.** Схематично представлені основні джерела магнію, добавки магнію та фактори, що підвищують або знижують біодоступність магнію (BioRender.com).

Загалом продукти з харчовими волокнами, що неферментуються, дійсно мають високий вміст магнію, проте їх біодоступність низька, як і у заліза [173]. Навпаки, ферментовані низько- або неперетравлювані вуглеводи (наприклад, інулін, олігосахариди, резистентний крохмаль, маніт та лактулоза) посилюють поглинання Mg^{2+} [4].

Серед сполук, які можуть впливати на засвоєння магнію, виділяють наступні.

1. Фітати та оксалати, присутні в продуктах, багатих на клітковину, можуть знижувати засвоєння магнію через хелатування металів. Тим не менш, зниження абсорбції магнію, викликане фітатом і целюлозою, зазвичай компенсується підвищеним споживанням магнію через його високі концентрації в продуктах, багатих на фітат і целюлозу [4, 174-177].

2. Фосфор: високі концентрації фосфатів можуть знижувати всмоктування магнію, в основному через утворення солей [178]. Основним джерелом фосфору є безалкогольні напої: споживання цих напоїв, як правило, багатих на фосфорну кислоту, значно зросло за останню чверть століття. Збільшення харчового фосфату також пов'язане з фосфатними добавками, присутніми в багатьох продуктах харчування, але переважно в переробленому м'ясі [18]. Молочні продукти, особливо сир, мають дуже високе співвідношення фосфор/магній. Наприклад, сир чеддер має співвідношення фосфор/магній ~ 18 і співвідношення кальцію/магнію $\sim 26,66$. Насіння гарбуза, навпаки, має співвідношення фосфор/магній $0,35$ і співвідношення кальцій/магній $0,21$ [18].

3. Дуже високе споживання кальцію може знизити абсорбцію магнію, зокрема біодоступність магнію знижується, коли споживання кальцію перевищує 10 мг/кг/день [18]. Все більше даних свідчить про те, що оптимальне співвідношення магній/кальцій у сироватці становить $0,4$. Таке співвідношення в діапазоні $0,36-0,28$ вважається заниженим. Це співвідношення є більш практичним і чутливим до статусу та/або обміну магнію, ніж рівень магнію в сироватці [12].

4. Алюміній може сприяти дефіциту магнію за рахунок приблизно 5-кратного зниження його абсорбції, 41% його утримання та зниження вмісту магнію в кістках. Оскільки алюміній широко поширений в сучасному суспільстві (наприклад, в кухонному посуді, дезодорантах, безрецептур-

них ліках, порошку, хлібобулочних виробів і т. д.), він може бути важливою причиною дефіциту магнію [18].

5. Пептиди з казеїну або сироватки можуть зв'язувати магній, що може сприяти абсорбції, аналогічно до інших двовалентних катіонів [179]. Низьке споживання білка (<30 г/день) може негативно впливати на засвоєння магнію, проте інші дослідження показали, що споживання магнію залежить від рівня споживання білка [180].

6. Вітамін D відіграє сприятливу роль в абсорбції Mg^{2+} [14, 85, 181, 182], а Mg^{2+} важливий для активації та інактивації вітаміну D [85].

7. Вітамін B6 співпрацює з магнієм у багатьох ферментних системах та збільшує накопичення внутрішньоклітинного магнію; дієта з дефіцитом вітаміну B6 може призвести до негативного балансу магнію за рахунок збільшення його екскреції [183, 184].

8. Високі дози цинку можуть заважати магнію. Nielsen et al. повідомили, що прийом 53 мг цинку на день (в 4 рази вище, ніж LARN) протягом 90 днів може знизити баланс магнію [185].

9. Рівень магнію знижується при надмірному споживанні етанолу, безалкогольних напоїв та кави [186].

10. Деякі препарати негативно впливають на стан магнію, зокрема діуретики, інсулін та препарати дігіталісу [23].

У свою чергу вміст магнію може впливати на biodostupnist' інших поживних речовин: дефіцит магнію може викликати гіпокальціємію [124]. Оптимальне співвідношення кальцію та магнію у раціоні складає 2:1. Більше того, як повідомлялося раніше, дефіцит магнію може змінити реакцію на вітамін D; люди з гіпокальціємією та дефіцитом магнію стають стійкими до фармакологічних доз 1,25-дигідроксिवітаміну D (активна форма вітаміну D).

Нещодавно докладно розглянуто роль магнію у протидії інфекції COVID-19 [85, 97, 187].

Вміст магнію у водопровідній/бутильованій воді може бути значним фактором його споживання. Водопровідна, мінеральна та бутильована вода дійсно можуть бути джерелами магнію, але кількість магнію у воді залежить від джерела та марки (від 1 мг/л до більш ніж 120 мг/л) [188-190]. Магній у питній воді можна розглядати як варіант для задоволення потреб організму в магнії, оскільки він має високу біодоступність [191]. Встановлено більш високу біодоступність магнію при вживанні мінеральної води, багатої на Mg^{2+} [192].

Вода, багата магнієм, може забезпечити до 30 % денної норми. Однак, магній майже відсутній у м'якій воді. У природній мінеральній воді магнії не нормується. Європейські правила щодо бутильованої питної води вказують, що на етикетці може бути зазначено, що вона багата на магній, якщо вона містить його більше 50 мг/л (Директива 2009/54/ЄС Європейського парламенту та Ради від 18 червня 2009 р. щодо експлуатації та маркетингу природних мінеральних вод).

Концентрації магнію в грудному молоці варіюють у широкому діапазоні (15–64 мг/л) із середнім значенням 31 мг/л та 75% зареєстрованих середніх концентрацій нижче 35 мг/л [193, 194].

Немовлята, які перебувають на грудному вигодовуванні (у віці 6-24 місяців), потребують прикорму, щоб задовольнити 50% своїх потреб у мікронутрієнтах, включаючи магній, які особливо важливі у чутливий період швидкого росту та розвитку від припинення грудного вигодовування до 2 років. Тому слід докласти зусиль, щоб забезпечити їх достатність у раціоні [121, 195].

Повідомляється, що сухі та рідкі суміші для дитячого харчування містять магній у кількості 42 мг/100 г і 7,3 мг/100 г відповідно. У дослідженні, присвяченому порівнянню не-

мовлят, яких годували комерційно приготованим дитячим харчуванням, та дітей, які не споживали приготовлене дитяче харчування, повідомлялося про вище споживання магнію в першій групі [195].

У розвинених країнах «навіть якщо діти споживають надлишок енергії, вони можуть не задовольняти всі потреби в мікронутрієнтах» [18]. Наприклад, більше чверті молодих людей з ожирінням і без ожиріння не отримують достатньої кількості магнію (27% та 29% відповідно) [196].

Магній часто додають в пластівці для сніданку та інші збагачені продукти [181, 197], щоб заповнити нестачу. За даними Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) продукти, що містять $\geq 20\%$ від 420 мг магнію, вважаються багатими джерелами цього основного мікроелемента для дорослих та дітей віком від 4 років та старше [198, 199]. Продукти, що забезпечують нижчі відсотки, також сприяють здоровому харчуванню.

1.3.3 Заяви про харчування та здоров'я

Заява «джерело вітамінів та/або мінералів» може стосуватися тільки продукту із значною кількістю поживних мікроелементів, як визначено в Додатку до Директиви 90/496/ЄЕС або відповідно до статті 7 Регламенту (ЄС) № 1925/2006 Європейського парламенту та Ради від 20 грудня 2006 р. про «додавання вітамінів та мінералів та деяких інших речовин до харчових продуктів». Це значення для магнію становить 300 мг. Заява про те, що їжа містить багато магнію, і будь-яке твердження, яке може мати таке ж значення для споживача, припустимо лише в тому випадку, якщо продукт містить як мінімум удвічі більше значення «джерела магнію». У Додатку до Директиви 90/496/ЄЕС повідомляється: «Як правило, 15% рекомендованої норми, зазначеної в цьому Додатку (375 мг

для магнію) поставляється на 100 г або 100 мл або на упаковку. Якщо упаковка містить лише одну порцію, слід враховувати при прийнятті рішення про те, що є значною кількістю».

Заява про те, що вміст однієї або кількох поживних речовин, крім вітамінів і мінералів, була збільшена, і будь-яка заява, наділена таким самим значенням для споживача, допускається лише в тому випадку, якщо продукт відповідає умовам заяви «джерело» і передбачено збільшення вмісту не менше на 30% порівняно з аналогічним продуктом. Європейський реєстр заяв про харчування та здоров'я [116] передбачає таку заяву про магній.

Стаття 13(1). Заява може бути використана тільки для харчових продуктів, які є, принаймні, джерелом магнію, як зазначено в пункті формули «джерело» магнію та в Додатку до Регламенту (ЄС) № 1924/2006.

- «Магній сприяє зниженню втоми»;
- «Магній сприяє електролітному балансу»;
- «Магній сприяє нормальному енергетичному метаболізму»;
- «Магній сприяє нормальній роботі нервової системи»;
- «Магній сприяє нормальній роботі м'язів»;
- «Магній сприяє нормальному синтезу білка»;
- «Магній сприяє нормальній психологічній функції»;
- «Магній сприяє підтримці нормального стану кісток»;
- «Магній сприяє підтримці нормальних зубів»;
- «Магній грає роль у процесі поділу клітин».

1.3.4 Харчові добавки магнію

Добавки магнію доступні в різних видах, включаючи неорганічні солі (наприклад, оксид магнію, хлорид, сульфат)

та органічні сполуки (наприклад, цитрат, малат, підолат, таурат). Всмоктування магнію з різних видів добавок неоднаково, проте результати, отримані в доступних дослідженнях на людях, навряд чи можна порівняти через відмінності між дизайнами досліджень. Навантаження Mg^{2+} , що вводиться, широко варіювалося в різних дослідженнях (від <100 до >1000 мг/добу), незалежно від віку суб'єктів (від немовлят до дорослих), їх фізичного стану або близькості прийому їжі до прийому. Крім того, абсорбція залежить від магнієвого статусу піддослідних. Тому дослідження біодоступності утруднені тим фактом, що випробувані особи не мають однаковий магнієвий статус на початку дослідження. Крім того, через відсутність простих, швидких та точних лабораторних тестів для вимірювання загального запасу магнію в організмі або для оцінки його розподілу в різних відділах оцінити статус магнію після його введення непросто. Оцінка рівня магнію в крові дає інформацію про гострі зміни магнію, але рівні крові не є адекватним маркером статусу магнію і не корелюють з рівнями в тканинних пулах [200]. В результаті дані часто є заплутаними та суперечливими. Однак, кількість поглинання Mg^{2+} залежить від прийнятої дози [201]. Наприклад, при низькому споживанні Mg^{2+} з їжею відносна швидкість абсорбції може досягати 80%, тоді як при надлишку Mg^{2+} вона знижується до 20% [33]. Зазвичай Mg^{2+} поглинається як іон [202, 203]. Краще всмоктуються в кишечнику розчинні форми магнію, ніж нерозчинні [204, 205]. Повідомляється, що відносна біодоступність Mg^{2+} вище, якщо його приймають протягом дня в кількох малих дозах, а не в великій кількості за одноразовий прийом [4]. Дослідження показали, що магній в аспартатній, хлоридній, цитратній та лактатній солі всмоктується майже повністю і є більш біодоступним, ніж сульфат і оксид магнію [204, 206]. Загалом було висловлено припущення, що абсорбція органічних солей магнію краща, ніж

абсорбція неорганічних сполук, тоді як інші дослідження не виявили відмінностей між складами солей [4, 200, 207, 208]. Неабсорбовані солі магнію зазвичай викликають діарею та проносні ефекти через осмотичну активність у кишечнику та товстій кишці та стимуляцію моторики шлунку [58].

Прийом оксиду магнію може супроводжуватися діареєю з потенціалом зниження всмоктування магнію [209].

Внутрішньовенне введення сульфату магнію використовувалося як токолітичний агент і для запобігання передчасній еклампсії [210]. Хлорид і сульфат магнію мають схожі ефекти. Як повідомляється в огляді Durlach et al. [211], вибір хлориду магнію здається кращим через його більш оптимальні клінічні і фармакологічні ефекти та нижчу тканинну токсичність порівняно з сульфатом магнію. Передбачається, що щоденна добавка 200 мг хелатного магнію (цитрату, лактату), ймовірно, безпечна, адекватна та достатня для значного збільшення концентрації магнію в негемолізованому зразку сироватки натщесерце до рівнів $>0,85$ мм $<1,1$ ммоль/л. Стабільний стан зазвичай досягається через 20-40 тижнів прийому добавок та залежить від дози [6].

Добавки можуть містити змішану сіль цитрату і малату магнію з вмістом магнію 12-15%, склад змішаної солі пропонується використовувати в харчових добавках, призначених для забезпечення до 300-540 мг на добу. Група EFSA дійшла висновку, що це джерело біодоступності магнію, але ступінь його біодоступності досі залишається незрозумілим [212].

Ates et al. [200] нещодавно вивчали на мишачій моделі розподіл різних органічних сполук магнію в тканинах, оцінюючи також ефекти різних доз введення. Крім того, вони оцінили потенційні відмінності між сполуками, пов'язаними з органічними кислотами (цитрат і малат магнію), і сполуками, пов'язаними з амінокислотами (ацетилтаурат і гліцинат магнію), з точки зору біодоступності. Ацетилтаурат магнію

підвищує рівень магнію у мозку незалежно від дози. Це спостереження може бути пов'язане з наявністю системи транспорту таурину в капілярних клітинах ендотелію гематоенцефалічного бар'єру [213], яка забезпечує високу швидкість абсорбції навіть у малих дозах таурату магнію. Насичена здатність транспортної системи таурину обмежує швидкість біодоступності магнію [214]. З іншого боку, рівень магнію у м'язах підвищувався лише після введення високих доз (405 мг/70 кг).

Ще одна сіль, яка часто присутня в харчових добавках, — це підолат магнію. Його константа дисоціації аналогічна константі неорганічних солей, тому він сильно дисоціює за фізіологічних значень рН [215]. Faggugia et al. припустили, що підолат магнію не здатний підтримувати нормальний внутрішньоклітинний вміст магнію в моделі остеобластів при використанні концентрації 1 мМ, що відповідає нормальному рівню магнію в сироватці [216].

Благотворний вплив добавок магнію виявився більш вираженим у людей похилого віку та алкоголіків, але не був особливо помітним у спортсменів і фізично активних людей [217]. Необхідні подальші дослідження тривалого прийому різних сполук магнію та їх впливу на інші тканини.

У плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні за участю дівчаток-підлітків показано, що щоденний прийом оксиду магнію значно збільшує МЩК (мінеральну щільність кісток) за рік [218]. Сильний зв'язок між тяжкою гіпомагніемією та підвищеним ризиком переломів був відзначений у проспективному когортному дослідженні, в якому взяли участь 2245 чоловіків за 25-річний період [219].

Дефіцит магнію не пов'язаний зі здоровим станом, проте слід уникати надмірного невибіркового лікування. Це веде до значної гіпермагніемії та ризику захворювань, пов'язаних з токсичними ефектами магнію. Захворювання,

пов'язані з дефіцитом магнію та токсичністю, узагальнені у табл. 1.4.

Таблиця 1.4

**Захворювання, пов'язані з дефіцитом магнію
та його токсичністю**

<i>Дефіцит магнію</i>	<i>Токсичність магнію</i>
Гіпокальціємія, гіпокаліємія	Діарея, нудота і блювання
Остеопороз	М'язова слабкість
Серцево-судинні порушення	Низький артеріальний тиск
Неврологічні розлади	Втратаглибокихсухожильних рефлексів
Цукровий діабет	Блокада синоатріального або атріовентрикулярного вузла
Пухлини	Параліч дихання
COVID-19	Зупинка серця

Якщо надходження дещо перевищує добову потребу, всмоктування магнію з кишечника знижується. Активна ниркова екскреція з сечею може перевищувати 100% фільтрованого навантаження [6]. Надлишок магнію з їжі не становить ризику у здорових людей, оскільки нирки виводять надмірну кількість із сечею [220]. Високі дози магнію з харчових добавок, ліків або інших джерел часто можуть викликати не тільки діарею, що супроводжується нудотою та спазмами в животі, а й початок захворювання [221]. Як повідомлялося раніше, препарати магнію, які найчастіше викликають діарею, включають карбонат, хлорид, глюконат і оксид магнію [222].

1.4 Методи оцінки статусу магнію

Перший огляд про взаємозв'язок між магнієм і здоров'ям було опубліковано в 1965 році [223]. Оскільки важливість магнію для здоров'я людини (і тварин) була зрозуміла, поста-

ло два питання: що відображає статус магнію?; у якій саме формі магній «працює»? Іншими словами, що краще розглядати — іонізований вільний Mg^{2+} або його загальну кількість, що складається як з вільного іона, так і з фракції, пов'язаної з клітинними і позаклітинними елементами [224, 225]? Ці два питання тісно взаємопов'язані, і, ймовірно, неможливо дати одну відповідь, оскільки вона залежить від кількох аспектів, як це чітко зазначено у літературі [226-228] та резюмовано у попередніх фрагментах.

Очевидно, що найлегше отримати зразки, отримані з сечі чи крові. Сечу відносно просто зібрати, але вміст у ній магнію сильно залежить від декількох факторів, таких як гормони або ліки, а також від складного гомеостазу між їжею та мобілізацією, в основному з кісток та/або м'язів [9, 203, 220, 226, 227]. Вік і стать також впливають на екскрецію з сечею [229-232]. Крім того, більш надійними є зразки сечі, зібрані за 24 години [227, 229, 231, 232], але часто зразок сечі складається з першої ранкової сечі [233, 234]. З усіх цих причин рівень магнію в сечі погано корелює зі статусом магнію в організмі, навіть якщо він може бути важливим компонентом «металомічної сигнатури» при тяжких патологіях, таких як рак підшлункової залози [90].

Зразки крові можуть складатися із сироватки, плазми або корпускулярної частини, тобто еритроцитів, мононуклеарів периферичної крові (МПК) та тромбоцитів. Однак у кількох роботах стверджувалося, що магній у сироватці не дає адекватної оцінки загального вмісту магнію в організмі, оскільки, як зазначалося раніше, становить близько 0,3–1% загального вмісту магнію [4, 5, 227]. Еритроцити крові також є невеликою часткою загального магнію (0,5%), ще нижче його у тромбоцитах. Отже, 99% магнію знаходиться переважно в кістках, м'язах і м'яких тканинах [4, 5, 227].

Магній у тканинах може бути більш надійним зразком для оцінки, але його вилучення, очевидно, може бути дуже інвазивним. Стверджується, що аналіз фіксованих під'язикових епітеліальних клітин за допомогою рентгенівського енергодисперсійного мікроаналізу (EXA tm) є дієвою альтернативою моніторингу статусу магнію у фізіологічному або патологічному стані. Ці клітини можна було легко зібрати, акуратно подряпавши під'язичну тканину, а потім зафіксувавши їх на предметному склі за допомогою цитологічного фіксатора [235-237].

Магній в цитозолі в основному пов'язаний з АТФ або з іншими фосфорильованими молекулами, такими як фосфокреатин або неорганічний фосфат. Цей метод, навіть якщо він обмежений виявленням цієї фракції, може застосовуватися для вимірювання вільного Mg^{2+} in vivo у нормальних [238-240] або патологічних суб'єктів [241-244] у деяких тканинах, таких як мозок або м'язи. Нещодавно було запропоновано застосування протонного ЯМР для оцінки іонізованого магнію в скелетних м'язах [245] та зразках плазми людини [246]. Однак для цих методів потрібне дуже дороге та складне обладнання із не менш складним аналітичним програмним забезпеченням [247]. Це обмежує їх застосування дуже спеціалізованими лабораторіями.

1.4.1 Атомно-абсорбційна спектроскопія

Для оцінки магнію в біологічних зразках атомно-абсорбційна спектроскопія (ААС), ймовірно, є найстарішим і найпоширенішим методом [248-250]. У нього є важлива перевага, яку можна застосовувати до всіх видів біологічних зразків [251-253], але основні недоліки полягають у тому, що підготовка зразка (зазвичай кислих екстрактів), калібрування приладу та аналіз вимагають великих витрат часу. Крім того,

виникають дві проблеми: безпека, оскільки для спалювання зразків потрібні небезпечні гази (суміш повітря/ацетилену), та розмір зразка (мільйони клітин або грами тканини). Ці недоліки частково усуваються атомно-емісійною спектроскопією з індуктивно пов'язаною плазмою (ICP-AES), яка дозволяє проводити одночасний багатоелементний аналіз невеликих біологічних зразків [250, 253-255]. Ці методи вимагають спеціалізованого персоналу для виконання. Нарешті, вони не дозволяють дослідникам розрізнити вільну та зв'язану форму аналізованого іона.

1.4.2 Іоноселективні електроди

Mg^{2+} можна виміряти потенціометрично за допомогою іоноселективного електрода, який разом із електродом порівняння утворює електрохімічну систему [3, 256]. Іонізований Mg^{2+} можна виміряти в цілісній крові [257], сироватці або плазмі [258] або в клітинах у вигляді еритроцитів [251]. Як і у випадку Ca^{2+} , деякі перешкоди, такі як зміни рН через втрату CO_2 , можуть впливати на комплексний баланс Mg^{2+} у сироватці [227, 259, 260]. Основними недоліками цього методу є відсутність специфічності електродів [261] і досить тривалий час реакції. Тим не менш, він має значний потенціал і все більше поширюється на практиці завдяки накопиченню даних про наявність іонізованого Mg^{2+} у різних клінічних ситуаціях. Цей параметр деякі автори вважають більш важливим, ніж загальний вміст магнію [3]. Розвитком цього методу є іоноселективні мікроелектроди, які можна застосовувати до цілих живих клітин. У цьому випадку клітини мають бути насаджені на мікроелектроди, щоб можна було виміряти цитозольну концентрацію Mg^{2+} . Досить вичерпне обговорення цієї техніки представлено у [256].

1.4.3 Оптичні датчики

Оптичні хемосенсиори для визначення магнію є важливою і зростаючою областю застосування завдяки їхній хорошій селективності, чутливості та простоті приготування. Пропонується кілька флуориметричних та колориметричних аналізів, проте розробка додатків більше зосереджена на флуориметричних, ніж на колориметричних можливо через більш високу селективність і чутливість перших [262].

1.4.3.1. Колориметричний або ферментативний аналіз.

Колориметричні аналізи комерційно доступні і засновані на прямому зв'язуванні магнію з хромофором, наприклад, кальмагітом [262-265] або ксилідиліновим синім [266], або ферментом, активність якого залежить від Mg^{2+} . У пробі на основі гліцеролкінази [267] продукт реакції (гліцерин-3-фосфат) окислюється до дигідроксиацетонфосфату і H_2O_2 за допомогою гліцерофосфатоксидази. Потім пероксидаза використовує H_2O_2 для відновлення хромогенного субстрату, утворення якого пропорційно. Доступні кілька комерційних комплектів, побудованих на запатентованих реактивах.

1.4.3.2 Флуоресцентні хемосенсиори

Останнім часом спостерігається тенденція до синтезу та застосування флуоресцентних барвників, специфічних для магнію, з метою уточнення не тільки вмісту магнію в клітинах або рідинах організму, але й для оцінки потоків цього іону у внутрішньоклітинному і позаклітинному середовищі [268-270]. Більшість комерційних барвників мають хорошу специфічність щодо вільного іонізованого Mg^{2+} , наприклад Mag-Fura-2, Mag-Indo-1, Mag-Fluo-3. Крім того, вони часто виявляють погану селективність по відношенню до інших іонів.

За останні два десятиліття було запропоновано кілька нових барвників, що мають кумаринову структуру, забезпе-

чену зарядженим β -дикетоном як сайтом зв'язування Mg^{2+} [271-273], або на основі алкоксистирил-функціоналізованих флуорофорів BODIPY,-4H-хінолізин-3-карбонової кислоти, що зв'язує метал [274]. Нещодавно були запропоновані стратегії отримання барвників, здатних накопичуватися в специфічних органелах [275, 276].

Натомість барвники на основі діазакраунгідроксихіноліну, так зване сімейство DCHQ, спеціально розроблені для моніторингу загального вмісту магнію в клітинах або клітинних лізатах [277-279]. Барвник DCHQ-5, зокрема, корисний для моніторингу загального вмісту магнію в цілих життєздатних клітинах, проаналізованих за допомогою проточної цитометрії, або клітинних лізатах, підданих флуориметричному аналізу, починаючи з дуже маленьких зразків, до 5×10^4 клітин/мл [280-282]. Були синтезовані та запропоновані інші барвники, які чекають широкого підтвердження свого біологічного застосування [283].

1.4.4 Елемент біоіміджингу

Хімічна візуалізація є абсолютно новою областю дослідження і дозволяє виявляти елементи з високою чутливістю та просторовою роздільною здатністю з додатковою перевагою, що полягає в одночасній оцінці кількох елементів або молекул [283, 284]. Хімічні методи візуалізації можуть надати докладну карту елементів та молекул усередині клітини в нанометричному / мікрометричному масштабі, відкриваючи нове вікно у розумінні клітинних функцій. Докладний огляд цих методів та методів підготовки зразків представлений у недавньому огляді Decelle et al. [284]. Зокрема, метали є хорошими об'єктами для рентгенівської флуоресцентної мікроскопії (XRF), в якій використовується збудження остовних електронів атомів, що призводить до випромінювання рент-

генівських променів, характерних для елементів у зразку. Однак для цих методів потрібні джерела рентгенівського випромінювання, і навіть якщо лабораторні джерела значно покращують свої характеристики [285], різниця в результатах, отриманих лабораторним обладнанням та джерелами синхротронного випромінювання, все ще помітна [270, 286].

Перше застосування рентгенівського виявлення магнію було запропоновано Hagney et al. у 1995 р. [235]. З тих пір біологічні додатки рентгенівських променів стали реальністю, навіть якщо вони все ще залишаються нішевою технікою. Клінічне застосування аналітичної скануючої електронної мікроскопії (АСЕМ) з використанням комп'ютерного елементного рентгенівського аналізу під'язикових епітеліальних клітин використовувалося для одночасного виявлення магнію та калію у пацієнтів з діабетом, які отримували добавки магнію [287]. Енергодисперсійна рентгенівська спектроскопія в поєднанні зі скануючою електронною мікроскопією дозволяє дослідникам кількісно визначати відмінності в елементному складі в біопсіях м'язів пацієнтів із захворюванням периферичних артерій (ЗПА), виявляючи значні відмінності, особливо у вмісті кальцію, магнію і сірки [288].

При використанні синхротронних джерел, що характеризуються надзвичайно високою яскравістю, можливе детальне відновлення карти різних елементів і, звичайно, магнію. За допомогою цієї програми при аналізі окремих клітин можна було виділити різний розподіл внутрішньоклітинного магнію в клітинах, чутливих і резистентних до доксорубіцину, клітинах, позбавлених позаклітинного магнію [265, 289], або в клітинах, в яких модулюються різні магнієві канали. Ця потужна техніка нещодавно дозволила дослідникам проаналізувати початковий етап відкладення мінералів під час остеогенної фіксації, відкривши вікно для магнію у цих подіях [286].

1.5 Дефіцит магнію та хвороби з високим соціальним впливом

За останні 30 років кілька експериментальних, клінічних та епідеміологічних досліджень показали, що хронічний дефіцит магнію пов'язаний із багатьма серйозними захворюваннями та/або посилює їх [6]. Більшість із них є добре відомими «соціальними патологіями», такими як діабет, остеопороз та серцево-судинні захворювання, які значно впливають на життя постраждалих людей та їхніх сімей, а також на економіку та соціальне життя суспільства.

Соціальний вплив хвороби можна визначити як «зв'язок між біологічною подією, її сприйняттям пацієнтом та практикуючим лікарем та колективними зусиллями, спрямованими на надання когнітивному та політичному сенсу цих сприйняття» [290]. Тим не менш, комплексна та реальна картина соціальних наслідків хвороби повинна враховувати як прямі, так і непрямі витрати на економічну систему. Прямі витрати є вартість ресурсів, які використовуються для запобігання, виявлення та лікування порушень здоров'я або їх наслідків. Непрямі витрати — це витрати для працюючих осіб і, у випадку пацієнтів з інвалідністю, осіб, які доглядають їх, включаючи вартість продукції, втраченої для суспільства через відсутність на роботі, зниження працездатності та смерті людей працездатного віку [291]. Патологія приносить із собою множинні ефекти, що залучають концентричні кола суб'єктів, починаючи від безпосередньо залученого пацієнта та закінчуючи його зв'язковими мережами.

Зростаюча кількість наукових даних підтверджує думку, що низьке споживання магнію може викликати зміни у біохімічних сигнальних шляхах, збільшуючи ризик захворю-

вання з часом. Серед кількох робіт, присвячених соціальним наслідкам дефіциту магнію, слід зазначити недавнє дослідження. У ньому стверджується, що субклінічний дефіцит магнію збільшує ризик багатьох видів серцево-судинних захворювань, обтяжує країни в усьому світі незліченними витратами на охорону здоров'я та стражданнями і має розглядатися як криза суспільної охорони здоров'я [18]. У цьому контексті важливо повторити, що гостра гіпомагніємія має чіткі клінічні ознаки (сильні судоми, ністагм, серцеві аритмії тощо) та легко виявляється. Навпаки, субклінічний чи хронічний дефіцит магнію часто недооцінюють, оскільки він відбиває зниження рівня магнію у клітинах і кістках, а не у позаклітинному магнії [6].

Рівні магнію слід регулярно вимірювати не тільки у пацієнтів у критичному стані, а й загалом у людей з ризиком хронічної гіпомагніємії, враховуючи, що її діагностика недорога та її легко лікувати. Такий підхід дозволив би запобігти виникненню захворювань із високим соціальним впливом і, зрештою, поліпшити їх результат, зберігаючи значні ресурси для всього співтовариства за рахунок зниження захворюваності та смертності від діабету. Насправді це захворювання лягає на суспільство значним тягарем, що складається з високих медичних витрат, зниження продуктивності праці, передчасної смертності та нематеріальних витрат у вигляді зниження якості життя. Повідомлялося, що витрати на діабет в США з 2012 по 2017 рік збільшилися на 26%, а саме з 245 до 327 мільярдів доларів [292]. Таку ж велику користь з точки зору соціального впливу можна було б отримати за рахунок зниження захворюваності на неврологічні розлади, оскільки вони є третьою за поширеністю причиною інвалідності та передчасної смерті в ЄС, а їх тягар і поширеність збільшуватимуться відповідно до прогресуючого старіння населення [293].

П'ять захворюванням із високим соціальним впливом, у яких, очевидно, бере участь дефіцит магнію, це цукровий діабет, остеопороз, серцево-судинні захворювання, рак та неврологічні розлади.

1.5.1 Цукровий діабет

Добре відомо, що магній діє як сенсibilізатор інсуліну, індукуючи аутофосфорилування рецепторів інсуліну і регулюючи активність тирозинкінази на цих рецепторах [63, 153, 294, 295]. Крім того, магній може безпосередньо впливати на активність глюкози у клітині [21]. Отже, дієти з вищим вмістом магнію пов'язані зі значно нижчим ризиком розвитку діабету [296]. У кількох дослідженнях повідомляється, що зниження внутрішньоклітинного рівня магнію може призвести до підвищення резистентності до інсуліну [93, 297]. Частота гіпомагніємії у пацієнтів з діабетом 2 типу широка і коливається від 135 до 477% [298].

Повідомляється, що збільшення загального споживання магнію на 100 мг/день знижує ризик розвитку діабету на статистично значущі 15% [299]. Крім того, метааналіз восьми проспективних когортних досліджень за участю 271 869 осіб чоловічої та жіночої статі віком від 4 до 18 років показав значний зворотний зв'язок між споживанням магнію з їжею та ризиком розвитку діабету 2 типу; зниження відносного ризику склало 23% при порівнянні найвищого та найнижчого споживання [300]. Відповідно до цього, Dong et al. повідомили про метааналіз проспективних когортних досліджень споживання магнію та ризику розвитку діабету 2 типу, що включав 13 досліджень із загальним числом учасників 536 318 та 24 516 випадків діабету. Було продемонстровано, що споживання магнію обернено пропорційно ризику зараження захворюванням залежно від дози [301]. Той самий висновок

було зроблено в проспективному дослідженні населення з високим ризиком, у якому взяли участь 2582 особи за місцем проживання зі спостереженням протягом 7 років [302]. Також було продемонстровано зниження рівня глюкози в плазмі та покращення глікемічного статусу при пероральному прийомі магнію [303]. Крім того, недавній аналіз підтвердив, що споживання магнію має зворотний зв'язок «доза-реакція» із захворюваністю на діабет 2 типу, і додавання магнію є доцільним з точки зору параметрів глюкози у осіб з високим ризиком [304].

Цікаво, що в деяких дослідженнях було документально підтверджено, що гіпомагніємія може впливати на багато дисфункцій, зазначених у патофізіології діабету, такі як діабетична нефропатія, поганий ліпідний профіль та високий ризик атеросклерозу [103, 305].

1.5.2 Остеопороз

Найбільш поширеним захворюванням кісток у людей є остеопороз, який є серйозною проблемою громадської охорони здоров'я і частіше зустрічається у жінок і загалом людей похилого віку переважно європеїдної раси [306].

Добре відомо, що дефіцит магнію може бути фактором ризику остеопорозу [80, 91]. Як дієтичне споживання, так і добавки магнію були досліджені щодо остеопорозу та ризику переломів у людей. Ранні роботи, присвячені вивченню ефекту перорального прийому магнію у жінок у постменопаузі, свідчили про значне збільшення МЩК (мінеральної щільності кісток), але невелика кількість учасників обмежувала висновки, які можна було зробити [307, 308]. Згідно з одним короткостроковим дослідженням, 290 мг/день елементарного магнію протягом 30 днів у 20 жінок у постменопаузі з остеопорозом зменшують втрату кісткової маси порівняно з плаце-

бо [309]. Інші дослідження виявили позитивний зв'язок між харчовим магнієм, МЩК та нижчим ризиком остеопорозу. Тобто, збільшення споживання магнію з їжею або добавками може збільшити МЩК у пацієнтів у постменопаузі та у пацієнтів похилого віку [310, 311].

Недавній метааналіз показав позитивну значиму кореляцію між споживанням магнію та МЩК лише для шийки стегна та всього стегна, але не для поперекового відділу хребта [312].

Переломи та, зокрема, остеопоротичні переломи є широко поширеними причинами інвалідності та захворюваності, особливо серед старіючого населення, збільшують навантаження на системи охорони здоров'я [306]. Профілактика переломів та оцінка передбачуваних факторів ризику можуть бути дуже важливими для охорони здоров'я: магній у сироватці крові, який може мати прогностичне або причинно-наслідкове значення для ризику переломів, може допомогти персоналізувати профілактичні та терапевтичні втручання [219]. Хоча кілька досліджень показали позитивну кореляцію між МЩК та споживанням магнію, зв'язок з наслідками переломів поки неясний. Проспективне когортне дослідження за участю 73684 жінок у постменопаузі показало, що нижче споживання магнію пов'язане зі зниженням щільності кісткової тканини стегна і всього тіла. Однак це не пов'язане із збільшенням ризику переломів [313]. З іншого боку, дані великого перспективного дослідження [314] та поперечного аналізу [315] показали, що за дотримання рекомендованого споживання магнію ризик переломів знижується. Відповідно, у проспективному когортному дослідженні за участю 2245 чоловіків європейської раси середнього віку за 25-річний період повідомлялося про сильний зв'язок між низьким вмістом магнію в сироватці та підвищеним ризиком переломів [219].

1.5.3 Серцево-судинні захворювання

Все більше даних епідеміологічних досліджень, рандомізованих контрольованих досліджень та метааналізів показує зворотний зв'язок між споживанням магнію та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) [316]. Дійсно, високе споживання магнію пов'язане з меншою ймовірністю основних факторів ризику серцево-судинних захворювань (таких як гіпертонія та діабет), інсульту та загальних серцево-судинних захворювань. Крім того, зниження ризику ішемічної хвороби серця пов'язане з вищим рівнем циркулюючого магнію [317].

Добре відомо, що артеріальна гіпертензія є важливим фактором ризику серцево-судинних захворювань та інсульту. Як заявив А. Rosanoff, «Статус магнію надає прямий вплив на релаксаційну здатність клітин гладкої мускулатури судин та регуляцію клітинного розміщення інших катіонів, важливих для артеріального тиску – клітинний натрій: співвідношення калію та внутрішньоклітинний кальцій. У результаті харчовий магній надає прямий і непрямий вплив на регуляцію артеріального тиску і, отже, виникнення гіпертонії» [318]. Ранні дослідження показали, що дефіцит магнію може впливати на артеріальний тиск, що призводить до гіпертонії.

Пероральні добавки магнію можуть мати помірну антигіпертензивну дію [319]. Метааналіз 12 клінічних випробувань показав, що прийом магнію протягом 8–26 тижнів у 545 пацієнтів із гіпертонією призводив лише до незначного зниження діастолічного артеріального тиску при прийомі магнію в межах від 243 до 973 мг/день [320]. Kass et al. проаналізували 22 дослідження за участю 1173 дорослих з нормотонією та гіпертонією і дійшли висновку, що добавки магнію протягом 3-24 тижнів знижують як систолічний, так і діастолічний артеріальний тиск, хоча і невеликою мірою

[321]. Інші автори об'єднали шість проспективних когортних досліджень, що включали 20119 випадків та 180566 учасників. Вони виявили статистично значущий зворотний зв'язок між дієтичним магнієм та ризиком гіпертонії без очевидних доказів гетерогенності між дослідженнями. Діапазон споживання магнію з їжею у включених дослідженнях становив 96-425 мг на добу, а період спостереження варіював від 4 до 15 років [322]. Крім того, метааналіз 11 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 543 учасників з доклінічними або неінфекційними захворюваннями, за якими спостерігали протягом 1–6 місяців, показав, що в групі, яка приймала перорально магній, спостерігалось значно більше зниження артеріального тиску. Після прийому магнію було виявлено середнє зниження систолічного тиску на 4,18 мм рт. ст. та діастолічного тиску на 2,27 мм рт. ст. [323]. Дефіцит магнію знижує серцеву Na-K-АТФазу, визначаючи більш високі рівні натрію та кальцію та нижчі рівні магнію та калію в серці. Отже, вазоконстрикція в коронарних артеріях збільшується, викликаючи спазми коронарних артерій, серцевий напад і серцеву аритмію [18]. Як показано в систематичному дослідженні за участю 313 041 особи з 11 995 серцево-судинними захворюваннями, 7534 ішемічними захворюваннями серця та 2686 летальними наслідками ішемічної хвороби серця, більш високі рівні магнію в сироватці були значною мірою пов'язані з більш низьким ризиком серцево-судинних захворювань. Окрім цього, більш високе споживання магнію з їжею (приблизно до 250 мг/день) корелювало зі значно нижчим ризиком ішемічної хвороби серця, спричиненої зниженням кровопостачання серцевого м'яза. Циркулюючий сироватковий магній (з приростом на 0,2 ммоль/л) був пов'язаний зі зниженням ризику серцево-судинних захворювань на 30% та тенденціями до зниження ризику ішемічної хвороби серця та фа-

тальної ішемічної хвороби серця [324]. У моноцентровому контрольованому подвійному сліпому дослідженні 79 пацієнтів з важкою хронічною серцевою недостатністю, які отримували оптимальну медикаментозну серцево-судинну терапію, були рандомізовані для отримання оротату магнію або плацебо. Дві групи були схожі за демографічними даними, тривалості серцевої недостатності, попереднього та супутнього лікування. Виживання склало 75,7% порівняно з 51,6% у групі плацебо після 1 року лікування. Клінічні симптоми покращилися у 38,5% пацієнтів, які приймали оротат магнію, та погіршилися у 56,3% пацієнтів, які приймали плацебо [325].

Крім того, відома роль магнію в лікуванні *torsade de pointes*. Так у кардіології називають особливу форму шлуночкової тахікардії, яка характеризується хвилеподібний або спіральним (веретеноподібним) малюнком шлуночкових комплексів на ЕКГ і показує частоту серцевих скорочень понад 150 ударів на хвилину. Оскільки вона може прогресувати до фібриляції шлуночків, це потенційно небезпечна для життя серцева аритмія. Керівництво Американської кардіологічної асоціації та Американський коледж кардіологів рекомендує внутрішньовенне введення магнію та калію для профілактики та лікування цієї патології [326,327].

Низький рівень магнію також може посилювати дисфункцію ендотеліальних клітин, потенційно збільшуючи ризик атеросклерозу та тромбозу, стимулюючи проатерогенний фенотип в ендотеліальних клітинах [328]. У дослідженні «Ризик атеросклерозу у співтовариствах» оцінювалися фактори ризику серцево-судинних захворювань та концентрація магнію в сироватці крові в когорті з 14 232 білих та афроамериканських чоловіків та жінок віком від 45 до 64 років на початковому рівні. У середньому за 12 років спостереження у осіб з нормальним фізіологічним діапазоном вмісту магнію в

сироватці крові (не менше 0,88 ммоль/л) ризик раптової серцевої смерті знижено на 38% порівняно з особами з рівнем магнію 0,75 ммоль/л і менше. Проте споживання магнію з їжею не показало жодного ризику раптової серцевої смерті [329].

В оновленому метааналізі за участю понад 400 000 дорослих з різних когорт, за якими спостерігали від 5 до 28 років, зведено порівняння людей з вищими та найнижчими категоріями споживання магнію з їжею, яке демонструє захист на 14% від ризику смерті від ССЗ. Додаткова оцінка підтипів смерті від серцево-судинних захворювань показала, що споживання магнію з їжею було обернено пропорційно та достовірно пов'язане з нижчим ризиком серцевої недостатності та раптової серцевої смерті. Подальший аналіз залежності «доза-реакція» показав 25%-ий захист у жінок зі збільшенням споживання магнію на 100 мг/день [322]. Інше проспективне популяційне дослідження за участю 7664 дорослих віком від 20 до 75 років без серцево-судинних захворювань підтвердило захисну дію магнію в цьому контексті: було виявлено, що низький рівень екскреції магнію з сечею (показник низького споживання магнію з їжею) був пов'язаний з більш високим ризиком серцево-судинних захворювань, ішемічної хвороби серця протягом середнього періоду спостереження 10,5 років [330].

1.5.4 Рак

Гіпомагніємія також є поширеною медичною проблемою, яка сприяє онкологічній захворюваності. Рак є основною причиною смерті у всьому світі. Лише у 2018 році рак був діагностований більш ніж у 1,7 мільйона людей і лише у 2018 році від цього захворювання сталося понад 600 000 смертей [331,332].

Вплив дієти на метаболізм раку, безумовно, викликає загальний інтерес. У недавньому огляді висвітлюються механізми, що лежать в основі порушень магнію, спричинених раком та його лікуванням [333]. Гіпомагніємія може бути обумовлена наступними фізіопатологічними механізмами: (i) зниженням споживання, (ii) трансцелюлярним зрушенням, (iii) шлунково-кишковими втратами та (iv) нирковими втратами. Крім того, онкологічні хворі схильні до ризику опортуністичних інфекцій, серцево-судинних ускладнень і лікуються класами ліків, які викликають або посилюють гіпомагніємію, такими як хіміотерапія на основі платини, моноклональні антитіла проти EGFR та інгібітори-мішені епідермального рецептора-2 HER₂ [334].

Декілька епідеміологічних досліджень показали, що дієта, бідна магнієм, збільшує ризик розвитку раку, що свідчить про його важливість у галузі гематології та онкології. Будучи ферментним кофактором, що бере участь у механізмах репарації ДНК, магній відіграє важливу роль у підтримці стабільності та точності геному, модулюючи перебіг клітинного циклу, клітинну проліферацію, диференціювання та апоптоз. Таким чином, дефіцит магнію може впливати на ці системи, призводячи до мутацій ДНК, що може призвести до онкогенезу, а також до ризику раку [78, 335]. Крім того, нещодавно повідомлялося про захисну дію магнію проти хімічного канцерогенезу [27].

Деякі дослідження були зосереджені на вплив дієтичного магнію на прогноз раку молочної залози [336] як прямо, так і побічно через його вплив на маркери запалення С-реактивний білок та інтерлейкін-6 [337].

Liu et al. у недавньому огляді показано, що добавки магнію можуть захистити печінку та знизити захворюваність та смертність, пов'язані з раком печінки. Крім того, ризик метастазування раку в печінку збільшується у хворих на рак з

дефіцитом магнію [338]. Відповідно до цього, дослідження *in vitro* показало, що кантаридат магнію має інгібуючу дію на проліферацію клітин гепатоми людини SMMC-7721, блокуючи сигнальний шлях MAPK [339]. Більш того, введення магнію може підвищувати експресію магнійзалежної протеїнфосфатази 1A (PPM1a), блокуючи передачу сигналів TGF- β шляхом дефосфорилування p-Smad2/3 і, таким чином, запобігаючи транскрипції специфічних генів, необхідних для зростання гепатоцелюлярного раку [34].

Також повідомлялося про зв'язок між споживанням магнію та кальцію та рецидивами колоректального раку (КРР) та смертністю від усіх причин. Було помічено, що 25(OH)D₃ і магній можуть синергетично знижувати ризик смертності від усіх причин у цих пацієнтів [341]. Вищі концентрації 25-гідроксिवітаміну D₃ при постановці діагнозу пов'язані з нижчим ризиком смертності у пацієнтів з КРР. Це очікувано, враховуючи вирішальну роль магнію в кількох біохімічних процесах, пов'язаних із синтезом та метаболізмом вітаміну D [85, 342]. Крім того, у метааналізі, що включав 3 дослідження колоректальних аденом методом «випадок-контроль» та шість проспективних когортних досліджень карцином, збільшення споживання магнію на кожні 100 мг (4,11 ммоль)/добу асоціювалося зі зниженням ризику розвитку колоректальних аденом на 13% і на 12% нижче ризику колоректальних пухлин [343]. Більше того, епідеміологічні дослідження пов'язують дефіцит магнію з високим співвідношенням споживання Ca:Mg з більш високою захворюваністю та смертністю на рак товстої кишки [342]. Було висловлено припущення, що цей вид дефіциту магнію збільшує рівень внутрішньоклітинного кальцію частково за рахунок збільшення експресії TRPM7 і розблокування ефекту магнію на надходження внутрішньоклітинного кальцію. Підвищений рівень внутрішньоклітинного кальцію сприяє

утворенню активних форм кисню (АФК), а дефіцит магнію, ймовірно, знижує антиоксидантну здатність клітин, що ще більше сприяє окислювальному стресу. Це дослідження також дає деяке уявлення про епідеміологічні дані, які пов'язують високе співвідношення Са:Mg зі збільшенням захворюваності на рак [344-346] та підвищеною смертністю серед пацієнтів з раком товстої кишки [347]. Обсерваційні дослідження показали, що підвищений вміст магнію в питній воді пов'язаний із зниженням ризику раку стравоходу та зниженням смертності від раку передміхурової залози та яєчників. Більш високе споживання магнію з їжею знижує ризик крім вищезгаданого колоректального раку також раку підшлункової залози та раку легень [348-353].

Хоча більшість літератури присвячена солідним пухлинам, гіпомагніємія також корелює з вищим вірусним навантаженням вірусу Епштейна-Барра, пов'язаного з безліччю гематологічних злоякісних новоутворень. Дослідження пацієнтів з рідкісним первинним імунodefіцитом, відомим як хвороба ХМЕН (зчеплений з х-хромосомою імунodefіцит з дефектом магнію, інфекцією, спричиненою вірусом Епштейна-Барр (EBV) та неоплазією), виявили роль магнію в імунній системі. У цих пацієнтів є мутація в гені MAGT1, що кодує переносник магнію. Мутація призводить до порушення активації Т-клітин та підвищеного ризику розвитку гематологічних злоякісних новоутворень. Крім того, заміна магнію може збільшити здатність імунної системи націлюватися на ракові клітини та знищувати їх за допомогою цього механізму, виділеного у пацієнтів з ХМЕН [27]. З іншого боку, у зовсім недавньому дослідженні MagT1 було перевизначено як некаталітичну субодиницю олігосахаридтрансферазного комплексу, що сприяє аспарагіновому (N)-пов'язаному глікозилюванню специфічних субстратів. Автори запропонували подаль-

ше вивчення «Х-зчепленого дефіциту MAGT1 з підвищеною сприйнятливістю до EBV-інфекції та дефектом N-зв'язаного глікозилування» [354].

Понад це, у нещодавній роботі оцінювалося порушення електролітного балансу при лейкемії. Зокрема, виявлено достовірно більш високий вміст кальцію та нижчий вміст магнію у сироватці та цільній крові дітей із гострим лейкозом порівняно зі здоровими особами. Крім того, магній заміщується кальцієм та шкідливими металами (As, Cd та Pb), що призводить до його дефіциту, викликаючи фізіологічні порушення, які можуть бути пов'язані з гострим лейкозом (ГЛ). Рівень магнію у нормальних дітей був у межах 150-279%, ніж у хворих на ГЛ [355]. Цей висновок узгоджується з іншими раніше опублікованими даними, які вказують на зв'язок між недостатністю магнію та розвитком злоякісних захворювань [224, 356-359]. Ці дослідження підкреслюють, що дієта, збагачена магнієм, може знизити захворюваність на рак і ймовірність того, що гіпомagneмія пов'язана з несприятливими наслідками у онкологічних хворих, які проходять лікування.

1.5.5 Неврологічні захворювання

Як показано в дослідженні «Глобальний тягар хвороб» (GBD) 2016 року, неврологічні захворювання є суттєвим і широко поширеним тягарем для здоров'я в усьому світі. Вони є третьою за частотою причиною інвалідності та передчасної смерті в ЄС і їх поширеність, ймовірно, збільшуватиметься в міру прогресування старіння європейського населення [103, 293, 360, 361]. Механізми, з допомогою яких магній може модулювати ці розлади, численні і остаточно не вивчені. Однак з більшістю з них пов'язують зміну збудливості центральної нервової системи, спонтанну депо-

ляризацію нейронів та аномальне функціонування мітохондрій. Оскільки глутамат є найпоширенішим збуджуючим нейротрансмітером, його часто пов'язують з етіологією, профілактикою та лікуванням невропатології [362, 363]. З цієї причини магній був потенційною стратегією лікування неврологічних захворювань, в основному через його негативну модуляцію глутаматергічного рецептора N-метил-D-аспартату (NMDA). Крім того, магній є ключовим метаболічним фактором у функціонуванні мітохондрій, знижуючи проникність мембран і, отже, зменшуючи можливість спонтанної депресії нейронів через підвищену збудливість [50]. Дуже вичерпний огляд описує роль магнію в неврологічних розладах, узагальнюючи останні дані літератури про роль магнію у протидії виникненню та спільному лікуванню найчастіших неврологічних захворювань: хронічного болю, мігрені, інсульту, епілепсії, хвороби Альцгеймера, стану тривоги та депресії. Автори стверджують, що «незважаючи на велику кількість публікацій у цій галузі, кількість якісних даних про асоціацію магнію з різними неврологічними розладами дуже відрізняється». Проте є переконливі докази ролі магнію в лікуванні мігрені та депресії, а також у протидії хронічним больовим станам та тривозі [50].

З погляду соціального впливу варто відзначити, що мігрень є виснажливим розладом головного мозку із серйозними соціальними та фінансовими наслідками для людини та суспільства. Економічні наслідки головного болю у країнах ЄС величезні, щорічні витрати становлять 111 мільярдів євро. Загалом 93% витрат є непрямими та пов'язані зі зниженням продуктивності, а не з прогулами [364]. Рівень магнію в сироватці у хворих на мігрень часто нижчий, ніж у здорових людей. Оральні добавки магнію призначаються для профілактики, тоді як внутрішньовенне введення магнію зазвичай пропонується при гострій мігрені.

Американська академія неврології виявила ефективність перорального прийому магнію для профілактики мігрені [365]. Ефективність магнію при лікуванні гострої мігрені була підтверджена різними дослідженнями [366-368].

Депресія є частим виснажливим розладом, на який страждають майже 11% дорослих старше 60 років і 18,8% людей молодше 60 років. Депресія пов'язана з неадекватною якістю життя з важкими порушеннями та часто пов'язана з іншими супутніми розладами, такими як тривога та хронічний біль. Цікаво, що магній відіграє роль у багатьох шляхах, залучених до патофізіології депресії, і важливий для активності кількох ферментів, гормонів та нейротрансмітерів [157, 369]. Низький статус магнію був пов'язаний із посиленням депресивних симптомів у кількох різних вікових та етнічних групах [370, 371]. Нещодавно повідомлялося, що існує значний зв'язок між дуже низьким споживанням магнію та депресією, особливо у молодих людей [372]. Додавання магнію було пов'язане з покращенням симптомів, пов'язаних з великою депресією, передменструальним станом, післяпологовою депресією та синдромом хронічної втоми [373,374]. Нещодавне відкрите рандомізоване дослідження за участю 126 дорослих, що порівнювало 248 мг магнію з плацебо протягом шести тижнів, показало значне поліпшення показників депресії групи магнію протягом перших двох тижнів лікування [375, 376].

Епілепсія — це захворювання, яким страждають 50 мільйонів людей у всьому світі, що характеризується виникненням судомних нападів. Судомна активність тісно пов'язана з надмірною глутаматергічною нейротрансмісією, тому магній також може модулювати ексайтотоксичність, пов'язану з епілепсією [377]. Насправді добре відомо, що важка гіпомагніємія як така може викликати судомну активність [378]. Цікаво, що прееклампсія та еклампсія, стани,

пов'язані з симптоматичними судомами, покращувалися після прийому магнію [50].

Інсульт – це цереброваскулярне захворювання, що характеризується такими симптомами, як невиразна мова, параліч/оніміння та труднощі при ходьбі. У недавній публікації про інсульт були розглянуті численні мета-аналізи і повідомлялося про дозозалежний захисний ефект магнію проти інсульту. Більшість розглянутих метааналізів показали, що кожен 100 мг/добове збільшення споживання магнію з їжею забезпечувало від 2% до 13% захисту від загального інсульту. Інший оновлений метааналіз, що включав 40 проспективних когортних досліджень, виявив 22% захист від ризику інсульту при порівнянні людей із найвищою та найнижчою категоріями споживання магнію з їжею [322].

Хвороби Альцгеймера і Паркінсона (AD і PD) є двома віковими захворюваннями нейродегенеративного характеру з більш високим соціальним впливом. Вартісний тягар цих патологій у країнах Європи зростає рік у рік, і до 2050 р. він буде майже вдвічі вищим порівняно з 2010 р. і, за оцінками, досягне 357 млрд євро [293, 379].

AD характеризується глибокою втратою синапсів та порушеннями навчання та пам'яті. Ексайтотоксичність, нейрозапалення та мітохондріальна дисфункція пов'язані з хворобою Альцгеймера, тому гіпомагніємія може додатково перешкоджати втраті активності нейронів [380]. Рівень магнію у раціоні має вирішальне значення підтримки синаптичної пластичності, а зниження синаптичних зв'язків гіпокампа пов'язані з погіршенням пам'яті [381]. Нещодавні результати досліджень на тваринах обнадіюють і дають нове уявлення про нейропротекторні ефекти магнію. Дійсно, лікування магнієм на ранній стадії може знизити ризик зниження когнітивних функцій при AD [382]. Це збігається з більш ранніми дослідженнями, які доводять, що збільшення концентра-

ції магнію у позаклітинній рідині призводить до постійного збільшення синаптичної пластичності нейронів гіпокампу, що культивуються *in vitro*, покращує навчання та пам'ять у щурів [383]. Більше того, нещодавні дослідження показують, що концентрації іонізованого магнію, магнію в спинномозковій рідині, магнію у волоссі, магнію в плазмі та еритроцитах значно знижені у пацієнтів з бронхіальною астмою порівняно зі здоровими [21, 384]. Тим не менш, точна роль магнію в патогенезі бронхіальної астми залишається неясною.

Хвороба Паркінсона — це поширене нейродегенеративне захворювання, яке вражає чорну субстанцію та смугасте тіло. Точна причина патологічних змін досі не дуже зрозуміла, хоча передбачається, що з нею пов'язані генетика, старіння та окислювальний стрес. Було показано, що концентрація магнію в корі, білій речовині, базальних гангліях та стовбурі головного мозку при PD низька [385, 386]. Однак зв'язок між циркулюючим магнієм і PD все ще залишається неоднозначним і суперечливим. Дослідження концентрацій магнію при хворобі Паркінсона на людях вкрай недостатні, незважаючи на кількість даних про причетність магнію до досліджень на тваринах [356]. Останнє опубліковане багатоцентрове дослідження випадок-контроль з магнію та PD вивчало споживання з їжею у пацієнтів із давністю не більше шести років від початку хвороби Паркінсона. Дослідження показало, що більш високі концентрації магнію були пов'язані зі зниженим ризиком PD [387].

Крім того, повідомлялося про участь магнію в синдромі дефіциту уваги та гіперактивності (СДВГ). Це серйозне порушення розвитку нервової системи, що характеризується неухильністю, гіперактивністю та імпульсивністю. За оцінками, поширеність СДВГ серед школярів у всьому світі становить від 5% до 7%. Часто з цим захворюванням пов'язані порушення здатності до навчання і ці порушення

можуть впливати на якість життя дітей та лягати значними витратами на їхні сім'ї, служби охорони здоров'я та системи освіти у всьому світі [388]. Добре відомо, що магній може бути корисним як терапевтичний засіб при лікуванні СДВГ, оскільки повідомлялося, що рівень магнію в сироватці у дітей з СДВГ був нижчим, ніж у контрольній групі [389, 390]. Більш того, добавки магнію (окремо або у поєднанні з вітамінами або іншими металами) значно покращували симптоми СДВГ [391, 392].

Добавки магнію поряд зі стандартним лікуванням зменшували неуважність, гіперактивність, імпульсивність та концептуальний рівень у дітей із СДВГ. У зовсім недавній статті оцінювалося, що добавки магнію та вітаміну D у дітей з розладом СДВГ були ефективні щодо проблем поведінки, соціальних проблем та показників тривожності/сором'язливості порівняно з прийомом плацебо [381, 388].

1.6 Висновки

Цей багатогранний аналіз важливості магнію для підтримки хорошого стану здоров'я, починаючи з ролі, яку цей елемент грає на клітинному рівні, виявив важливість поширення дієтичних стратегій, які задовольняють рекомендовану добову норму. Крім того, дуже важливо мати надійні та мінімально інвазивні методи швидкого виявлення дефіциту магнію в різних частинах тіла, або для точного моніторингу ефективності добавок для запобігання та протидії захворюванням, пов'язаним з дефіцитом магнію. Дійсно, магній слід розглядати як справжній метаболіт, а не як простий електроліт, і його дефіцит дуже впливає на різні фізіологічні функції.

Дані багатьох досліджень показують, що приблизно у 60% дорослих споживання магнію з їжею є недостатнім і субклінічний дефіцит магнію є широко поширеним захворюван-

ням серед західного населення. Отже, слід приділяти більше уваги профілактичній ролі магнію щодо соціальних патологій, заохочуючи його адекватніше дієтичне споживання. Як докладно описано вище, магній міститься у великій кількості нерафінованих продуктів і входить до менш дорогих доступних добавок. Більш того, випробування магнію показали, що добавки магнію добре переносяться і загалом покращують стан при багатьох захворюваннях [393].

Література

1. Romani A.M. Cellular magnesium homeostasis. *Arch. Biochem. Biophys.* 2011. V. 512. P. 1–23.

2. De Baaij J.H.F., Hoenderop J.G.J., Bindels R.J.M. Magnesium in Man: Implications for Health and Disease. *Physiol. Rev.* 2015. V. 95. P. 1–46.

3. Magnesium: An update on physiological, clinical and analytical aspects. N.E.L. Saris et al. *Clin. Chim. Acta.* 2000. V. 294. P. 1–26.

4. Schuchardt J.P., Hahn A. Intestinal Absorption and Factors Influencing Bioavailability of Magnesium-An Update. *Curr. Nutr. Food Sci.* 2017. V. 13. P. 260–278.

5. Konrad M., Schlingmann K.P., Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am. J. Physiol. Physiol.* 2004. V. 286. P. F599–F605.

6. Ismail A.A.A., Ismail Y., Ismail A.A. Chronic magnesium deficiency and human disease; time for reappraisal? *QJM* 2018. V. 111. P. 759–763.

7. Elin R.J. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes. Res.* 2010. V.23. P. 194–198.

8. Reddi A.S., Reddi A.S. Disorders of Magnesium: Hypomagnesemia. In *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2018.

9. Witkowski M., Hubert J., Mazur A. Methods of assessment of magnesium status in humans: A systematic review. *Magnes. Res.* 2011. V. 24. P. 163–180.

10. Nielsen F.H. Guidance for the determination of status indicators and dietary requirements for magnesium. *Magnes. Res.* 2016. V. 29. P. 154–160.

11. Perspective: The Case for an Evidence-Based Reference Interval for Serum Magnesium: The Time Has Come. R.B. Costello et al. *Adv. Nutr.* 2016. V. 7. P. 977–993.

12. Razzaque M.S. Magnesium: Are we consuming enough? *Nutrients.* 2018. V. 10. 1863.

13. Costello R., Wallace T., Rosanoff A. Nutrient Information: Magnesium. *Adv. Nutr. Int. Rev. J.* 2016. V. 7. P. 199–201.

14. Rude R.K., Gruber H.E. Magnesium deficiency and osteoporosis: Animal and human observations. *J. Nutr. Biochem.* 2004. V. 15. P. 710–716.

15. Whang R. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs routine. *JAMA.* 1990. V. 263. P. 3063–3064.

16. Rosanoff A., Weaver C.M., Rude R.K. Suboptimal magnesium status in the United States: Are the health consequences underestimated? *Nutr. Rev.* 2012. V. 70. P. 153–164.

17. Khalil S.I. Magnesium the forgotten cation. *Int. J. Cardiol.* 1999. V. 68. P. 133–135.

18. DiNicolantonio J.J., O’Keefe J.H., Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: A principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart.* 2018. V. 5. e000668.

19. Martin K.J., González E.A., Slatopolsky E. Clinical Consequences and Management of Hypomagnesemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. V. 20. P. 2291–2295.

20. Van Laecke S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Acta Clin. Belgica Int. J. Clin. Lab. Med.* 2019. V. 74. P. 41–47.

21. Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients.* 2015. V. 7. P. 8199–8226.

22. Jahnen-Dechent W., Ketteler M. Magnesium basics. *Clin. Kidney J.* 2012. V. 5. P. i3–i14.
23. Gröber U. Magnesium and Drugs. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. 2094.
24. Schäffers O.J.M., Hoenderop J.G.J., Bindels R.J.M., De Baaij J.H.F. The rise and fall of novel renal magnesium transporters. *Am. J. Physiol. Physiol.* 2018. V. 314. P. F1027–F1033.
25. Mg²⁺ transporters in digestive cancers. J. Auwerx et al. *Nutrients.* 2021. V. 13. 210.
26. Zou Z.-G., Rios F.J., Montezano A.C., Touyz R.M. TRPM7, Magnesium, and Signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. 1877.
27. Magnesium: The overlooked electrolyte in blood cancers? J. Gile et al. *Blood Rev.* 2020. V.44. 100676.
28. Structural basis for the Mg²⁺ recognition and regulation of the CorC Mg²⁺ transporter. Y. Huang et al. *Sci. Adv.* 2021. V. 7. eabe6140.
29. Novel aspects of renal magnesium homeostasis. P. Giménez-Mascarell et al. *Front. Pediatr.* 2018. V. 6. 77.
30. Blaine J., Chonchol M., Levi M. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. V. 10. P. 1257–1272.
31. Wang J., Um P., Dickerman B.A., Liu J. Zinc, Magnesium, Selenium and Depression: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms and Implications. *Nutrients.* 2018. V. 10. 584.
32. Dolati S., Rikhtegar R., Mehdizadeh A., Yousefi M. The Role of Magnesium in Pathophysiology and Migraine Treatment. *Biol. Trace Element Res.* 2019. V. 196. P. 375–383.
33. Quamme G.A. Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2008. V. 24. P. 230–235.
34. Piano F.L., Corsonello A., Corica F. Magnesium and elderly patient: The explored paths and the ones to be explored: A review. *Magnes. Res.* 2019. V. 32. P. 1–15.

35. Sun Y., Sukumaran P., Singh B.B. Magnesium-Induced Cell Survival Is Dependent on TRPM7 Expression and Function. *Mol. Neurobiol.* 2020. V. 57. P. 528–538.
36. Ebel H., Günther T., Günther, H.E.T. Magnesium Metabolism: A Review. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1980. V. 18. P. 257–270.
37. Seo J.W., Park T.J. Magnesium Metabolism. *Electrolytes Blood Press.* 2008. V. 6. P. 86–95.
38. Bairoch A. The ENZYME database in 2000. *Nucleic Acids Res.* 2000. V. 28. P. 304–305.
39. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of pathway/genome databases. R. Caspi et al. *Nucleic Acids Res.* 2012. V. 40. P. D742–D753.
40. Role of Magnesium in Type 2 Diabetes Mellitus. J. Feng et al. *Biol. Trace Element Res.* 2020. V. 196. P. 74–85.
41. Brautigam C.A., Steitz T.A. Structural and functional insights provided by crystal structures of DNA polymerases and their substrate complexes. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1998. V. 8. P. 54–63.
42. Chul Suh W., Leirimo S., Thomas Record M. Roles of Mg^{2+} in the Mechanism of Formation and Dissociation of Open Complexes between Escherichia coli RNA Polymerase and the λ PR Promoter: Kinetic Evidence for a Second Open Complex Requiring Mg^{2+} . *Biochemistry.* 1992. V. 31. P. 7815–7825.
43. Alfrey A.C., Miller N.L., Trow R. Effect of Age and Magnesium Depletion on Bone Magnesium Pools in Rats. *J. Clin. Investig.* 1974. V. 54. P. 1074–1081.
44. Magnesium Is a Key Regulator of the Balance between Osteoclast and Osteoblast Differentiation in the Presence of Vitamin D3. F. Mammoli et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V.20. 385.
45. Lu W.-C., Pringa E., Chou L. Effect of magnesium on the osteogenesis of normal human osteoblasts. *Magnes. Res.* 2017. V.30. P. 42–52.

46. Zofkova I., Davis M., Blahos J. Trace Elements Have Beneficial, as Well as Detrimental Effects on Bone Homeostasis. *Physiol. Res.* 2017. V. 66. P. 391–402.

47. Mubagwa K., Gwanyanya A., Zakharov S., Macianskiene R. Regulation of cation channels in cardiac and smooth muscle cells by intracellular magnesium. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007. V. 458. P. 73–89.

48. Iseri L.T., French J.H. Magnesium: Nature's physiologic calcium blocker. *Am. Heart J.* 1984. V. 108. P. 188–193.

49. Paoletti P., Bellone C., Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: Impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013. V. 14. P. 383–400.

50. Kirkland A.E., Sarlo G.L., Holton K.F. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. *Nutrients.* 2018. V. 10. 730.

51. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes — A 2019 update. R. Caspi et al. *Nucleic Acids Res.* 2020. V. 48. D445–D453.

52. Sanders G.T., Huijgen H.J., Sanders R. Magnesium in Disease: A Review with Special Emphasis on the Serum Ionized Magnesium. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1999. V. 37. P. 1011–1033.

53. Garfinkel L., Garfinkel. D. Magnesium regulation of the glycolytic pathway and the enzymes involved. *Magnesium.* 1985. V. 4. P.60–72.

54. Gomez P. A., Ayala G., Muller U., Tuena de Gomez P. M. Regulation of the synthesis and hydrolysis of ATP by mitochondrial ATPase. Role of Mg^{2+} . *J. Biol. Chem.* 1983. V. 258. P. 13680–13684.

55. Willson V.J.C., Tipton K.F. The Activation of Ox-Brain NAD^+ -Dependent Isocitrate Dehydrogenase by Magnesium Ions. *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.* 1981. V. 113. P. 477–483.

56. Panov A., Scarpa A. Independent Modulation of the Activity of α -Ketoglutarate Dehydrogenase Complex by Ca^{2+} and Mg^{2+} . *Biochemistry* 1996. V. 35. P. 427–432.

57. Thomas A.P., Diggle T.A., Denton R.M. Sensitivity of pyruvate dehydrogenase phosphate phosphatase to magnesium ions. Similar effects of spermine and insulin. *Biochem. J.* 1986. V. 238. P. 83–91.

58. Galkin M.A., Syroeshkin A.V. Kinetic mechanism of ATP synthesis catalyzed by mitochondrial Fo x F1-ATPase. *Biochemistry.* 1999. V. 64. P. 1176–1185.

59. Low Brain Intracellular Free Magnesium in Mitochondrial Cytopathies. B. Barbiroli et al. *Br. J. Pharmacol.* 1999. V. 19. P. 528–532.

60. Fluctuations in metabolite content in the liver of magnesium-deficient rats. M. Shigematsu et al. *Br. J. Nutr.* 2016. V. 116. P. 1694–1699.

61. Mooren F.C. Magnesium and disturbances in carbohydrate metabolism. *Diabetes Obes. Metab.* 2015. V. 17. P. 813–823.

62. Barbagallo M., Dominguez L.J. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007. V. 458. P. 40–47.

63. Kostov K. Effects of Magnesium Deficiency on Mechanisms of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: Focusing on the Processes of Insulin Secretion and Signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. 1351.

64. Sohrabipour S., Sharifi M.R., Talebi A., Soltani N. Effect of magnesium sulfate administration to improve insulin resistance in type 2 diabetes animal model: Using the hyperinsulinemic — euglycemic clamp technique. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2018. V. 32. P. 603–616.

65. Bohn T., Davidsson L., Walczyk T., Hurrell R.F. Fractional magnesium absorption is significantly lower in human subjects from a meal served with an oxalate-rich vegetable, spinach, as compared with a meal served with kale, a vegetable with a low oxalate content. *Br. J. Nutr.* 2004. V. 91. P. 601–606.

66. Anastassopoulou J., Theophanides T. Magnesium-DNA interactions and the possible relation of magnesium to

carcinogenesis. Irradiation and free radicals. *Crit. Rev. Oncol.* 2002. V. 42. P. 79–91.

67. Magnesium and neoplasia: From carcinogenesis to tumor growth and progression or treatment. F. Wolf et al. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007. V. 458. P. 24–32.

68. Yang W. An overview of Y-family DNA polymerases and a case study of human DNA polymerase π . *Biochemistry.* 2014. V. 53. P. 2793–2803.

69. Lindahl T., Adams A., Fresco J.R. Renaturation of transfer ribonucleic acids through site binding of magnesium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1966. V. 55. P. 941–948.

70. Misra V.K., Draper D.E. The linkage between magnesium binding and RNA folding 1 Edited by B. Honig. *J. Mol. Biol.* 2002. V. 317. P. 507–521.

71. Tan Z.J., Chen S.J. Importance of diffuse metal ion binding to RNA. *Met. Ions Life Sci.* 2011. V. 9. P. 101–124.

72. Fandilolu P.M., Kamble A.S., Dound A.S., Sonawane K.D. Role of Wybutosine and Mg^{2+} Ions in Modulating the Structure and Function of tRNAPhe: A Molecular Dynamics Study. *ACS Omega.* 2019. V. 4, P. 21327–21339.

73. Strulson C.A., Boyer J.A., Whitman E.E., Bevilacqua P.C. Molecular crowders and cosolutes promote folding cooperativity of RNA under physiological ionic conditions. *RNA.* 2014. V. 20. P. 331–347.

74. Yamagami R., Bingaman J.L., Frankel E.A., Bevilacqua P.C. Cellular conditions of weakly chelated magnesium ions strongly promote RNA stability and catalysis. *Nat. Commun.* 2018. V. 2149.

75. Yamagami R., Huang R., Bevilacqua P.C. Cellular Concentrations of Nucleotide Diphosphate-Chelated Magnesium Ions Accelerate Catalysis by RNA and DNA Enzymes. *Biochemistry.* 2019. V.58. P. 3971–3979.

76. Forrest D. Unusual relatives of the multisubunit RNA polymerase. *Biochem. Soc. Trans.* 2019. V.47. P. 219–228.

77. Rubin H. The membrane, magnesium, mitosis (MMM) model of cell proliferation control. *Magnes. Res.* 2005. V.18. P. 268–274.

78. Castiglioni S., Maier J.A. Magnesium and cancer: A dangerous liason. *Magnes. Res.* 2011. V. 24. P. 92–100.

79. Effect of short-term hypomagnesemia on the chemical and mechanical properties of rat bone. A.L. Boskey et al. *J. Orthop. Res.* 1992. V. 10. P. 774–783.

80. Castiglioni S., Cazzaniga A., Albisetti W., Maier J.A.M. Magnesium and Osteoporosis: Current State of Knowledge and Future Research Directions. *Nutrients.* 2013. V. 5. P. 3022–3033.

81. Salimi M.H., Heughebaert J.C., Nancollas G.H. Crystal growth of calcium phosphates in the presence of magnesium ions. *Langmuir.* 1985. V. 1. P. 119–122.

82. Cohen L., Kitzes R. Infrared spectroscopy and magnesium content of bone mineral in osteoporotic women. *ISR J. Med. Sci.* 1981. V. 17. P. 1123–1125.

83. Swaminathan R. Magnesium Metabolism and its Disorders. *Clin. Biochem. Rev.* 2003. V.24. P. 47–66.

84. Ozsoylu S., Hanioglu N. Serum magnesium levels in children with vitamin D deficiency rickets. *Turk. J. Pediatr.* 1977. V. 19. P. 89–96.

85. Uwitonze A.M., Razzaque M.S. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *J. Am. Osteopat. Assoc.* 2018. V.118. P. 181–189.

86. Reddy V., Sivakumar B. Magnesium-dependent vitamin-D-resistant rickets. *Lancet.* 1974. V. 303. P. 963–965.

87. Erem S., Atfi A., Razzaque M.S. Anabolic effects of vitamin D and magnesium in aging bone. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2019. V.193. 105400.

88. Lewiecki E.M., Miller P.D. Skeletal Effects of Primary Hyperparathyroidism: Bone Mineral Density and Fracture Risk. *J. Clin. Densitom.* 2013. V.16. P. 28–32.

89. Vetter T., Lohse M.J. Magnesium and the parathyroid. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002. V. 11. P. 403–410.

90. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. M.E. Rodríguez-Ortiz et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. V. 29. P. 282–289.

91. Rude R.K., Singer F.R., Gruber H.E. Skeletal and Hormonal Effects of Magnesium Deficiency. *J. Am. Coll. Nutr.* 2009. V. 28. P. 131–141.

92. Magnesium and the inflammatory response: Potential physiopathological implications. A. Mazur et al. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007. V.458. P. 48–56.

93. Nielsen F.H. Magnesium deficiency and increased inflammation: Current perspectives. *J. Inflamm. Res.* 2018. V.11. P. 25–34.

94. Klein G.L. The Role of Calcium in Inflammation-Associated Bone Resorption. *Biomolecules.* 2018. V. 8. 69.

95. Dexmedetomidine and Magnesium Sulfate: A Good Combination Treatment for Acute Lung Injury? A. Güzel et al. *J. Investig. Surg.* 2019. V.32. P. 331–342.

96. Possibility of magnesium supplementation for supportive treatment in patients with COVID-19. C.-F. Tang et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2020. V.886. 173546.

97. Iotti S., Wolf F., Mazur A., Maier J.A. The COVID-19 pandemic: Is there a role for magnesium? Hypotheses and perspectives. *Magnes. Res.* 2020. V. 33. P. 21–27.

98. White R.E., Hartzell H.C. Effects of intracellular free magnesium on calcium current in isolated cardiac myocytes. *Science.* 1988. V. 23. P. 778–780.

99. Wang M., Tashiro M., Berlin J.R. Regulation of L-type calcium current by intracellular magnesium in rat cardiac myocytes. *J. Physiol.* 2004. V. 555, 383–396.

100. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases: A review. S. Chakraborti et al. *Mol. Cell. Biochem.* 2002. V.238. P. 163–179.

101. Rasmussen H.S., Thomsen P.E.B. The electrophysiological effects of intravenous magnesium on human sinus node, atrioventricular node, atrium, and ventricle. *Clin. Cardiol.* 1989. V. 12. P.85–90.

102. Prevention of Cardiovascular Disease: Screening for Magnesium Deficiency. P. Severino et al. *Cardiol. Res. Pract.* 2019. V. 19. 4874921.

103. Al Alawi A.M., Majoni S.W., Falhammar H. Magnesium and Human Health: Perspectives and Research Directions. *Int. J. Endocrinol.* 2018. V.20. P. 1–17.

104. Houston M. The Role of Magnesium in Hypertension and Cardiovascular Disease. *J. Clin. Hypertens.* 2011. V.13. P. 843–847.

105. Bilbey D.L., Prabhakaran V.M. Muscle cramps and magnesium deficiency: Case reports. *Can. Fam. Physician Med. Fam. Can.* 1996. V. 42. P. 1348–1351.

106. Magnesium for skeletal muscle cramps. S.R. Garrison et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020.

107. Stroebel D., Casado M., Paoletti P. Triheteromeric NMDA receptors: From structure to synaptic physiology. *Curr. Opin. Physiol.* 2018. V. 2. P. 1–12.

108. Magnesium potentiation of the function of native and recombinant GABAA receptors. T. Möykkynen et al. *Neuroreport.* 2001. V. 12. P. 2175–2179.

109. Excitotoxicity in the pathogenesis of neurological and psychiatric disorders: Therapeutic implications. J. Olloquequi et al. *J. Psychopharmacol.* 2018. V. 32. P. 265–275.

110. NMDAR-mediated EPSCs are maintained and accelerate in time course during maturation of mouse and rat auditory brainstem in vitro. J.R. Steinert et al. *J. Physiol.* 2010. V. 588. P. 447–463.

111. Bigal M.E., Walter S., Rapoport A.M. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Migraine Current Understanding and State of Development. *Headache J. Head Face Pain.* 2013. V. 53. P. 1230–1244.

112. Weglicki W.B. Hypomagnesemia and Inflammation: Clinical and Basic Aspects. *Annu. Rev. Nutr.* 2012. V. 32. P. 55–71.

113. Medeiros D.M. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. V.85. 924.

114. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*; National Academies Press: Washington, DC, USA, 1997.

115. Price M., Preedy V. Dietary Reference Values. In *Metabolism and Pathophysiology of Bariatric Surgery*; Elsevier BV: Amsterdam, The Netherlands, 2017; P. 399–417.

116. EFSA Scientific Panel NDA. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for magnesium. *EFSA J.* 2015. V. 13. 4186.

117. Evaluation of nutritional adequacy in adult patients with Crohn’s disease: A cross-sectional study. I. Cioffi et al. *Eur. J. Nutr.* 2020. V.59. P. 3647–3658.

118. Di Riferimento L.L.D.A. Di Nutrienti ed Energia per la Popolazione Italiana; Doc. di Sintesi per XXXV Congr.; Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU): Milano, Italy, 2012.

119. Dietary Reference Values for nutrients Summary report. *EFSA Support. Publ.* 2017. 14. e15121.

120. Effectiveness of interventions to promote healthy feeding in infants under one year of age. A. Tedstone et al. *Natl. Inst. Heal. Res.* 2018. V. 61. P. 1012–1021.

121. Harmonizing Micronutrient Intake Reference Ranges for Dietary Guidance and Menu Planning in Complementary

Feeding. *Curr. Dev. Nutr.* L.M. O'Neill et al. 2020. V.4. nzaa017.

122. Shergill-Bonner R. Micronutrients. *Paediatr. Child Health.* 2017. V.27. P. 357–362.

123. Melby M.K., Utsugi M., Miyoshi M., Watanabe S. Overview of nutrition reference and dietary recommendations in Japan: Application to nutrition policy in Asian countries. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2008. V.17 (Suppl. S2). P. 394–398.

124. New data on the importance of gestational Mg deficiency. J. Durlach et al. *Magnes. Res.* 2004. V. 17. P. 116–125.

125. Makrides M., Crosby D.D., Shepherd E., Crowther C.A. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. V.24. CD000937.

126. Lukaski H.C. Magnesium, zinc, and chromium nutriture and physical activity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. V. 72. 585S–593S.

127. Zhang Y. et al. Can Magnesium Enhance Exercise Performance? *Nutrients.* 2017. V.9. 946.

128. Nielsen F.H., Lukaski H.C. Update on the relationship between magnesium and exercise. *Magnes. Res.* 2006. V.19. 180.

129. Magnesium status and the physical performance of volleyball players: Effects of magnesium supplementation. L. Setaro et al. *J. Sports Sci.* 2013. V. 32. P. 438–445.

130. Changes of Magnesium Concentrations in Endurance Athletes. I. Casoni et al. *Int. J. Sports Med.* 1990. V. 11. P. 234–237.

131. Effects of Magnesium Supplementation on Muscle Soreness and Performance. A.M. Reno et al. *J. Strength Cond. Res.* 2020.

132. Ismail A.A.A., Ismail Y., Ismail A.A. Clinical assessment of magnesium status in the adult: An overview. In *Magnesium in Human Health and Disease*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2013; ISBN 9781627030441.

133. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. J. Filippi et al. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006. V. 12. P. 185–191.

134. Objectively measured muscle fatigue in Crohn's disease: Correlation with self-reported fatigue and associated factors for clinical application. D. Van Langenberg et al. *J. Crohn's Coliti* 2014. V.8. P. 137–146.

135. Naser S.A. Domino effect of hypomagnesemia on the innate immunity of Crohn's disease patients. *World J. Diabetes.* 2014. V. 5. P. 527–535.

136. Risk Factors for Low Bone Density in Crohn's Disease. A. Habtezion et al. *Inflamm. Bowel Dis.* 2002. V. 8. P. 87–92.

137. Mukai A., Yamamoto S., Matsumura K. Hypocalcemia secondary to hypomagnesemia in a patient with Crohn's disease. *Clin. J. Gastroenterol.* 2015. V.8. P. 22–25.

138. Cross-Sectional Analysis of Overall Dietary Intake and Mediterranean Dietary Pattern in Patients with Crohn's Disease. L.Taylor et al. *Nutrients.* 2018. V. 10. 1761.

139. Effect of mineral status and glucocorticoid use on bone mineral density in patients with Crohn's disease. N.R. Pierote et al. *Nutrients.* 2018. V. 48. P. 13–17.

140. Kruis W., Phuong Nguyen G. Iron Deficiency, Zinc, Magnesium, Vitamin Deficiencies in Crohn's Disease: Substitute or Not? *Dig. Dis.* 2016. V. 34. P. 105–111.

141. Weisshof R., Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2015. V.18. P. 576–581.

142. Is compliance with gluten-free diet sufficient? Diet composition of celiac patients N. Balamtekin et al. *Turk. J. Pediatr.* 2015. V.57. 374.

143. Appropriate nutrient supplementation in celiac disease. R. Caruso et al. *Ann. Med.* 2013. V.45. P. 522–531.

144. Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology.* 2005. V.128. S121–S127.

145. Bone Metabolism in Celiac Disease. C. Zanchi et al. *J. Pediatr.* 2008. V.153. P. 262–265.

146. Inadequate Nutrient Intake in Patients with Celiac Disease: Results from a German Dietary Survey. J. Martin et al. *Digestion.* 2013. V. 87. P. 240–246.

147. Fernández C.B., Varela-Moreiras G., Úbeda N., Alonso-Aperte E. Nutritional Status in Spanish Children and Adolescents with Celiac Disease on a Gluten Free Diet Compared to Non-Celiac Disease Controls. *Nutrients.* 2019. V.11. 2329.

148. Nutritional Deficiencies in Children with Celiac Disease Resulting from a Gluten-Free Diet: A Systematic Review. G. Di Nardo et al. *Nutrients.* 2019. V.11. 1588.

149. Celiac Male's Gluten-Free Diet Profile: Comparison to that of the Control Population and Celiac Women. T. González et al. *Nutrients.* 2018. V.10. 1713.

150. Patients With Celiac Disease Reported Higher Consumption of Added Sugar and Total Fat Than Healthy Individuals. N. Babio et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. V. 64. P. 63–69.

151. Vici G., Belli L., Biondi M., Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clin. Nutr.* 2016. V. 35. P. 1236–1241.

152. Bascuñán K.A., Vespa M.C., Araya M. Celiac disease: Understanding the gluten-free diet. *Eur. J. Nutr.* 2017. V. 56. P. 449–459.

153. Barbagallo M. Magnesium and type 2 diabetes. *World J. Diabetes.* 2015. V. 6. P. 1152–1157.

154. Chaudhary D.P., Sharma R., Bansal D.D. Implications of Magnesium Deficiency in Type 2 Diabetes: A Review. *Biol. Trace Element Res.* 2009. V.134. P. 119–129.

155. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. R. Lopez-Ridaura et al. *Diabetes Care.* 2003. V.27. P. 134–140.

156. Ramadass S., Basu S., Srinivasan A. SERUM magnesium levels as an indicator of status of Diabetes Mellitus type 2. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2015. V. 9. P. 42–45.

157. Serefko A., Szopa A., Poleszak E. Magnesium and depression. *Magnes. Res.* 2016. V. 29. P. 112–119.

158. Long S., Romani A.M. Role of Cellular Magnesium in Human Diseases. *Austin J. Nutr. Food Sci.* 2014. V. 2. 1051.

159. Prior P.L., Vaz M.J., Ramos A.C., Galduróz J.C.F. Influence of Microelement Concentration on the Intensity of Alcohol Withdrawal Syndrome. *Alcohol.* 2015. V. 50. P. 152–156.

160. Serum iron, Magnesium, Copper, and Manganese Levels in Alcoholism: A Systematic Review. C. Grochowski et al. *Molecules.* 2019. V. 24. 1361.

161. Ismail A.A., Ismail N.A. Magnesium: A Mineral Essential for Health Yet Generally Underestimated or Even Ignored. *J. Nutr. Food Sci.* 2016. V. 6. 4.

162. Marles R.J. Mineral nutrient composition of vegetables, fruits and grains: The context of reports of apparent historical declines. *J. Food Compos. Anal.* 2017. V. 56. P. 93–103.

163. Mayer A. Historical changes in the mineral content of fruits and vegetables. *Br. Food J.* 1997. P. 99. P. 207–211.

164. Going to the roots of reduced magnesium dietary intake: A tradeoff between climate changes and sources. R. Cazzola et al. *Heliyon.* 2020. V. 6. e05390.

165. Reported Dietary Intake, Disparity between the Reported Consumption and the Level Needed for Adequacy and Food Sources of Calcium, Phosphorus, Magnesium and Vitamin D in the Spanish Population: Findings from the ANIBES Study. J. Olza et al. *Nutrients.* 2017. V.9. 168.

166. Magnesium Fertilization Improves Crop Yield in Most Production Systems: A Meta-Analysis. Z. Wang et al. *Front. Plant Sci.* 2020. V. 10. 1727.

167. Bohn T., Walczyk T., Leisibach S., Hurrell R. Chlorophyll-bound Magnesium in Commonly Consumed Vegetables and Fruits: Relevance to Magnesium Nutrition. *J. Food Sci.* 2006. V.69. S347–S350.
168. Guo W., Nazim H., Liang Z., Yang D. Magnesium deficiency in plants: An urgent problem. *Crop. J.* 2016. V. 4. P. 83–91.
169. Melse-Boonstra A. Bioavailability of Micronutrients From Nutrient-Dense Whole Foods: Zooming in on Dairy, Vegetables, and Fruits. *Front. Nutr.* 2020. V. 7. 101.
170. Updated food composition database for nutrient intake. M. Roe et al. *EFSA Support. Publ.* 2013. V. 10. 355E.
171. Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA). FoodData Central. 2019. Available online: <https://fdc.nal.usda.gov/> (accessed on 10 February 2021).
172. Ellam S., Williamson G. Cocoa and Human Health. *Annu. Rev. Nutr.* 2013. V. 33. P. 105–128.
173. Brink E.J., Beynen A.C. Nutrition and magnesium absorption: A review. *Prog. Food Nutr. Sci.* 1992. V. 16. P. 125–162.
174. Schlemmer U., Frølich W., Prieto R.M., Grases F. Phytate in foods and significance for humans: Food sources, intake, processing, bioavailability, protective role and analysis. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009. V. 53. S330–S375.
175. Prolonged Fermentation of Whole Wheat Sourdough Reduces Phytate Level and Increases Soluble Magnesium. H.W. Lopez et al. *J. Agric. Food Chem.* 2001. V. 49. P. 2657–2662.
176. Lopez H.W., Leenhardt F., Coudray C., Remesy C. Minerals and phytic acid interactions: Is it a real problem for human nutrition? *Int. J. Food Sci. Technol.* 2002. V. 37. P. 727–739.
177. New phytate data collection: Implications for nutrient reference intakes for minerals, programmes and policies. R. Gibson et al. *Ann. Nutr. Metab.* 2017. V. 71. P. 209–210.

178. Metabolic and nutritional aspects of magnesium. J.S. Severo et al. *Nutr. Clin. Diet. Hosp.* 2015. V. 35. P. 67–74.

179. Vegarud G.E., Langsrud T., Svenning C. Mineral-binding milk proteins and peptides; occurrence, biochemical and technological characteristics. *Br. J. Nutr.* 2000. V. 84. P. 91–98.

180. Kitano T., Esashi T., Azami S. Effect of protein intake on mineral (calcium, magnesium, and phosphorus) balance in Japanese males. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 1988. V. 34. P. 387–398.

181. Food fortification for bone health in adulthood: A scoping review. S.J. Whiting et al. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016. V. 70. P. 1099–1105.

182. Magnesium, vitamin D status and mortality: Results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III. X. Deng et al. *BMC Med.* 2013. V.11. 187.

183. Bieńkowski, P. Commentary on: Pouteau et al. Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnessemia: A randomized, single-blind clinical trial. *PLoS ONE.* 2018. V. 13. e0208454.

184. Superiority of combined magnesium (MG) and vitamin B6 (VITB6) supplementation over magnesium alone on severe stress in adults with low magnessemia: A randomised, single blind trial. E. Pouteau et al. *Clin. Nutr.* 2018. V. 37. S289–S290.

185. Nielsen F.H., Milne D.B. A moderately high intake compared to a low intake of zinc depresses magnesium balance and alters indices of bone turnover in postmenopausal women. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004. V. 58. P. 703–710.

186. Johnson S. The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency. *Med. Hypotheses.* 2001. V.56. P. 163–170.

187. Wallace T.C. Combating COVID-19 and Building Immune Resilience: A Potential Role for Magnesium Nutrition? *J. Am. Coll. Nutr.* 2020. V.39. P. 685–693.

188. Takahashi Y., Imaizumi Y. Hardness in Drinking Water. *Eisei Kagaku*. 1988. V. 34. P. 475–479.

189. Van Der Aa. M. Classification of mineral water types and comparison with drinking water standards. *Environ. Earth Sci*. 2003. V.44. P. 554–563.

190. Magnesium in tap and bottled mineral water in Spain and its contribution to nutritional recommendations. F. Maraver et al. *Nutr. Hosp*. 2015. V.31. P. 2297–2312.

191. Magnesium bioavailability from mineral water. A study in adult men. M. Verhas et al. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2002. V.56. P. 442–447.

192. Meal effect on magnesium bioavailability from mineral water in healthy women. M. Sabatier et al. *Am. J. Clin. Nutr*. 2002. V.75. P. 65–71.

193. Dórea J.G. Magnesium in Human Milk. *J. Am. Coll. Nutr*. 2000. V.19. P. 210–219.

194. Yang Z., Huffman S.L. Review of fortified food and beverage products for pregnant and lactating women and their impact on nutritional status. *Matern. Child Nutr*. 2011. V.7. P. 19–43.

195. Food Consumption Patterns and Micronutrient Density of Complementary Foods Consumed by Infants Fed Commercially Prepared Baby Foods. K.C. Reidy et al. *Nutr. Today* 2018. V.53. P. 68–78.

196. Gillis L., Gillis A. Nutrient Inadequacy in Obese and Non-Obese Youth. *Can. J. Diet. Pract. Res*. 2005. V.66. P. 237–242.

197. Poitevin E. Determination of calcium, copper, iron, magnesium, manganese, potassium, phosphorus, sodium, and zinc in fortified food products by microwave digestion and inductively coupled plasma-optical emission spectrometry: Single-laboratory validation and ring tri. *J. AOAC Int*. 2012. V. 95. P. 177–185.

198. Food and Drug Administration. Food Labeling: Revision of the Nutrition and Supplement Facts Labels. Final rule. Fed. Regist. 2016. V. 81, P. 33741–37999.

199. Food and Drug Administration. Food Labeling: Serving Sizes of Foods That Can Reasonably Be Consumed at One Eating Occasion; Dual-Column Labeling; Updating, Modifying, and Establishing Certain Reference Amounts Customarily Consumed; Serving Size for Breath Mints; and Technical Amendmen. Fed. Regist. 2016. V. 81. P. 34000–34047.

200. Dose-Dependent Absorption Profile of Different Magnesium Compounds. M. Ates et al. Biol. Trace Elem. Res. 2019. V. 192. P. 244–251.

201. Schweigel M., Martens H. Magnesium transport in the gastrointestinal tract. Front. Biosci. 2000. V. 3, D666–D677.

202. Vormann J. Magnesium: Nutrition and metabolism. Mol. Aspects Med. 2003. V. 24. P. 27–37.

203. Vormann J. Magnesium: Nutrition and Homoeostasis. AIMS Public Health. 2016. V.3. P. 329–340.

204. Ranade V.V., Somberg J.C. Bioavailability and Pharmacokinetics of Magnesium After Administration of Magnesium Salts to Humans. Am. J. Ther. 2001. V. 8. P. 345–357.

205. Effects of magnesium supplements on blood pressure, endothelial function and metabolic parameters in healthy young men with a family history of metabolic syndrome. E. Cosaro et al. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2014. V. 24. P. 1213–1220.

206. Walker A.F., Marakis G., Christie S., Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. Magnes. Res. 2003. V.16. P. 183–191.

207. Timeline (Bioavailability) of Magnesium Compounds in Hours: Which Magnesium Compound Works Best? N. Uysal et al. Biol. Trace Elem. Res. 2019. V, 187. P. 128–136.

208. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach. C. Coudray et al. *Magnes. Res.* 2005. V. 8. P. 215–223.

209. Hillier K. *Magnesium Oxide*. In *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*; Elsevier BV: Amsterdam, The Netherlands, 2007.

210. Hunter L.A., Gibbins K.J. *Magnesium Sulfate: Past, Present, and Future*. *J. Midwifery Women's Heal.* 2011. V. 56. P. 566–574.

211. Magnesium chloride or magnesium sulfate: A genuine question. J. Durlach et al. *Magnes. Res.* 2005. V. 18. P. 187–192.

212. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA); Turck, D.; et al. Magnesium citrate malate as a source of magnesium added for nutritional purposes to food supplements. *EFSA J.* 2018. V. 16. e05484.

213. Tamai I., Senmaru M., Terasaki T., Tsuji A. Na⁺- and Cl⁻-Dependent transport of taurine at the blood-brain barrier. *Biochem. Pharmacol.* 1995. V. 50. P. 1783–1793.

214. Tsuji A., Tamai I. Sodium- and chloride-dependent transport of taurine at the blood-brain barrier. *Single Mol. Single Cell Seq.* 1996. V. 403. P. 385–391.

215. Covington A.K., Danish E.Y. Measurement of Magnesium Stability Constants of Biologically Relevant Ligands by Simultaneous Use of pH and Ion-Selective Electrodes. *J. Solut. Chem.* 2009. V. 38. P. 1449–1462.

216. Effects of supplementation with different Mg salts in cells: Is there a clue? G. Farruggia et al. *Magnes. Res.* 2014. V. 27. P. 25–34.

217. The effect of magnesium supplementation on muscle fitness: A meta-analysis and systematic review. R. Wang et al. *Magnes. Res.* 2017. V. 30. P. 120–132.

218. A Randomized Controlled Study of Effects of Dietary Magnesium Oxide Supplementation on Bone Mineral Content in

Healthy Girls. T.O. Carpenter et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. V. 91. P. 4866–4872.

219. Kunutsor S.K., Whitehouse M.R., Blom A.W., Laukkanen J.A. Low serum magnesium levels are associated with increased risk of fractures: A long-term prospective cohort study. *Eur. J. Epidemiol.* 2017. V. 32. P. 593–603.

220. Musso C.G. Magnesium metabolism in health and disease. *Int. Urol. Nephrol.* 2009. V. 41. P. 357–362.

221. Nanduri A., Saleem S., Khalaf M. Severe hypermagnesemia. *Chest.* 2020. V. 158. A1016.

222. National Institutes of Health NIH Magnesium—Health Professional Fact Sheet. Fact Sheet Healyh Prof. 2018. Available online: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/> (accessed on 10 February 2021).

223. Moodie E. Modern Trends in Animal Health and HUSBANDRY Hypocalcaemia and Hypomagnesaemia. *Br. Vet. J.* 1965. V. 121. P. 338–349.

224. Murphy E. Mysteries of Magnesium Homeostasis. *Circ. Res.* 2000. V. 86. P. 245–248.

225. Romani A.M.P. Magnesium in health and disease. *Met. Ions Life Sci.* 2013. V. 13. P. 49–79.

226. Glasdam S.M., Glasdam S., Peters G.H. The Importance of Magnesium in the Human Body: A Systematic Literature Review. *Adv. Clin. Chem.* 2016. V.73. P. 169–193.

227. Workinger J.L., Doyle R.P., Bortz J. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. *Nutrients.* 2018. V. 10. 1202.

228. Ismail Y., Ismail A.A., Ismail A.A.A. The underestimated problem of using serum magnesium measurements to exclude magnesium deficiency in adults; A health warning is needed for “normal” results. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010. V. 48. P. 323–327.

229. Rylander R., Remer T., Berkemeyer S., Vormann J. Acid-Base Status Affects Renal Magnesium Losses in Healthy, Elderly Persons. *J. Nutr.* 2006. V.136. P. 2374–2377.

230. Body composition, health status and urinary magnesium excretion among elderly people (Dutch Nutrition Surveillance System). M.R. Löwik et al. *Magnes. Res.* 1993. V. 6. P. 223–232.

231. Genome-wide Association Study of 24-Hour Urinary Excretion of Calcium, Magnesium, and Uric Acid. E.B. Ware et al. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes.* 2019. V. 3. P. 448–460.

232. Higher Dietary Magnesium Intake and Higher Magnesium Status Are Associated with Lower Prevalence of Coronary Heart Disease in Patients with Type 2 Diabetes. C.M. Gant et al. *Nutrients.* 2018. V.10. 307.

233. Low Serum Magnesium Level Is Associated with Microalbuminuria in Chinese Diabetic Patients. B. Xu et al. *Int. J. Endocrinol.* 2013. V. 23. P.1–6.

234. Suliburska J., Bogdański P., Szulińska M., Pupek-Musialik D. Short-Term Effects of Sibutramine on Mineral Status and Selected Biochemical Parameters in Obese Women. *Biol. Trace Element Res.* 2012. V. 149. P. 163–170.

235. Noninvasive Measurement of Tissue Magnesium and Correlation With Cardiac Levels. *Circulation.* M.C. Haigney et al. 1995. V. 92. P. 2190–2197.

236. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. M. Shechter et al. *Circulation.* 2000. V.102. P. 2353–2358.

237. Silver B.B. Development of Cellular Magnesium Nano-Analysis in Treatment of Clinical Magnesium Deficiency. *J. Am. Coll. Nutr.* 2004. V. 23. 732S–737S.

238. Age and Muscle Function Are More Closely Associated With Intracellular Magnesium, as Assessed by ³¹P Magnetic Resonance Spectroscopy, Than With Serum Magnesium. D. Cameron et al. *Front. Physiol.* 2019. V.10. 1454.

239. Iotti S., Malucelli E. In vivo assessment of Mg²⁺ in human brain and skeletal muscle by ³¹P-MRS. *Magnes. Res.* 2008. V. 21. P. 157–162.

240. McCully K.K., Turner T.N., Langley J., Zhao, Q. The reproducibility of measurements of intramuscular magnesium concentrations and muscle oxidative capacity using ^{31}P MRS. *Dyn. Med.* 2009. V.8. 5.

241. Free Mg^{2+} concentration in the calf muscle of glycogen phosphorylase and phosphofructokinase deficiency patients assessed in different metabolic conditions by ^{31}P MRS. R. Malucelli et al. *Dyn. Med.* 2005. V.4. 7.

242. The complex relationship between magnesium and serum parathyroid hormone: A study in patients with chronic intestinal failure. L. Pironi et al. *Magnes. Res.* 2009. V. 22. P. 37–43.

243. Cerebral magnesium levels in preeclampsia; A phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. M. Nelander et al. *Am. J. Hypertens.* 2017. V. 30. P. 667–672.

244. Mairiang E., Hanpanich P., Sriboonlue P. In vivo ^{31}P -MRS assessment of muscle-pH, cytosolic- $[\text{Mg}^{2+}]$ and phosphorylation potential after supplementing hypokaliuric renal stone patients with potassium and magnesium salts. *Magn. Reson. Imaging.* 2004. V. 22. P. 715–719.

245. Reyngoudt H., Kolkovsky A.L.L., Carlier P.G. Free intramuscular Mg^{2+} concentration calculated using both ^{31}P and ^1H NMRS-based pH in the skeletal muscle of Duchenne muscular dystrophy patients. *NMR Biomed.* 2019. V. 32. e4115.

246. Lower Plasma Magnesium, Measured by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, is Associated with Increased Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus in Women: Results from a Dutch Prospective Cohort Study. J.C. Schutten et al. *J. Clin. Med.* 2019. V. 8. 169.

247. Lutz N.W., Bernard M. Multiparametric quantification of heterogeneity of metal ion concentrations, as demonstrated for $[\text{Mg}^{2+}]$ by way of ^{31}P MRS. *J. Magn. Reson.* 2018. V. 294. P. 71–82.

248. López-Pedrouso M., Lorenzo J.M., Zapata C., Franco D. Proteins and aminoacids. In Innovative Thermal and Non-Thermal Processing; Barba, F.J., Saraiba, J.M.A., Cravotto, G., Lorenzo, J.M., Eds.; Elsevier Inc.: Amsterdam, The Netherlands, 2019. P. 139–168.

249. Christian G.D. Medicine, trace elements, and atomic absorption spectroscopy. *Anal. Chem.* 1969. V. 41. 24A–40A.

250. Comparison of an inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry method for the determination of calcium, magnesium, sodium, potassium, copper and zinc with atomic absorption spectroscopy and flame photometry methods. E. DiPietro et al. *Sci. Total Environ.* 1988. V. 74. P. 249–262.

251. Uğurlu V., Binay Ç., Şimşek E., Bal C. Cellular Trace Element Changes in Type 1 Diabetes Patients. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2016. V. 8. P. 180–186.

252. Millart H., Durlach V., Durlach J. Red blood cell magnesium concentrations: Analytical problems and significance. *Magnes. Res.* 1995. V. 8. P. 65–76.

253. Tashiro. M., Inoue H., Konishi M. Magnesium Homeostasis in Cardiac Myocytes of Mg-Deficient Rats. *PLoS ONE.* 2013.V. 8. e73171.

254. Urine metallomics signature as an indicator of pancreatic cancer. K. Schilling et al. *Metallomics.* 2020. V.12. P. 752–757.

255. Association between Serum Essential Metal Elements and the Risk of Schizophrenia in China. J. Ma et al. *Sci. Rep.* 2020. V. 10. 10875.

256. Günzel D., Schlue W.-R. Determination of $[Mg^{2+}]_i$ —An update on the use of Mg^{2+} -selective electrodes. *BioMetals.* 2002. V. 15. P. 237–249.

257. Profound ionized hypomagnesemia induced by therapeutic plasma exchange in liver failure patients. M. Kamochi et al. *Transfusion.* 2002. V. 42. P. 1598–1602.

258. Increased risk of post-stroke epilepsy in Chinese patients with a TRPM6 polymorphism. C.-Y. Fu et al. *Neurol. Res.* 2019. V. 41. P. 378–383.

259. Ionized magnesium in plasma and erythrocytes for the assessment of low magnesium status in alcohol dependent patients. M. Ordak et al. *Drug Alcohol Depend.* 2017. V. 178. P. 271–276.

260. International Federation of Clinica Ben Rayana. R.W. Burnett et al. IFCC Guideline for sampling, measuring and reporting ionized magnesium in plasma. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008. V. 46. P. 21–26.

261. Maj-Žurawska M., Lewenstam A. Selectivity coefficients of ion-selective magnesium electrodes used for simultaneous determination of magnesium and calcium ions. *Talanta.* 2011. V. 87. P. 295–301.

262. Recent advances in magnesium assessment: From single selective sensors to multisensory approach. L. Lvova et al. *Talanta.* 2018. V. 179. P. 430–441.

263. Lindstrom F., Diehl H. Indicator for the Titration of Calcium Plus Magnesium with (Ethylenedinitrilo)tetraacetate. *Anal. Chem.* 1960. V. 32. P. 1123–1127.

264. Abernethy M.H., Fowler R.T. Micellar improvement of the calmagite compleximetric measurement of magnesium in plasma. *Clin. Chem.* 1982. V.28. P. 520–522.

265. Single cell versus large population analysis: Cell variability in elemental intracellular concentration and distribution. E. Malucelli et al. *Anal. Bioanal. Chem.* 2018. V. 410. P. 337–348.

266. Chromý V., Svoboda V., Štěpánová I. Spectrophotometric determination of magnesium in biological fluids with xylydyl blue II. *Biochem. Med.* 1973. V. 7. P. 208–217.

267. Wimmer M.C., Artiss J.D., Zak B. A kinetic colorimetric procedure for quantifying magnesium in serum. *Clin. Chem.* 1986. V. 32. P. 629–632.

268. Trapani V., Schweigel-Röntgen M., Cittadini A., Wolf F.I. Intracellular Magnesium Detection by Fluorescent Indicators. *Methods Enzymol.* 2012. V. 505. P. 421–444.

269. Fluorescent probes for the detection of magnesium ions (Mg^{2+}): From design to application. M. Liu et al. *RSC Adv.* 2018. V. 8. P. 12573–12587.

270. The assessment of intracellular magnesium: Different strategies to answer different questions. G. Picone et al. *Magnes. Res.* 2020. V. 33. P. 1–11.

271. Design and Synthesis of Mg^{2+} -Selective Fluoroionophores Based on a Coumarin Derivative and Application for Mg^{2+} Measurement in a Living Cell. Y. Suzuki et al. *Anal. Chem.* 2002. V. 74. P. 1423–1428.

272. Design and Synthesis of Highly Sensitive and Selective Fluorescein-Derived Magnesium Fluorescent Probes and Application to Intracellular 3D Mg^{2+} Imaging. H. Komatsu et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2004. V. 126. P. 16353–16360.

273. Suzuki Y., Yokoyama K. Development of Functional Fluorescent Molecular Probes for the Detection of Biological Substances. *Biosensors.* 2015. V. 5. P. 337–363.

274. Lin Q., Buccella D. Highly selective, red emitting BODIPY-based fluorescent indicators for intracellular Mg^{2+} imaging. *J. Mater. Chem. B* 2018. V.6. P. 7247–7256.

275. Gruskos J.J., Zhang G., Buccella D. Visualizing Compartmentalized Cellular Mg^{2+} on Demand with Small-Molecule Fluorescent Sensors. *J. Am. Chem. Soc.* 2016. V. 138. P. 14639–14649.

276. Design and synthesis of a FIAsh-type Mg^{2+} fluorescent probe for specific protein labeling. T. Fujii et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2014. V. 136. P. 2374–2381.

277. 8-Hydroxyquinoline derivatives as fluorescent sensors for magnesium in living cells. G. Farruggia et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2006. V. 128. P. 344–350.

278. A Simple Spectrofluorometric Assay to Measure Total Intracellular Magnesium by a Hydroxyquinoline Derivative. G. Farruggia et al. *J. Fluoresc.* 2009. V. 19. P. 11–19.

279. Microwave Assisted Synthesis of a Small Library of Substituted N,N'-Bis((8-hydroxy-7-quinolinyl)methyl)-1,10-diaza-18-crown-6 Ethers. G. Farruggia et al. *J. Org. Chem.* 2010. V.75. P. 6275–6278.

280. Synthesis of a highly Mg²⁺-selective fluorescent probe and its application to quantifying and imaging total intracellular magnesium. A. Sargenti et al. *Nat. Protoc.* 2017. V.12. P. 461–471.

281. A novel fluorescent chemosensor allows the assessment of intracellular total magnesium in small samples. A. Sargenti et al. *Analyst.* 2014. V.139. P. 1201–1207.

282. Overexpression of the mitochondrial Mg channel MRS2 increases total cellular Mg concentration and influences sensitivity to apoptosis. L. Merolle et al. *Metallomics.* 2018. V. 10. P. 917–928.

283. Systematic approach of chromone skeleton for detecting Mg²⁺, ion: Applications for sustainable cytotoxicity and cell imaging possibilities. N. Yadav et al. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2020. V. 235. 118290.

284. Subcellular Chemical Imaging: New Avenues in Cell Biology. J. Decelle et al. *Trends Cell Biol.* 2020. V. 30. P. 173–188.

285. On the chemical composition of psammoma bodies microcalcifications in thyroid cancer tissues. S. De Santis et al. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2020. V. 190. 113534.

286. Analysis of Intracellular Magnesium and Mineral Depositions during Osteogenic Commitment of 3D Cultured Saos2 Cells. G. Picone et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. 2368.

287. Hypomagnesemia in diabetes patients: Comparison of serum and intracellular measurement of responses to

magnesium supplementation and its role in inflammation. N. Zghoul et al. *Diabetes Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* 2018. V.11. P. 389–400.

288. Analysis of ischemic muscle in patients with peripheral artery disease using X-ray spectroscopy. R.A. Becker et al. *J. Surg. Res.* 2017. V. 220. P. 79–87.

289. Quantitative Chemical Imaging of the Intracellular Spatial Distribution of Fundamental Elements and Light Metals in Single Cells. E. Malucelli et al. *Anal. Chem.* 2014. V. 86. P. 5108–5115.

290. Hughes D. Chapter 49 Cultural Influences on Medical Knowledge. In *Handbook of the Philosophy of Medicine*; Schramme, T., Edwards, S., Eds.; Springer: Dordrecht, The Netherlands, 2017. P. 1–18.

291. Pradelli L., Ghetti G. A general model for the estimation of societal costs of lost production and informal care in Italy. *Farmeconomia. Health Econ. Ther. Pathw.* 2017. V. 18 A365.

292. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. W. Yang et al. *Diabetes Care.* 2018. V. 41. P. 917–928.

293. The burden of neurological diseases in Europe: An analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. G. Deuschl et al. *Lancet Public Health.* 2020. V.5. e551–e567.

294. Influence of Magnesium on Insulin Resistance in Obese Women. K.J.C. Cruz et al. *Biol. Trace Element Res.* 2014. V. 160. P. 305–310.

295. Günther T. The biochemical function of Mg²⁺ in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance. *Magnes. Res.* 2010. V. 23. P. 5–18.

296. Higher dietary magnesium intake is associated with lower body mass index, waist circumference and serum glucose in Mexican adults. P. Castellanos-Gutiérrez et al. *Nutr. J.* 2018. V.17. 114.

297. Rodríguez-Morán M., Mendía L.E.S., Galván G.Z., Guerrero-Romero F. The role of magnesium in type 2 diabetes:

A brief based-clinical review. *Magnes. Res.* 2011. V. 24. P. 156–162.

298. Palmer B.F., Clegg D.J. Electrolyte and Acid–Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2015. V. 373. P. 548–559.

299. Larsson S.C., Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis. *J. Intern. Med.* 2007. V. 262. P. 208–214.

300. Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: A prospective study and meta-analysis. M.B. Schulze et al. *Arch. Intern. Med.* 2007. V. 167. P. 956–965.

301. Dong J.Y., Xun P., He K., Qin L.Q. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care* 2011. V. 34. P. 2116–2122.

302. Magnesium Intake Reduces Risk of Impaired Glucose and Insulin Metabolism and Progression From Prediabetes to Diabetes in Middle-Aged Americans. A. Hruby et al. *Diabetes Care.* 2013. V. 37. P. 419–427.

303. Guerreroromero F., Simentalmendia L.E., Hernández-Ronquillo G., Rodriguezmoran M. Oral magnesium supplementation improves glycaemic status in subjects with prediabetes and hypomagnesaemia: A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes Metab.* 2015. V. 41. P. 202–207.

304. Association of magnesium consumption with type 2 diabetes and glucose metabolism: A systematic review and pooled study with trial sequential analysis. B. Zhao et al. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020. V. 36. e3243.

305. Lin C.-C., Huang Y.-L. Chromium, zinc and magnesium status in type 1 diabetes. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2015. V. 18. P. 588–592.

306. Sozen T., Ozisik L., Basaran N.C. An overview and management of osteoporosis. *Eur. J. Rheumatol.* 2017. V.4. P. 46–56.

307. Abraham G.E., Grewal H. A total dietary program emphasizing magnesium instead of calcium. Effect on the mineral density of calcaneous bone in postmenopausal women on hormonal therapy. *J. Reprod. Med.* 1990. V. 35. P. 503–507.

308. Stendig-Lindberg G., Tepper R., Leichter I. Trabecular bone density in a two year controlled trial of peroral magnesium in osteoporosis. *Magnes. Res.* 1993. V. 6. P. 155–163.

309. Short-Term Oral Magnesium Supplementation Suppresses Bone Turnover in Postmenopausal Osteoporotic Women. H. Aydın et al. *Biol. Trace Element Res.* 2009. V. 133. P. 136–143.

310. Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. K.L. Tucker et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999. V. 69. P. 727–736.

311. Correlations between bone turnover markers, serum magnesium and bone mass density in postmenopausal osteoporosis. O.A. Mederle et al. *Clin. Interv. Aging.* 2018. V. 13. P. 1383–1389.

312. Farsinejad-Marj M., Saneei P., Esmailzadeh A. Dietary magnesium intake, bone mineral density and risk of fracture: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 2016. V. 27. P. 1389–1399.

313. Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: Results from the Women’s Health Initiative Observational Study. T.S. Orchard et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014. V. 99. P. 926–933.

314. Dietary magnesium intake and fracture risk: Data from a large prospective study. N. Veronese et al. *Br. J. Nutr.* 2017. V. 117. P. 1570–1576.

315. Welch A.A., Skinner J., Hickson M. Dietary Magnesium May Be Protective for Aging of Bone and Skeletal Muscle in Middle and Younger Older Age Men and Women: Cross-Sectional Findings from the UK Biobank Cohort. *Nutrients.* 2017. V. 9. 1189.

316. Overview of chemical imaging methods to address biological questions. M.M.L. Da Cunha et al. *Micron*. 2016. V. 84. P. 23–36.

317. Rosique-Esteban N., Guasch-Ferré M., Hernández-Alonso P., Salas-Salvadó J. Dietary Magnesium and Cardiovascular Disease: A Review with Emphasis in Epidemiological Studies. *Nutrients*. 2018. V.10. 168.

318. Rosanoff A. Magnesium and hypertension. *Clin. Calcium*. 2005. V.15. P. 255–260.

319. Touyz R.M., Milne F.J., Reinach S.G. Intracellular Mg²⁺, Ca²⁺, Na²⁺ and K⁺ in platelets and erythrocytes of essential hypertension patients: Relation to blood pressure. *Clin. Exp. Hypertens. Part A Theory Pract*. 1992. V.14. P. 1189–1209.

320. Magnesium supplementation for the management of primary hypertension in adults. H.O. Dickinson et al. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2006. CD004640.

321. Kass L.S., Weekes J., Carpenter L.W. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: A meta-analysis. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2012. V. 66. P. 411–418.

322. Dose-Response Relationship between Dietary Magnesium Intake and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Prospective Cohort Studies. X. Fang et al. *Nutrients*. 2016. V. 8. 739.

323. The effect of magnesium supplementation on blood pressure in individuals with insulin resistance, prediabetes, or noncommunicable chronic diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. D.T. Dibaba et al. *Am. J. Clin. Nutr*. 2017. V. 106. P. 921–929.

324. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. L.C. Del Gobbo et al. *Am. J. Clin. Nutr*. 2013. V. 98. P. 160–173.

325. Stepura O.B., Martynow A.I. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH). *Int. J. Cardiol.* 2009. V. 131. P. 293–295.

326. Magnesium deficiency and therapy in cardiac arrhythmias: Recommendations of the German Society for Magnesium Research. DMW—Dtsch. W. Vierling et al. *Med. Wochenschr.* 2013. 138. P. 1165–1171.

327. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. B.J. Drew et al. *Circulationa.* 2010. V. 121. P. 1047–1060.

328. Ferrè S., Baldoli E., Leidi M., Maier J.A. Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NFκB. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2010. V. 1802. P. 952–958.

329. Serum magnesium and risk of sudden cardiac death in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. J.M. Peacock et al. *Am. Heart J.* 2010. V. 160. P. 464–470.

330. The PREVEND Study Group. Urinary and plasma magnesium and risk of ischemic heart disease. M.M. Joosten et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013. V. 97. P. 1299–1306.

331. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. K.A. Cronin et al. *Cancer.* 2018. V.124. P. 2785–2800.

332. Workeneh B.T., Uppal N.N., Jhaveri K.D. Rondon-Berrios H. Hypomagnesemia in the Cancer Patient. *Kidney360.* 2021. V. 2. P. 154–166.

333. A review of nutrition and dietary interventions in oncology. A. Gray et al. *SAGE Open Med.* 2020. V. 8. 2050312120926877.

334. Hypomagnesemia and clinical benefits of anti-EGFR monoclonal antibodies in wild-type KRAS metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. M.-C. Hsieh et al. *Sci. Rep.* 2018. V. 8. 2047.

335. Blaszczyk U., Duda-Chodak A. Magnesium: Its role in nutrition and carcinogenesis. *Rocz. Państwowego Zakładu Hig.* 2013. 64. 3.

336. Abstract 884: Associations of intakes of magnesium and calcium and survival among women with breast cancer: Results from Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) Study. M. Tao et al. *Epidemiology*. 2015. V. 75. 884.

337. Direct and indirect associations between dietary magnesium intake and breast cancer risk. W.-Q. Huang et al. *Sci. Rep.* 2019. V. 9. 5764.

338. Liu M., Yang H., Mao Y. Magnesium and liver disease. *Ann. Transl. Med.* 2019. V.7. 578.

339. Inhibitory effect of magnesium cantharidate on human hepatoma SMMC-7721 cell proliferation by blocking MAPK signaling pathway. Y. Liu et al. *Chin. J. Cell. Mol. Immunol.* 2017. V. 33. P. 347–351.

340. Hepatitis B virus X protein amplifies TGF- β promotion on HCC motility through down-regulating PPM1a. Y. Liu et al. *Oncotarget*. 2016. V. 7. 33125.

341. Vitamin D, magnesium, calcium, and their interaction in relation to colorectal cancer recurrence and all-cause mortality. E. Wesselink et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2020. V. 111. P. 1007–1017.

342. Modifying effect of calcium/magnesium intake ratio and mortality: A population-based cohort study. Q. Dai et al. *BMJ Open*. 2013. V. 3. e002111.

343. Wark P.A., Lau R., Norat T., Kampman E. Magnesium intake and colorectal tumor risk: A case-control study and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012. V. 96. P. 622–631.

344. Increase in Serum Ca²⁺/Mg²⁺ Ratio Promotes Proliferation of Prostate Cancer Cells by Activating TRPM7 Channels. Y. Sun et al. *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. P. 255–263.

345. Calcium, magnesium, and whole-milk intakes and high-aggressive prostate cancer in the North Carolina–Louisiana

Prostate Cancer Project (PCaP). S.E. Steck et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018. V. 107. P. 799–807.

346. Sahmoun A.E., Singh B.B. Does a higher ratio of serum calcium to magnesium increase the risk for postmenopausal breast cancer? *Med. Hypotheses.* 2010. V. 75. P. 315–318.

347. Magnesium deficiency with high calcium-to-magnesium ratio promotes a metastatic phenotype in the CT26 colon cancer cell line. G. Kumar et al. *Magnes. Res.* 2020. V. 33. P. 68–85.

348. Members of the JPHC Study Group. High Dietary Intake of Magnesium May Decrease Risk of Colorectal Cancer in Japanese Men. E. Ma et al. *J. Nutr.* 2010. V.140. P. 779–785.

349. Folsom A.R., Hong C.-P. Magnesium Intake and Reduced Risk of Colon Cancer in a Prospective Study of Women. *Am. J. Epidemiol.* 2005. V. 163. P. 232–235.

350. Brandt P.A.V.D., Smits K.M., Goldbohm R.A., Weijenberg M.P. Magnesium intake and colorectal cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Br. J. Cancer.* 2007. V. 96. P. 510–513.

351. Dietary magnesium and DNA repair capacity as risk factors for lung cancer. S. Mahabir et al. *Carcinogenesis.* 2008. V.29. P. 949–956.

352. Nutrients from Fruit and Vegetable Consumption Reduce the Risk of Pancreatic Cancer. R.J. Jansen et al. *J. Gastrointest. Cancer.* 2012. V. 44. P. 152–161.

353. Magnesium intake and incidence of pancreatic cancer: The VITamins and Lifestyle study. D. Dibaba et al. *Br. J. Cancer.* 2015. V. 113. P. 1615–1621.

354. Ravell J.C., Chauvin S.D., He T., Lenardo M. An Update on XMEN Disease. *J. Clin. Immunol.* 2020. V.40. P. 671–681.

355. Afridi H.I., Kazi T.G., Talpur F.N. Correlation of Calcium and Magnesium Levels in the Biological Samples of Different Types of Acute Leukemia Children. *Biol. Trace Element Res.* 2018. V. 186. P. 395–406.

356. High Prevalence of Chronic Magnesium Deficiency in T Cell Lymphoblastic Leukemia and Chronic Zinc Deficiency in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia and Malignant Lymphoma. G. Slahin et al. *Leuk. Lymphoma*. 2000. V. 39. P. 555–562.

357. The diagnosis of familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis in a girl with acute lymphoblastic leukemia-Case report. P. Sikora et al. *Pol. Merkur. Lek.* 2006. V. 118. P. 430–432.

358. Canbolat O., Kavutcu M., Durak I. Magnesium contents of leukemic lymphocytes. *BioMetals*. 1994. V. 7. P. 313–315.

359. Bone and mineral abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia: Influence of disease, drugs and nutrition. S.A. Atkinson et al. *Int. J. Cancer*. 1998. V. 8. P. 35–39.

360. Volpe S.L. Magnesium in Disease Prevention and Overall Health. *Adv. Nutr.* 2013. V.4. 378S–383S.

361. Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited. G. Pickering et al. *Nutrients*. 2020. V.12. 3672.

362. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. P.J. Goadsby et al. *Physiol. Rev.* 2017. V. 97. P. 553–622.

363. J. C. A. Hoffmann Glutamate and Its Receptors as Therapeutic Targets for Migraine. *Neurotherapeutics*. 2018. V.15. P. 361–370.

364. The cost of headache disorders in Europe: The Eurolight project. M. Linde et al. *Eur. J. Neurol.* 2011. V. 19. P. 703–711.

365. The role of nutrients in the pathogenesis and treatment of migraine headaches: Review. E. Nattagh-Eshdivani et al. *Biomed. Pharmacother.* 2018. V. 102. P. 317–325.

366. Deficient energy metabolism is associated with low free magnesium in the brains of patients with migraine and cluster

headache. R. Lodi et al. *Brain Res. Bull.* 2001. V. 54. P. 437–441.

367. Choi H., Parmar N. The use of intravenous magnesium sulphate for acute migraine: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Emerg. Med.* 2014. V. 21. P. 2–9.

368. Effects of Intravenous and Oral Magnesium on Reducing Migraine: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. H.-Y. Chiu et al. *Pain Physician.* 2016. V. 19. E97–E112.

369. Magnesium in depression. A. Serefko et al. *Pharmacol. Rep.* 2013. V. 65. P. 547–554.

370. Barragán-Rodríguez L., Rodríguez-Morán M., Guerrero-Romero F. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: A randomized, equivalent trial. *Magnes. Res.* 2008. V. 21. P. 218–223.

371. Nutrient intakes and the common mental disorders in women. F.N. Jacka et al. *J. Affect. Disord.* 2012. V. 141. P. 79–85.

372. Tarleton E.K., Littenberg B. Magnesium intake and depression in adults. *J. Am. Board Fam. Med.* 2015. V. 28. P. 249–256.

373. Eby G.A., Eby K.L. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med. Hypotheses.* 2006. V. 67. P. 362–370.

374. Parazzini F., Di Martino M., Pellegrino P. Magnesium in the gynaecological practice: A literature review. *Magnes. Res.* 2017. V. 30. P. 1–7.

375. Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial. E.K. Tarleton et al. *PLoS ONE.* 2017. V. 12. e0180067.

376. Li B., Lu J., Wang W., Zhang D. Dietary magnesium and calcium intake and risk of depression in the general population: A meta-analysis. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2017. V. 51. P. 219–229.

377. Barkerhaliski M.L., White H.S. Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015. V.5. a022863.

378. Related to Hypomagnesemia: A Case Series and Review of the Literature. B.B. Chen et al. *Child Neurol. Open.* 2016. V. 3. 2329048X16674834.

379. Maresova P., Klimova B., Novotny M., Kuca K. Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Expected Economic Impact on Europe-A Call for a Uniform European Strategy. *J. Alzheimer's Dis.* 2016. V. 54. P. 1123–1133.

380. Alzheimer's Disease: Recent Concepts on the Relation of Mitochondrial Disturbances, Excitotoxicity, Neuroinflammation, and Kynurenines. D. Zádori et al. *J. Alzheimer's Dis.* 2018. V. 62. P. 523–547.

381. Fan X., Wheatley E.G., Villeda S.A. Mechanisms of Hippocampal Aging and the Potential for Rejuvenation. *Annu. Rev. Neurosci.* 2017. V. 40. P. 251–272.

382. Magnesium Protects Cognitive Functions and Synaptic Plasticity in Streptozotocin-Induced Sporadic Alzheimer's Model. Z.-P. Xu et al. *PLoS ONE.* 2014. V. 9. e108645.

383. Enhancement of Learning and Memory by Elevating Brain Magnesium. I. Slutsky et al. *Neuron.* 2010. V. 65. P. 165–177.

384. Magnesium Status in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. N. Veronese et al. *Am. J. Alzheimers. Dis. Other Demen.* 2016. V. 31. P. 208–213.

385. Xue W., You J., Su Y., Wang Q. The Effect of Magnesium Deficiency on Neurological Disorders: A Narrative Review Article. *Iran. J. Public Health.* 2019. V. 48. P. 379–387.

386. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy in multiple system atrophy and Parkinson's disease. B. Barbiroli et al. *Mov. Disord.* 1999. V. 14. P. 430–435.

387. Dietary intake of metals and risk of Parkinson's disease: A case-control study in Japan. Y. Miyake et al. *J. Neurol. Sci.* 2011. V. 306. P. 98–102.

388. Effect of Vitamin D and Magnesium Supplementation on Behavior Problems in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. M. Hemamy et al. *Int. J. Prev. Med.* 2020. V.11. 4.

389. Altered Biochemical Parameters in Saliva of Pediatric Attention Deficit Hyperactivity Disorder. E. Archana et al. *Neurochem. Res.* 2012. V. 37. P. 330–334.

390. Mahmoud M.M., El-Mazary A.-A.M., Maher R.M., Saber M.M. Zinc, ferritin, magnesium and copper in a group of Egyptian children with attention deficit hyperactivity disorder. *Ital. J. Pediatr.* 2011. V. 37. 60.

391. Improvement of neurobehavioral disorders in children supplemented with magnesium-vitamin B6: I. Attention deficit hyperactivity disorders. M. Mousain-Bosc et al. *Magnes. Res.* 2006. V.19. P. 46–52.

392. El Baza F., Al Shahawi H.A., Zahra S., AbdelHakim R.A. Magnesium supplementation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Egypt. J. Med. Hum. Genet.* 2016. V.17. P. 63–70.

393. Fiorentini D., Cappadone C., Farruggia G., Prata C. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients.* 2021. V. 30, N13(4). 1136.

РОЗДІЛ 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ВМІСТУ МАГНІЮ У ПРОДУКТАХ ХАРЧУВАННЯ ТА ЙОГО БІДОСТУПНІСТЬ

Вітчизняні дані про вміст магнію у харчових продуктах знаходяться у двотомному довідковому виданні «Хімічний склад харчових продуктів» [1, 2], яке датується 1987 р. На думку авторів, потреба дорослих у магнії – 400 мг на добу. Майже половина цієї норми задовольняється хлібом та круп'яними виробами. У хлібі міститься близько 50 мг% магнію, вівсяної крупи – 116 мг%, ячної – 50 мг%, гороху – 107 мг%, квасолі – 103 мг%. З інших джерел харчування слід виділити горіхи — 170-230 мг% магнію. Молоко (13 мг%), сир (23 мг%) містять відносно мало магнію, але у добре засвоюваній формі. Більшість овочів (10-40мг%) бідні на магній. (Примітка: мг% — кількість мг дослідженої речовини в 100 г зразка).

Загалом проаналізовано на вміст магнію 58 груп харчових продуктів (823 найменування). Узагальнені результати представлені у табл. 2.1.

Отримано наступні результати. Найбільша усереднена кількість магнію мг% у харчових продуктах наступна (M; min-max): продукти переробки олійної сировини – 344 (57-732); халва — 207 (153-290); зерно і продукти його переробки — 135 (104-258); зернобобові — 130 (99-226).

За даними США [3] вміст магнію у продуктах харчування наступний (табл. 2.2).

За даними Міністерства сільського господарства США [4] вміст магнію в харчових продуктах наступний (табл. 2.3).

Таблиця 2.1

Вміст магнію у продуктах харчування
(на 100 г поживної частини продукту)

№	Назва групи	min-max	M
1	2	3	4
1.	Зерно і продукти його переробки	104- 258	135
2.	Зернобобові	99–226	130
3.	Борошно	16-94	62
4.	Крупа	18-200	93
5.	Макаронні вироби	16– 45	23
6.	Хліб житній	20-52	38
7.	Хліб житньо- пшеничний	20-61	47
8.	Хлібні пшеничний	14- 77	41
9.	Булочні вироби	13-34	23
10.	Здобні вироби	14-47	28
11.	Хлібо-булочні вироби з молоком	13-36	27
12.	Булочні вироби з рослинним маслом	32	32
13.	Сушки	14-46	30
14.	Сухарі	14-102	48
15.	Цукерки	2-73	19
16.	Халва	153-290	207
17.	Борошняні кондитерські вироби	2-63	15
18.	Цільномолочні продукти	7-35	15
19.	Консерви молочні	11-160	60
20.	Масло	0,4 - 2,5	1
21.	Сири	45-50	49
22.	Продукти переробки олійної сировини	57-732	344
23.	Овочі	4-85	27
24.	Фрукти	2-69	21
25.	Варені ковбаси	12-30	21
26.	Сардельки	15-18	16
27.	Сосиски	15-23	20
28.	М'ясні хліби	12-24	19
29.	Варено-копчені ковбаски	22-33	26

30.	Напівкопчені ковбаси	18-30	24
31.	Сирокопчені ковбаси	17-45	28
32.	Продукти із свинини	13-38	26
33.	Консерви м'ясні	12-31	44
34.	Напівфабрикати із птиці	21-26	25
35.	Субпродукти із птиці	17-24	20
36.	Риба свіжа, охолоджена, морожена	20-60	41
37.	Ікра	29-141	60
38.	Риба гарячого копчення	23-55	43
39.	Риба холодного копчення	3-48	33
40.	Сушена та в'ялена риба	46-49	47
41.	Рибні консерви у маслі	52-55	53
42.	Рибні консерви у томатному соусі	26-65	49
43.	Консерви овочеві натуральні	13-48	22
44.	Соки овочеві	7-17	12
45.	Консерви овочеві закусочні	15-42	28
46.	Консервовані томатні продукти, соуси та інші консерви	6-50	26
47.	Консерви-напівфабрикати для громадського харчування	8-29	16
48.	Салати	12-42	22
49.	Консерви обідні	15-78	31
50.	Компоти	3-17	8
51.	Соки	4-11	8
52.	Готові страви	7-49	19
53.	Овочі та фрукти сушені	30-284	96
54.	Харчові концентрати.	26-173	65
55.	М'ясо	22-32	25
56.	Субпродукти м'ясні	16-23	20
57.	Птиця	14- 32	22
58.	Яйця та яйцяпродукти	12-80	33

Таблиця 2.2

Вміст магнію у продуктах харчування
(на 100 г поживної частини продукту)

№	Назва продукту	min-max	М
1.	Яловичина, корейка, стейк портерхаус, лише роздільна нежирна, обрізана до 1/8 дюйма жиру, добірна, сира	11-12	11
2.	Хліб білий промислового приготування	19-44	24
3.	Хліб цільнозерновий комерційного приготування	66-87	76
4.	Масло, паличка, посолене	1,2-1,9	1.6
5.	Курка, бройлери, гомілка, тільки м'ясо, варене, тушковане	20-29	25
6.	Сир американський, ресторанный	21-24	22
7.	Яйце ціле, сире, охолоджене	10-12	11
8.	Риба, минтай, сира	9-27	15
9.	Свинина в'ялена, беконна, варена, ресторана	26-53	36

Таблиця 2.3

Вміст магнію в окремих продуктах харчування

№	Назва продукту	Вміст
1	2	3
1.	Гарбузове насіння, смажене, 1 унція	156
2	Насіння Чіа, 1 унція	111
3	Мигдаль, сухий смажений, 1 унція	80
4	Шпинат, відварений, ½ склянки	78
5	Кешью, смажені в сухому вигляді, 1 унція	74
6	Арахіс, смажений на олії, ¼ склянки	63
7	Крупи, подрібнена пшениця, 2 великих склянки	61
8	Соеве молоко, звичайне або ванільне, 1 склянка	61
9	Чорна квасоля, варена, ½ склянки	60
10	Едамаме, очищений, варений, ½ склянки	50

11	Арахісове масло, гладке, 2 столові ложки	49
12	Картопля, запечена з шкіркою, 3.5 унцій	43
13	Рис, коричневий, варений, ½ склянки	42
14	Йогурт, звичайний, нежирний, 8 унцій	42
15	Сухий сніданок, збагачений 10% від норми магнію, 1 порція	42
16	Вівсяні пластівці швидкого приготування 1 пачка	36
17	Квасоля, консервована, ½ склянки	35
18	Банан, 1 середній	32
19	Лосось, атлантичний, вирощений, варений, 3 унції	26
20	Молоко, 1 склянка	24–27
21	Палтус, варений, 3 унції	24
22	Ізюм, ½ склянки	23
23	Хліб, цільнозерновий, 1 скибочка	23
24	Авокадо, нарізане кубиками, ½ склянки	22
25	Куряча грудка, смажена, 3 унції	22
26	Яловичина, мелена, 90% нежирна, обсмажена на сковороді, 3 унції	20
27	Брокколи, нарізана та зварена, ½ склянки	12
28	Рис, білий, варений, ½ склянки	10
29	Яблуко, 1 середнє	9
30	Морква, сира, 1 середня	7

Слід зазначити, що для деяких харчових продуктів США вміст магнію певною мірою співпадає з вітчизняними даними: хліб, цільнозерновий, 1 скибочка – 23 мг → хліб – 25 мг/100 гр; яловичина, мелена, 90% нежирна, обсмажена на сковороді, 3 унції ~ 100 г – 20 мг → м'ясо – 29 мг/100 г; рис, білий, варений, ½ склянки ~ 160 г – 10 мг → рис – 12 мг/100 г.

У довіднику [2] міститься докладна характеристика втрат магнію у процесі кулінарної обробки харчових продуктів (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Харчові втрати (%) при тепловій обробці [2]

Смаження	
Яловичина великим куском	22
Яловичина дрібним куском	6
Риба варена	
Битки парові рибні	3
Риба нежирна	44
Риба середньої жирності	70
Риба жирна	70
Риба смажена	
Риба нежирна	33
Риба середньої жирності	14
Риба жирна	20
Припускання ¹	
Риба нежирна	27
Риба середньої жирності	32
Риба жирна	37
Варіння	
М'ясні	25
Рибні	60
Смаження	
Рослинні	20
М'ясні	15
Рибні	35
Котлети із м'яса	10
Котлети із риби	15
Тушкування	
М'ясні	5
Припускання	
Рослинні	2
Рибні	30
Запікання	
Молочні	10

Пасерування ²	
Рослинні	3
Узагальнені величини втрат харчових речовин при тепловій кулінарній обробці	
Рослинні	10
Тваринні	20
В середньому	13

Примітки:

¹ — варка продуктів у незначній кількості рідини або у власному соку під міцно закритою кришкою;

² — спосіб обсмажування в жиру, як правило, овочів або борошна при температурі 120 °С, в результаті чого відбувається екстракція жиром ароматичних і фарбувальних речовин.

Як видно з наведених даних, втрата магнію у процесі кулінарної обробки (%) значною мірою залежить від декількох факторів: ступеню подрібнення харчового продукту (смаження яловичини великим куском 22, дрібним 6); різновиду кулінарної обробки (риба варена: битки парові рибні 3: риба нежирна 44); типу продукту (варіння: м'ясні 25, рибні 60; припускання: рослинні 2, рибні 30). Загалом середня узагальнена величина втрат харчових речовин при тепловій кулінарній обробці складає 13 %.

Згідно Постанови Кабінету Міністрів України від 11 жовтня 2016 р. № 780 [5] місячний споживчий кошик пересічного працездатного українця у 2021 році виглядав наступним чином (табл. 2.5). Нами проведено перерахунок на одну добу вмісту магнію у продуктах харчування та залишку його у деяких продуктах після кулінарної обробки. Отримано наступні результати.

Всього із 44 харчових продуктів споживчого кошика кулінарній обробці підлягають 14. При цьому загальний вміст

магнію зменшується від 441 до 379 мг, тобто на 14 %, що співпадає із даними [2] – середня для рослинних та тваринних продуктів 13 % (табл. 2.4).

Встановлено суттєві втрати макро- і мікроелементів (натрію, калію, фосфору, кальцію, магнію, заліза, цинку, марганцю, міді) в процесі різної кулінарної обробки харчових продуктів. Загалом у процесі приготування втрачається 60-70 % їх вмісту у сирих або необроблених продуктах. Особливо це стосувалося овочів. Серед різних методів приготування найбільшу втрату есенціальних мікроелементів констатовано після кип'ятіння і замочуванні у воді продуктів, нарізаних тонкими скибками з подальшим обсмажуванням, смаженням і тушкуванням. Втрати у домашній їжі виявилися ідентичними таким у готових продуктах на підприємствах громадського харчування. Рекомендовано наступні заходи щодо запобігання кулінарних втрат хімічних елементів: вживання вареної їжі разом із супом, додавання невеликої кількості солі (близько 1% NaCl) при варінні, уникнення тривалого варіння, вибір тушкування або обсмажування, які спричиняють менші втрати мінералів [6].

Таблиця 2.5

**Набір продуктів харчування
для працездатного населення**

Найменування	Обсяг на одну особу на місяць (кг/шт.)	Обсяг на одну особу на добу (кг/шт.)	Вміст магнію, мг	Залишок від втрат при кулінарній обробці
1	2	3	4	5
Борошно пшеничне	0,78	0,026	15	15
Хліб житній	3,25	0,11	40	40
Хліб пшеничний	5,17	0,17	70	70
Макаронні вироби	0,33	0,011	25	20 [6]

Рис	0,21	0,007	8	7
Пшоняна крупа	0,08	0,003	2	нд
Гречана крупа	0,17	0,006	12	2 [7]
Вівсяна крупа	0,09	0,0003	сліди	нд
Бобові	0,16	0,005	6	5 [6]
Інші крупи (ячна, перлова)	0,04	0,001	сліди	-
Картопля	7,92	0,264	61	45 [7]
Капуста	2,33	0,078	12	10 [2]
Помідори	2,08	0,069	6	2 [6]
Огірки	2,08	0,069	6	2 [7]
Морква	0,75	0,025	9	6 [6]
Буряки	0,75	0,025	4	3 [2]
Цибуля	0,76	0,025	4	3 [2]
Часник	0,08	0,003	1	1
Інші сезонні овочі	1,08	0,036	9	9
Баштанні	1,33	0,044	11	11
Фрукти, ягоди свіжі	5,00	0,167	35	35
Сухофрукти	0,33	0,011	10	10
Цукор	2,00	0,067	нд	нд
Кондитерські вироби	1,08	0,036	5	5
Олія	0,59	0,020	нд	нд
Маргарин	0,17	0,006	сліди	-
Яловичина	1,33	0,044	11	8 [2]
Свинина	0,67	0,022	5	3 [6]
Субпродукти	0,33	0,011	1	1
Птиця	1,17	0,039	3	3
Сало	0,17	0,006	нд	нд
Ковбасні вироби	0,75	0,025	8	8
Риба свіжа, свіжоморожена	0,58	0,019	10	5 [4]
Оселедці	0,33	0,011	5	5
Рибні продукти	0,17	0,006	сліди	сліди

Продовження таблиці 2,5

1	2	3	4	5
Молоко	5,00	0,167	2	2
Кисломолочні напої (кефір, ряжанка)	5,00	0,167	2	2
Масло вершкове	0,42	0,014	сліди	сліди
Сир твердий	0,29	0,010	5	5
Сир м'який	0,83	0,028	12	12
Сметана	0,42	0,014	сліди	сліди
Яйця	18,33	0,611	6	4 [7]
Чай	0,03	0,001	сліди	
Кава в зернах мелена	0,04	0,0013	сліди	
Загалом			441	379

Схожі результати отримані у дослідженні впливу різних способів обробки харчових продуктів на вміст Mg, Ca, Na та K. Значна кількість цих катіонних елементів втрачається після обробки, наприклад, варіння свіжих, заморожених і консервованих продуктів. Втрата під час готування є дуже важливою, а це, у свою чергу, означає додаткове значення фактичного надходження в організм людини. Хоча відомі кулінарні процедури не можуть відображати всі способи приготування їжі, вони підтверджують основну ідею впливу приготування їжі. Фактичне надходження цих катіонних елементів тісно пов'язано з процесами приготування їжі, які є додатковим фактором системного впливу на дефіцит електролітів. Тому, більше уваги слід приділяти фактичному вмісту цих катіонів у їжі. Рекомендується перегляд існуючих нормативів харчування із врахуванням обробки харчових продуктів [7].

Раніше нами було отримано наступні результати [8, 9].

За даними Держстату України розмір деяких важливих продуктів споживчого кошику українця на місяць у 2021 році

був таким: хліб – 10 кг, рис – 1,5 кг, яйця – 20 штук, м'ясо – 6 кг, молоко – 10 літрів, сир – 1 кг, овочі – 8 кг, фрукти – 6 кг. У розрахунках добового споживання магнію (мг) пересічним українцем враховували його вміст в даних продуктах харчування у мг/100 г продукту. Отримали наступні дані: хліб – 25 мг/100 гр, 82,50 мг; рис – 12 мг/100 г, 6,0 мг; яйця – 10 мг/100 г, 4,0 мг; м'ясо – 29 мг/100 г, 58,0 мг; молоко – 11 мг/100 г, 36,30 мг; сир – 28 мг/100 г, 9,3 мг; овочі – 22 мг/100 г, 58,70 мг; фрукти – 29 мг/100 г, 58,0 мг. Сумарно добове споживання складало 312,8 мг. Це не співпадає із отриманими даними (табл. 2.5), що не дивно, оскільки кількість харчових продуктів, взятих в обрахунок, у 5,5 разів перевищує попередню величину (44 і 8).

Аналіз проблеми абсорбції магнію у контексті його біодоступності для організму показав суттєвий брак таких досліджень у широкому діапазоні споживання в нормальному здоровому кишечнику. Попередні дослідження з цього питання з використанням методу метаболічного балансу є непереконливими, оскільки більшість повідомлень використовували для обстеження лише кілька суб'єктів; деякі досліджували пацієнтів, а не здорових осіб; діапазон споживання Mg не підлягав систематизації; періоди вивчення балансу Mg були занадто короткими для отримання валідних результатів [10]. Щодо останнього слід зауважити, що для методологічної точності потрібен 3-тижневий період спостережень [11, 12].

Тим не менш, Кінг і Стенбері об'єднали багато раніше опублікованих досліджень метаболічного балансу та показали, що видалення магнію з калом лінійно корелювало із споживанням магнію [13]. Перетворення цих результатів у чисте поглинання як функцію споживання свідчить про те, що приблизно 38% прийнятого Mg поглинається, незалежно від споживання. Однак цей аналіз був обмежений значеннями споживання від 100 до 500 мг/добу і його висновок не узго-

джується з деякими окремими звітами, в яких були отримані об'єднані дані.

За різними даними літератури від загальної кількості спожитого з їжею магнію абсорбується приблизно від 30% до 40% [14]. Таким чином, слід визнати нагальну необхідність аналізу абсорбції магнію в кишечнику як фактору впливу на рівні його надходження в організм.

Гомеостаз Mg підтримується кишечником, кістками та нирками під гормональним контролем. Сироватковий Mg фільтрується нирковими клубочками і потім реабсорбується вздовж нефрону, де шляхи реабсорбції розрізняються в кожному сегменті. Транспорт магнію через клітинні мембрани характеризується тканинною мінливістю і серед тканин організму вище в серці, печінці, нирках, скелетних м'язах, головному мозку. Таким чином, транспорт магнію, фізіологія гомеостазу магнію та метаболічна активність клітини суворо корелюють [15].

Рівень ниркової екскреції Mg переважно залежить від концентрації Mg у сироватці крові. Концентрації магнію в крові суворо регулюються, щоб підтримувати нормальний діапазон, навіть якщо є низьке споживання магнію з їжею або надмірне виділення магнію. Однак, у той час як концентрації магнію в сироватці/плазмі залишаються в межах норми, внутрішньоклітинні концентрації магнію як у кістках, так і в м'яких тканинах можуть бути знижені [15].

На відміну від інших іонів, для яких клітини підтримують трансмембранні градієнти, клітинні та позаклітинні концентрації вільного Mg подібні. Типові внутрішньоклітинні концентрації Mg коливаються від 10 до 30 мМ. Однак, оскільки більшість Mg автоматично зв'язується з рибосомами, полінуклеотидами, АТФ і білками при попаданні в клітини, його вільно доступна концентрація коливається у діапазоні від 0,5 до 1,2 мМ [15].

Станом на 2011 рік існувало понад 1000 публікацій щодо регуляції магнієм численних клітинних функцій і ферментів, включаючи іонні канали, метаболічні цикли та сигнальні шляхи. Однак на той час, незважаючи на значний прогрес, розуміння регуляції клітинами гомеостазу і транспорту магнію залишалося неповним. Наприклад, транспорт магнію у будь-якому напрямку через плазматичну мембрану клітин ссавців після метаболічної або гормональної стимуляції широко задокументовано. Проте механізми, які в кінцевому підсумку відповідають за екструзію магнію через клітинну мембрану, досі невідомі. Ще менше відомо про регуляцію магнію в клітинних органелах. Очевидна необхідність вивчення механізмів, які діють в еукаріотичних клітинах для регуляції клітинного гомеостазу магнію та змін цих механізмів при певних патологічних станах [16].

Ретельний огляд літератури (1993 рік) показав, що переважним місцем абсорбції магнію є дистальний відділ тонкої кишки. Однак, більшість із цих досліджень було проведено на ізольованих сегментах, які можуть не адекватно відображати абсорбцію в шлунково-кишковому тракті без порушень. Майбутня робота повинна бути зосереджена на ідентифікації та характеристиці транспорту магнію на клітинному та міжклітинному рівнях, а також на розробці більш складних стратегій для дослідження абсорбції магнію [17].

Існують три механізми, за допомогою яких магній абсорбується у кишечнику: пасивна дифузія, осмотичний градієнт та активний транспорт. Обговорюється важливість кожного з цих механізмів для повної абсорбції магнію. Дослідження як на людях, так і на експериментальних тваринах показують, що пасивна дифузія міжклітинним шляхом є переважаючою в абсорбції магнію [18].

Мета дослідження полягала в оцінці абсорбції магнію в широкому діапазоні харчування та прийому магнієвмісних

препаратів. Абсорбцію магнію вимірювали у нормальних суб'єктів на стандартній дієті із додатковим введенням 0, 10, 20, 40 і 80 мЕкв ацетату магнію (концентрації електролітів у міліеквівалентах /мЕкв/ на літр є вираженням хімічної об'єднуючої сили електроліту в рідині). Хоча абсорбція збільшувалася з кожним збільшенням введення, фракція магнію, який абсорбувався, навпаки поступово знижувалася (з 65% при найнижчому до 11% при найвищому введенні). Отримані результати статистично сумісні з описаним процесом абсорбції магнію, який одночасно використовує механізм, що досягає максимуму абсорбції, а також механізм постійної абсорбції певної частки (7%) магнію, що вводиться в організм. Також виявлено, що магній із джерела їжі з високим його вмістом, наприклад мигдалю, є так само біодоступним, як і з розчинного ацетату магнію [10].

Мета огляду полягала в аналізі даних щодо ідентифікації та характеристики нових транспортерів магнію, які дозволяють прояснити розуміння абсорбції магнію в кишечнику. Переважаючими транспортерами магнію є TRPM6 і TRPM7, які в катіонних мембранних каналах є потенціальними транзиторними рецепторами-меластатинами. Мутації TRPM6 призводять до первинної гіпомагніємії з вторинною гіпокальціємією.

Канали TRPM6 і TRPM7 мають атиповий домен альфакінази. Недавні дослідження показали, що активність каналу TRPM7 регулюється внутрішньоклітинними нуклеотидами магнію та модулюється за допомогою цієї фосфат-трансферазної кінази. Функція каналу TRPM6 і абсорбції магнію в кишечнику змінюються під впливом різноманітних гормонів і факторів. Хоча очевидно, що TRPM6 і TRPM7 утворюють гетеромерні іонні канали, природа цієї взаємодії достеменно невідома. Деякі дослідження показують, що TRPM6 може функціонувати сам по собі, тоді як інші до-

слідники приходять до висновку, що TRPM7 необхідний для ефективного транспорту TRPM6 через плазматичну мембрану. Нарешті, ряд інших транспортерів магнію було ідентифіковано в епітеліальних клітинах кишечника, але роль цих білків досі невідома [19].

Кілька експериментальних доказів вказують на те, що клітини ссавців жорстко регулюють вміст магнію за допомогою точних механізмів контролю, які діють на рівні його надходження і виведення через клітинну мембрану, а також на рівні внутрішньоклітинного буферування в інтактних умовах та після гормональної стимуляції. Надано оцінку різних механізмів контролю клітинного гомеостазу і транспорту магнію, а також наслідки змін вмісту магнію у клітинах за фізіологічних і патологічних умов [20, 21].

Магній абсорбується через міжклітинний (пасивний) і трансмембранний клітинний (активний) шляхи, які включають білки-транспортери каналів TRPM6/7. Біодоступність магнію коливається в широкому діапазоні, залежно від дози, харчової матриці, а також стимулюючих і інгібуючих факторів. Дієтичні фактори, що порушують засвоєння магнію, включають високі дози інших мінералів, частково ферментовані волокна (наприклад, геміцелюлоза), волокна, що не ферментуються (наприклад, целюлоза, лігнін), фітати та оксалати. Навпаки, білки, тригліцериди середньої та низької щільності або деякі вуглеводи (наприклад, крохмаль, олігосахариди, інулін, маніт і лактулоза) стимулюють абсорбцію магнію. Доза магнію є основним фактором, що контролює рівень його абсорбції. В принципі, відносне поглинання магнію є вищим, якщо він споживається в декількох низьких дозах протягом дня у порівнянні з одноразовим великим споживанням. Тип магнієвмісного препарату є менш значимим, ніж це часто вважають. Деякі дослідження продемонстрували дещо вищу біодоступність органічних солей магнію порівняно з

неорганічними сполуками в стандартизованих умовах, тоді як інші дослідження не показали. Через відсутність стандартизованих тестів оцінки магнієвого статусу та кишкової абсорбції залишається незрозумілим, яка форма зв'язування магнію забезпечує найвищу біодоступність. Більш важливою є споживана доза магнію у поєднанні з його ендogenous статусом. Оскільки магній не депонується, а зберігається лише для поточних потреб, за більш високої абсорбції зазвичай слідує більша екскреція магнію [22].

Аналіз останніх (2021 рік) даних про магній з різних точок зору, починаючи з біохімічних аспектів, мав на меті підкреслити ризик недостатнього надходження цього есенціального мікроелементу в організм, головним чином, внаслідок низького вмісту магнію в харчових продуктах у розвинутих країнах, запропонувати стратегії досягнення рекомендованих референтних значень харчування та зосередитися на важливості виявлення фізіологічних або патологічних рівнів магнію в організмі, щоб протидіяти виникненню захворювань, пов'язаних з дефіцитом магнію [15].

Таким чином, за різними даними літератури [14, 15] від загальної кількості спожитого з їжею магнію абсорбується приблизно від 30% до 40% (в середньому 35 %) [23]. Таким чином, при «брутто» спожитого магнію 379 мг/добу його «нетто» справжнього споживання при зазначених умовах розрахунків складає 133 мг/добу.

Вітчизняний документ [24] регламентує добову потребу у магнії для дорослих чоловіків та жінок 400 та 500 мг відповідно. Таким чином, «нетто» спожитого магнію для працездатної особи складає 33 та 27 % відповідно у порівнянні із нормативними величинами.

Окремого розгляду потребує проблема «магній і стрес». Її буде розглянуто в окремому фрагменті цієї книги. Сьогодні Україна знаходиться у стані війни. Населення

потерпає від всіх можливих і відомих видів стресу. В цих умовах одним із наслідків є персистувальний дефіцит магнію, обумовлений як його нестачею (кількісною і якісною) в продуктах харчування, так і постійним (більш або менш вираженим) виведенням магнію за рахунок його включення в різні стрес-мінімізуючі реакції. Масив даних літератури з цієї проблеми надзвичайно великий. Достатньо сказати, що тільки один огляд літератури [25] містить 182 джерела. Автори зазначають, що статус магнію сильно пов'язаний із рівнем стресу, причому як стрес, так і гіпомagneмія потенціюють негативний вплив один одного. Аналіз даних літератури свідчить про зв'язок гіпомagneмії зі стресовими станами. Зокрема, це фотосенситивний головний біль, фіброміалгія, синдром хронічної втоми, аудіогенний, холодоровий і фізичний стрес. Роль магнію в цих станах неясна, хоча було виявлено ряд потенційних механізмів дії магнію, в тому числі через глутаматергічні, серотонінергічні та адренергічні нейромедіаторні системи, а також через кілька нейрогормонів. У поточному огляді розглядається зв'язок між дефіцитом магнію та стресом, зосереджуючись на зв'язку між магнієм і різними патологіями стресу, потенційній взаємодії магнію зі стресовими шляхами та впливі магнію на мозок.

Аналіз даного матеріалу, який представлено у роботах [26-40], дозволив зробити певні висновки.

1. Встановлено певну подібність даних щодо вмісту магнію для деяких харчових продуктів США та вітчизняних даних.

2. Показано, що кулінарна обробка харчових продуктів зменшує вміст магнію на 14 %, що співпадає із довідковими даними (13 %).

3. Встановлено, що «нетто» спожитого магнію із врахуванням 35 % його абсорбції у здорових осіб складає 133 мг/

добу, тобто 33 та 27 % від нормативних величин 400 на 500 мг для чоловіків та жінок відповідно.

4. Обґрунтовано необхідність врахування зростаючого магнієвого дефіциту внаслідок стресових розладів у населення під час воєнного стану.

Література

1. Химический состав пищевых продуктов: Книга 1: Справочные таблицы содержания основных пищевых веществ и энергетической ценности пищевых продуктов. Под ред. И. М. Скурихина, М. Н. Волгарева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ВО «Агропромиздат». 1987. 240 с.

2. Химический состав пищевых продуктов: Книга 2: Справочные таблицы аминокислот, жирных кислот, витаминов, макро- и микроэлементов, органических кислот и углеводов. Под ред. И. М. Скурихина, М. Н. Волгарева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ВО «Агропромиздат». 1987. 198 с.

3. Documentation and further details about Foundation Foods https://fdc.nal.usda.gov/docs/Foundation_Foods_Documentation_Apr2021.pdf

4. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. FoodData Central, 2019.

5. Постанова Кабінету Міністрів України від 11 жовтня 2016 р. № 780 «Про затвердження наборів продуктів харчування, наборів непродовольчих товарів та наборів послуг для основних соціальних і демографічних груп населення». Режим доступу <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/780-2016-%D0%BF#Text>

6. Oh C.K., Liicker P. W., Wetzelsberger N., Kuhlmann F.. The determination of Magnesium, Calcium, Sodium and Potassium in assorted foods with special attention to the loss of electrolytes after various forms of food preparations. Mag. Bul. 1986. V. 8. P. 297-301.

7. Kimura M., Itokawa Y. Cooking. Losses of Minerals in Foods and Its Nutritional Significance. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 1990. V. 36. P. S25-S33.

8. Бабієнко В.В., Мокієнко А.В., Левицька Н.А., Суворова Г. С. Характеристика вмісту магнію в продуктах харчування до та після кулінарної обробки. *Вісник морської медицини.* 2022. №2(95). С. 156-159.

9. Суворова Г.С. Гігієнічна оцінка вмісту магнію в основних продуктах. «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (для студентів та молодих вчених). Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження К. Барнарда. 2–3 червня 2022 року. Тези доповідей. С. 145.

10. Intestinal Absorption of Magnesium from Food and Supplements. K. D. Fine et al. *J. Clin. Invest.* 1991. V. 88. P. 396-402.

11. Duncan D. L. Nutrition balance techniques and their limitations. Some aspects of the interpretation of mineral balances. *Proc. Nutr. Soc.* 1967. V. 26. P. 102106.

12. The metabolic balance technique; a critical reappraisal. C. Lentner et al. *Metab. Clin. Exp.* 1975. V. 24. P. 461-471.

13. King R. G., Stanbury S. W. Magnesium metabolism in primary hyperparathyroidism. *Clin. Sci. (Lond.)*. 1970. V. 39. P. 281-303.

14. Volpe S. L. Magnesium in Disease Prevention and Overall Health. *Adv. Nutr.* 2013. V. 4. P. 378S-383S.

15. Fiorentini D., Cappadone C., Farruggia G., Prata C. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients.* 2021. V. 13(4). 1136.

16. Romani A. M. P., Vink R., Nechifor M. Cellular magnesium homeostasis. *Arch. Biochem. Biophys.* 2011. V. 512(1). P. 1-23.

17. Kayne L. H., Lee D. B. Intestinal magnesium absorption. *Miner Electrolyte Metab.* 1993. V. 19(4-5). P. 210-217.
18. Site and mechanism of intestinal magnesium absorption. L. L. Hardwick et al. *Miner Electrolyte Metab.* 1990. V. 16(2-3). P. 174-180.
19. Recent developments in intestinal magnesium absorption Quamme G. A. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008 Mar;24(2):230-5.
20. Romani A. M. P. Regulation of magnesium homeostasis and transport in mammalian cells. *Met Ions Life Sci.* 2013. V.12. P. 69-118.
21. Romani A. M. P. Magnesium homeostasis in Mammalian cells. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007. V. 458(1). P. 90-102.
22. Schuchardt J. P., Hahn A. Intestinal Absorption and Factors Influencing Bioavailability of Magnesium-An Update. *Curr. Nutr. Food Sci.* 2017. V. 13(4). P. 260-278.
23. Бабієнко В.В., Мокієнко А.В., Левицька Н.А., Суворова Г.С. Аналіз проблеми абсорбції магнію у контексті його біодоступності для організму. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2022. № 2(68). С. 100-105.
24. «Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії», затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 03.09.2017 № 1073, зареєстровано в Міністерстві юстиції України 02 жовтня 2017 р. за № 1206/31074.
25. Cuciureanu M. D., Vink R. Magnesium and stress. Magnesium in the Central Nervous System [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507250/#ch19>.
26. Бабієнко В.В., Мокієнко А.В., Суворова А.С. Щодо доцільності нормування магнію у питній воді. Чиста вода. Фундаментальні, прикладні та промислові аспекти (25-26 листопада 2021 р., м. Київ): матер. VII Міжнар. наук.-практ. конф. 2021. С. 87-88.

27. Бабієнко В.В., Мокієнко А.В., Суворова Г.С. Щодо вивчення рівнів дефіциту магнію у населення України 36. мат-лів наук.-практ. конф. з міжн. участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» Київ. 16 березня 2022 р. С. 23-25

28. Бабієнко В.В., Мокієнко А.В., Левицька Н.А., Суворова Г.С. Аналіз проблеми абсорбції магнію у контексті його біодоступності для організму. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2022. № 2(68). С. 100-105.

29. Бабієнко В.В., Мокієнко А.В., Суворова Г.С. Щодо вмісту магнію в продуктах харчування. XXI-і читання В. В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (23-24 червня 2022 року). Одеса: УкрНДІ медицини транспорту, 2022. С. 17-19.

30. Бабієнко В.В., Мокієнко А.В., Суворова Г.С. Щодо втрат магнію в процесі кулінарної обробки харчових продуктів. Там же. С.21-22.

31. Бабієнко В.В., Мокієнко А.В., Суворова Г.С. Абсорбція магнію як основа його біодоступності для організму. Там же. С.14-17.

32. Характеристика вмісту магнію в продуктах харчування. В.В. Бабієнко, А.В. Мокієнко, О.В. Горошков та ін. Стан і перспективи харчової науки та промисловості: тези Доповідей VI Міжнародної науково-технічної конференції. (Тернопіль 22–23 вересня 2022 року) / М-во освіти і науки України, Терн. націон. техн. ун-т ім. І. Пулюя. Тернопіль: ФОП Паляниця В. А., 2022. С. 43.

33. Характеристика втрат магнію в процесі кулінарної обробки харчових продуктів. В.В. Бабієнко, А.В. Мокієнко, О.В. Горошков та ін. Там же. С. 45.

34. Абсорбція магнію як ключовий фактор його споживання. В.В. Бабієнко, А.В. Мокієнко, О.В. Горошков та ін. Там же. С. 44.

35. Магній як стрес-лімітуючий фактор: щодо необхідності корекції магнієвого дефіциту. В.В. Бабієнко, А.В. Мокієнко, О.В. Горошков та ін. Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України (вісімнадцяті марзеєвські читання) : зб. тез доп. наук.–практ. конф. з міжнародною участю (21-22 жовтня 2022 р.). гол. ред. акад. Сердюк А.М. К.: ВЦ «Просвіта», 2022. Вип. 22. С. 343-344.

36. Гігієнічна оцінка вмісту магнію в продуктах харчування рослинного походження. В.В. Бабієнко, А.В. Мокієнко, О.В. Горошков та ін. Хімія природних сполук : матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Тернопіль, 27-28 жовтня 2022 р.). Тернопіль: ТНМУ, 2022. С. 181.

37. Характеристика спожитого магнію із продуктів харчування як обґрунтування необхідності корекції магнієвого дефіциту. В.В. Бабієнко, А.В. Мокієнко, О.В. Горошков та ін. Збірник матеріалів XXII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченій 25-річчю Всеукраїнської екологічної ліги, за редакцією проф. Вадзюка С. Н. Тернопіль: Укрмедкнига, 2022. С. 33-34.

38. Біохімія магнію як ключ до розуміння наслідків його дефіциту. В.В. Бабієнко, А.В. Мокієнко, О.В. Горошков та ін. Вісник морської медицини. 2022. №3(96). С. 117-124.

39. Характеристика вмісту магнію в продуктах харчування та рівнів його надходження в організм. В.В. Бабієнко, А.В. Мокієнко, О.В. Горошков та ін. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2022. № 3(69). С. 100-105.

40. Магній у питній воді: нормування на тлі магнієвого дефіциту. В.В. Бабієнко, А.В. Мокієнко, О.В. Горошков та ін. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Вода в харчовій промисловості»: Збірник тез доповідей XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції. 17 – 18 листопада 2022 р., Одеса, ОНТУ. Одеса: ОНТУ, 2022. С. 3-5.

РОЗДІЛ 3

МАГНІЙ У ПИТНИХ ТА МІНЕРАЛЬНИХ ВОДАХ

3.1 Магній у мінеральних водах та бальнеологічних засобах

Вода, багата магнієм, може забезпечити до 30 % денної норми. Стандарт Кодексу щодо природної мінеральної води не стосується вмісту магнію [1]. Згідно Європейських правил щодо бутильованої питної води на етикетці може бути зазначено, що вона багата на магній, якщо вона містить його більше 50 мг/л [2].

Доведено, що ступінь ефективності біологічної відповіді організму на введення тваринам магнієвмісних природних вод залежить від сольової форми іона магнію у їх хімічному складі. Аналіз отриманих даних показує, що магнієвмісні природні засоби, в хімічному складі яких переважала сульфатна сольова форма Mg^{2+} (мінеральні води), мають стимулюючий вплив на метаболічні процеси в печінці, а ті, в яких іон Mg^{2+} міститься в основному в сольовій хлоридній формі (розведення бішофіту) — на функціональний стан нирок та на процеси збудження в ЦНС. Іншими словами, біологічна активність магнієвмісних природних засобів певною мірою залежить від сольової форми знаходження в них магнію, а також кількості присутнього в них кальцію [3].

В аналітичному огляді наведено дані щодо біологічної ролі магнію (основної складової частини бішофіту) та описано особливості проявів дефіциту магнію і методи його корекції. Показано ефективність призначення фармакологічних

магнієвмісних препаратів, а також препаратів, отриманих з бішофіту, або призначення внутрішнього прийому різних розведень природного мінералу. Наведено результати експериментальних досліджень та клінічних спостережень, які обґрунтовують доцільність і перспективність подальшого вивчення ефективності бішофіту і створення науково обґрунтованих рекомендацій для розширення його використання у лікувальній практиці [4].

Представлений огляд даних літератури щодо існуючих способів лікування хронічного гастриту в залежності від типу даного захворювання. Зроблено акцент на біологічних особливостях ролі магнію в організмі людини і наведено огляд експериментальних робіт, присвячених вивченню дії бішофіту і бішофітвміщуючих речовин на перебіг запальних змін в гастродуоденальній зоні [5].

Експериментальними дослідженнями доведено, що курс внутрішньошлункового прийому Полтавського бішофіту сприяє активації процесів регенерації слизової оболонки шлунку при її пошкодженні, нормалізує початкові порушення вуглеводного обміну, функціональний стан серцево-судинної системи та повільно обмежує імунозапальні процеси у суглобах.

При зовнішньому застосуванні у експериментальних тварин показано наявність біологічної активності «Засобу для підвищення активності адаптаційних систем організму», який є преформованим лікувальним засобом, що складається з двох складових — водного розчину Полтавського бішофіту та розчину природного сапропелю.

Застосування Полтавського бішофіту у комплексному лікуванні значно посилює ефективність відновлювальної терапії найбільш розповсюджених категорій захворювань — хворих гастроентерологічного профілю та хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки [6, 7].

У роботі [8] вивчено ефективність лікування тривожних та депресивних розладів у хворих з хронічним остеоартрозом за допомогою бальнеологічного засобу «Магнієва олія». Встановлено, що тривожні та депресивні розлади у хворих з хронічним остеоартрозом виявлятимуться у трьох варіантах: змішана тривожна та депресивна реакція, обумовлена розладом адаптації; змішаним тривожним та депресивним розладом та тривожним та депресивним розладом органічного походження. Показано терапевтичну ефективність внутрішнього прийому «Магнієвої олії», що виявляється у зменшенні психопатологічної симптоматики [8].

Огляд [9] присвячений сучасним уявленням про біологічну роль магнію, проблемі його нестачі в організмі людини та експериментальному обґрунтуванню можливості використання мінеральних вод (МВ) з різною концентрацією магнію, отриманих шляхом розведення бальнеологічного препарату «Магнієва олія» (БАМО), з метою оздоровлення та профілактики багатьох захворювань, пов'язаних з дефіцитом магнію. Застосування питної води на основі БАМО призводить до поліпшення емоційного стану тварин і зниження емоційного стресу. МВ на основі БАМО з концентрацією магнію 2,0 і 4,0 г/л мають седативну дію на емоційний стан тварин і збудливу – на окремі показники ЦНС. Мінеральні води з різним вмістом магнію виявляють різну біологічну активність, характер і особливості якої дозволяють використовувати їх з лікувальною метою.

Експериментальна робота [10] присвячена дослідженню впливу бальнеологічного засобу «Магнієва олія» на функціональний стан нирок у щурів із експериментальним артрозом. Артроз моделювали за допомогою ін'єкції дексаметазону в колінний суглоб білих безпородних щурів Вістар. У щурів 1-ї групи досліджували сечовидільну та екскреторну функцію нирок на тлі розвитку патологічного процесу, у

2-й групі – на фоні основного артрозу та трансдермального застосування засобу, який містить 95 % магнію хлориду. Контрольну групу становили здорові щури. Виявлено, що добове навантаження на сечу було на 17% менше, ніж у щурів з артрозом, за рахунок зниження швидкості клубочкової фільтрації на 43%, виведення калію, натрію та хлору на 30% і виведення креатиніну на 10%. Трансдермальне застосування хлоридно-магнієвого розчину із загальною мінералізацією 15 г/л призвело до практично повного відновлення сечовидільної функції нирок із частковим відновленням їх видільної функції – екскреція калію та креатиніну не відрізнялася від рівня 3-ї групи, а секреція натрію та хлору зросла порівняно з 1 групою, але не досягла рівня контролю. Аналіз отриманих даних дозволяє стверджувати, що при розвитку артрозу порушується функціональний стан нирок. Навіть часткове відновлення функції нирок під впливом магнієвісного засобу призводить до стабілізації гомеостазу та сприяє усуненню дегенеративних змін у суглобах [10].

Результати експертизи бальнеологічного засобу «Магнієва олія» свідчать про його високу ефективність у профілактиці та лікуванні різних захворювань. Розроблено та затверджено інструкції для зовнішнього та внутрішнього застосування, отримано патенти [11-13], опубліковано інформаційні листи [14-16].

Аналіз даних літератури свідчить, що магній саме у тій формі, яка міститься в бальнеологічному засобі «Магнієва олія», є потужним засобом корекції магнієвого дефіциту – патогенетичної основи всіх хвороб. Застосування засобу дозволяє мінімізувати симптоматику та об'єктивні ознаки захворювань на системному рівні.

3.2 Магній у питній воді

Відповідно до ДСТУ 4808:2007 [17] норматив магнію для поверхневих вод залежно від класу якості води 1-4 коливається від 10 до 80 мг/л, для підземних вод від 10 до 30 мг/л. У санітарних правилах [18] магній нормується лише у воді фасованій, з пунктів розливу та бюветів на рівні ≤ 80 мг/л, а у додатку 4 (Показники фізіологічної повноцінності мінерального складу питної води) норматив становить 10-50 мг/л. Аналіз причин такого нормування магнію у воді показав таке.

Насамперед слід наголосити на безуспішності спроб відповісти на запитання: чим зумовлений такий норматив фізіологічної повноцінності. Власне магнію, зокрема як макроелементу питної води, присвячені лише оглядові вітчизняні роботи. Головним чином магній сприймається як складовий компонент жорсткості води.

За даними англійських учених, вміст магнію в міокарді у померлих від серцевих нападів було зниженим на 12-15%. За рахунок жорстких вод дефіцит магнію може значно знизуватись, а споживання м'яких вод може призводити до ще більшого дефіциту його в організмі. Так, Magier [19] демонструє лінійну залежність надходження магнію від жорсткості води та виводить формулу надходження його (у міліграмах на день): $(0,17 \times \text{жорсткість}) + 238$. Ця лінійна регресія дозволяє оцінити роль магнію, що міститься у питній воді. При нульовій жорсткості води щоденне споживання магнію становить 238 мг (за рахунок харчових продуктів), а при жорсткості 8 мМ/л – вже 306 мг, тобто на день додатково надходить 68 мг.

Підраховано, що кожні 2 мМ/л жорсткості є джерелом 6-7 % загального надходження магнію. Це збігається з даними, за якими при жорсткості води 7 мМ/л надходить додат-

ково 27 %. Встановлено, що їжа, приготовлена на природно-м'якій або штучно пом'якшеній воді, втрачає мікроелементи; в той же час, якщо їжа готується на «жорсткій» воді, вона може накопичувати мікроелементи. На користь ролі «водного магнію» свідчить краща засвоюваність його з води (до 60%), ніж з їжі (30%). У зв'язку з цим роботи, які мають переважно характер епідеміологічних спостережень і підтверджують роль магнію «жорстких вод» у зниженні серцево-судинної патології, набувають особливого значення.

У 1975 р. Negi із співавт. [20], що досліджували 575 джерел водопостачання та частоту серцево-судинних захворювань у відповідних районах, установили: з 15 елементів, присутніх у воді, магній – найімовірніший «кандидат» у попередженні серцевих захворювань. Виявлено значну кількість (10 000 на рік) випадків смерті чоловіків 45-64 років у районах Англії та Уельсу, де населення використовує м'яку воду для пиття. У штаті Огайо (США) в регіоні, де питна вода містить магнію менше 15 мг/л, виявлено більш високу частоту серцево-судинних захворювань, ніж у районах із вмістом магнію у воді 36 мг/л.

Anderson із співавт. [21], досліджуючи 350 гістологічних препаратів від 161 померлого, встановили, що магнію у міокарді жителів району з м'якою водою на 6% менше, ніж у померлих жителів районів із «жорсткою» водою. У Канаді, США та деяких європейських країнах спостерігалися випадки раптової смерті дорослих людей від гострої серцевої недостатності без будь-яких симптомів. Ці випадки також частіше зустрічалися в районах з «м'якою» питною водою, що містить недостатню кількість магнію.

В дослідженнях, проведених на добровольцях — жінках, у раціонах яких був різний вміст магнію, було продемонстровано лінійну залежність надходження магнію в організм від

жорсткості води та показано, що кожні 2 мМ/л жорсткості є джерелом 6-7 % загального надходження магнію, тобто навіть за нормальної жорсткості води (7 мМ/л) додатково надходить 27% магнію [22].

Іноді серцево-судинна система за нестачі кальцію та магнію реагує швидко. У Чехії та Словаччині (2000-2002 рр.), коли в системі централізованого водопостачання стали використовувати метод зворотного осмосу, вже через кілька місяців з'явилося багато скарг населення з боку серцево-судинної системи, пов'язаних із гострою нестачею кальцію або магнію.

Відповідно до загальної думки вчених та органів охорони здоров'я Нідерландів, Великобританії та США слід обережніше підходити до пом'якшення води для збереження в ній природного вмісту неорганічних компонентів і насамперед магнію. За цими рекомендаціями слід пом'якшувати лише воду, що йде на промислові потреби.

Вищезазначене дозволяє судити про необхідність більш глибокого та всебічного вивчення питань, пов'язаних із певною роллю магнію жорстких вод у запобіганні серцево-судинним захворюванням, що диктується вимогами оптимізації умов питного водокористування [22].

Результати аналізу концентрацій магнію у воді поверхневих вододжерел, як основного джерела водопостачання населення України, показують наступне [23].

Середній вміст магнію у природних водах м. Київ наступний (мг/л): р. Дніпро з притоками – 23,18, озера та ставки – 20,17; райони міста – Деснянський район – 14,47, Лівобережна частина – 14,75, Центральна та Південна частина – 20,20, Західна частина – 13,91 [24]. У р. Дністер концентрація магнію коливається від 13,4 до 40,1 (середня 26,9±8,79) мг/л [25], Дунаї – від 11,6 до 13,1 мг/л [26, 27]. Аналіз середньоарифметичного вмісту основних іонів та мінералізації р. Сейм

за різні періоди спостережень (1964–2013 рр.) показав коливання магнію в межах від 17,03 до 21,44 мг/л [28]. В окремих природних джерелах Львівської області концентрація магнію коливається від 0 до 50 мг/л [29], у пунктах розливу питної води (10) (м. Львів) – 0 – 17,02 мг/л [30]. У верхів'ї Дністра максимальну концентрацію магнію зареєстровано на рівні 14,7 мг/л, при цьому просторових змін його вмісту у водах річок басейну залежно від фізико-географічних особливостей не виявлено [31].

Проведена гігієнічна оцінка 25 мінеральних природних столових вод (близьких за своїм складом питним) 12 областей України свідчить про рівні магнію від 4 до 41,9 мг/л у 23 зразках і лише у двох 53,5 та 87,6 мг/л [32].

За визначенням експертів ВООЗ [33], «Безпечна питна вода ... не становить жодного значного ризику для здоров'я в результаті її споживання протягом усього життя, включаючи різну вразливість, яка може виникати на різних етапах життя».

У таблиці 8.7 Посібника ВООЗ з якості питної води (2020 р.) [33], яка має назву *Naturally occurring chemicals for guideline values have not been established* (Природні хімічні компоненти, яким було встановлено нормативні значення), магній відсутній. Щодо жорсткості сказано таке: жорсткість не є медичною проблемою при рівнях, знайдених у питній воді. Може торкнутися прийнятності питної води (див. розділ 10). У цьому розділі наголошується, що поріг смаку для іона кальцію знаходиться в діапазоні 100-300 мг/л залежно від зв'язаного аніону, для магнію, ймовірно, нижче, ніж для кальцію. На цій підставі нормативного значення для жорсткості в питній воді не запропоновано і подано чергове посилання на Додаток 1 даного керівництва, у відповідній публікації якого [34] представлено огляд вкладу питної води при щоденному споживанні кальцію та магнію та оцін-

ки можливого здоров'я споживачів, включаючи скорочення серцево-судинної захворюваності, смертності та остеопорозу.

За даними дослідження, проведеного у Німеччині, поширеність дефіциту магнію у загальній популяції становить 14,5 %, а субоптимальний рівень спостерігається у 33,7 % населення [35]. Відомий дослідник магнію як засобу натуральної алопатії Марк Сіркус [36] піднімає планку магнієвого дефіциту для американців ще вище — до 80% населення. Тому не дивно, що дефіцит магнію є самостійною нозологічною одиницею у Міжнародній класифікації хвороб (МКХ-10) (код Е61.2).

Зважаючи на вищезазначене, виникає цілком очевидне запитання: навіщо нормувати магній у питній воді? [37, 38]

3.3 Біодоступність магнію при споживанні магнієвісних мінеральних вод

Вивчали [39] біодоступність магнію з мінеральної води з високим його вмістом (110 мг/л) у здорових суб'єктів, а також оцінили ефект від одночасного споживання їжі.

Біодоступність магнію вимірювали у 10 здорових жінок за допомогою перехресного дизайну. Стабільні ізотопи магнію (^{25}Mg і ^{26}Mg) застосовували перорально з мінеральною водою, яку вживали під час або без їжі. Абсорбцію магнію визначали шляхом моніторингу калу, а ретенцію — за екскрецією його ізотопів з сечею.

Встановлено наступне. Середня величина ($M \pm m$) абсорбції магнію з мінеральної води, яка споживалася окремо, становило $45,7 \pm 4,6\%$ (діапазон: 40,2–55,5%) і була значно вищою ($P = 0,0001$), коли її споживали під час їжі ($52,3 \pm 3,9\%$; 46,2–60,2%); відносна різниця 14,4%. Ретенція магнію також була значно більшою ($P = 0,0004$), коли мінеральну

воду вживали під час їжі ($41,5 \pm 4,2 \%$; $35,2-50,6 \%$), ніж при споживанні окремо ($37,4 \pm 4,0 \%$; $33,1-47,0 \%$), відносна різниця в $11,0\%$.

Автори приходять до висновку, що у здорових молодих жінок $\sim 50\%$ магнію з багатой магнієм мінеральної води засвоювалося при споживанні окремо. Біодоступність магнію з мінеральної води підвищується, коли воду вживають під час їжі, можливо, через повільніший час проходження через шлунково-кишковий тракт, наявність продуктів травлення з їжі або те й інше. Регулярне вживання багатой на магній мінеральної води може зробити цінний внесок у потребу в магнії.

Це перше дослідження [39] про біодоступність магнію з мінеральної води в організмі людини та вплив легкої їжі, спожитої з водою, на засвоєння та утримання магнію з води. Засвоєння магнію залежить від дози, але також може змінюватися залежно від складу дієти, яка може містити стимулятори або інгібітори абсорбції.

Ретенція магнію залежить не тільки від абсорбції, але й від гомеостатичних механізмів на рівні нирок та індивідуального статусу магнію. Найбільш точними методами оцінки статусу магнію є тести навантаження магнієм і аналіз магнію в м'язових біоптатах. Ці методи є інвазивними і більшість клініцистів їх не використовують. Як наслідок, вимірювання концентрації магнію в сироватці є найбільш поширеним, доступним і загальноприйнятним тестом статусу магнію. У цьому дослідженні [39] вимірювали загальну концентрацію магнію в сироватці крові. Крім того, була також виміряна концентрація іону Mg^{2+} у сироватці крові, яка, як припускають, є кращим показником статусу магнію. Незважаючи на те, що Mg^{2+} вважається фізіологічно активним та гомеостатично регульованим іоном, деякі дослідження повідомляють, що його концентрації можуть швидко змінюватися, при цьому низь-

кі концентрації не обов'язково свідчать про дефіцит магнію. Для всіх суб'єктів сироваткові концентрації загального магнію та Mg^{2+} були в межах норми, за винятком концентрації Mg^{2+} у однієї особи, яка була завзятим курцем (>20 сигарет/день). Раніше було показано, що сироваткові концентрації Mg^{2+} у курців нижчі за норму. Однак, було також показано, що куріння може індукувати фактор сироватки крові, який негативно впливає на реакцію використовуваного іонселективного електрода магнію. Один суб'єкт у цьому дослідженні [39] з низькими концентраціями Mg^{2+} у сироватці крові мав значення загального магнію в сироватці крові, абсорбції магнію та утримання магнію в межах діапазонів, отриманих для інших суб'єктів. Наскільки відомо, в літературі не повідомлялося про дослідження впливу куріння на засвоєння та утримання магнію. Тому автори вирішили включити результати цього суб'єкту.

Фракційна абсорбція магнію у здорових людей залежить від кількості магнію в раціоні та, певною мірою, від наявності інгібуючих і посилюючих харчових компонентів. Є обмежені дані про засвоєння магнію з різних дієт у людей. Найбільш часто використовувані методи вимірювання абсорбції магнію включають техніку хімічного балансу та, як у цьому дослідженні [39], методи стабільних ізотопів, які включають моніторинг калу. Середня абсорбція магнію з води, яку жінки споживали окремо, у цьому дослідженні [39] становило 45,7%. Середнє добове споживання магнію становило 329 ± 54 мг, що близько до нещодавно переглянутого нормативу США 320 мг. Опубліковані порівняльні значення для засвоєння магнію з різних дієт аналогічні цьому споживанню магнію. У дослідженні балансу за участю здорових молодих чоловіків явне засвоєння магнію зі змішаної західної дієти, що містить 18 г клітковини на день, становило 46,3%. Проведено оцінку засвоєння магнію з

дієти, багаті на клітковину, у групі здорових молодих чоловіків і жінок за допомогою моніторингу калу. Виявлено, що середнє поглинання магнію становить 46%. В іншому дослідженні поглинання магнію з молока вимірювали у підлітків 9–14 років за допомогою методу стабільних ізотопів з кількома індикаторами. Поглинання магнію з молока становило 42,8% у дівчаток і 45,3% у хлопчиків і не відрізнялося суттєво між статями. Таким чином, абсорбція магнію з мінеральної води в цьому дослідженні [39] була в тому ж діапазоні, що й значення, встановлені для абсорбції магнію з їжі. Це вказує на те, що головний аніон у мінеральній воді (сульфат) не мав інгібуючої дії на засвоєння магнію.

Коли мінеральну воду споживали з легким сніданком, поглинання та утримання магнію було значно вищим, ніж після споживання лише мінеральної води, незважаючи на дещо більше загальне споживання магнію під час тестового сніданку (70 порівняно з 87 мг). Наскільки відомо, жодні інші опубліковані дослідження не вивчали це питання. Таке збільшення абсорбції та ретенції магнію можна пояснити прямою взаємодією на рівні шлунково-кишкового тракту або наявністю харчових компонентів.

Автори [39] не мали на меті встановлення точного механізму впливу їжі. Однак можливі кілька пояснень. Відомо, що їжа стимулює секрецію шлункової кислоти та сповільнює спорожнення шлунку. Раніше повідомлялося про 10–30% збільшення всмоктування кальцію з молока та апельсинового соку, коли рідини вживалися під час сніданку. Автори пояснюють ефект посилення в основному уповільненням спорожнення шлунку, оскільки кальцій з молока та апельсинового соку добре розчиняється, на що навряд чи сильно вплине додаткова шлункова кислота, яка виробляється під час їжі. Подібним чином, у цьому дослідженні магній уже був розчинений у воді; отже, секреція кислоти не повинна була віді-

гравати важливу роль у посиленні абсорбції магнію. Іншим можливим поясненням спостережуваного ефекту може бути повільніший час проходження їжі, що призводить до підвищеного впливу магнію на клітини слизової оболонки кишечника.

Поліпшення засвоєння магнію може бути пояснене складом їжі. У цьому дослідженні [39] сніданок містив 62% вуглеводів. Раніше було показано, що деякі вуглеводи (наприклад, полімери лактози, фруктози та глюкози) можуть збільшувати засвоєння магнію в організмі людини.

Механізм даного ефекту невідомий. Хоча поглинання магнію відбувається за допомогою різних механізмів, було припущено, що дифузія розчинника є найбільш важливою при нормальному споживанні магнію. Залежно від концентрації глюкоза може модулювати проникність мембран і, таким чином, збільшувати поглинання розчиненої речовини шляхом посилення механізму дифузії розчинника.

Регулярне споживання багатих магнієм мінеральних вод, таких як ті, що використовувалися в цьому дослідженні, може зробити значний внесок у покриття потреби в магнії. Один літр цієї мінеральної води, споживаний щодня, забезпечить 110 мг магнію, що еквівалентно 31% і 26% нормативу США для жінок і чоловіків відповідно.

Результати цього дослідження [39], у якому для визначення біодоступності магнію використовувався метод стабільних ізотопів, показали, що магній з багатой магнієм мінеральної води має високу біодоступність. Поглинання та утримання магнію посилювалося, коли мінеральну воду споживали з легкою їжею; тому рекомендується вживати мінеральну воду з їжею, щоб скористатися впливом прийому їжі на біодоступність магнію. Регулярне споживання таких багатих магнієм мінеральних вод зробить значний харчовий внесок у покриття потреби в магнії.

Мета роботи [40] полягала у визначенні концентрації магнію в питній та бутильованій мінеральній воді в Іспанії та оцінці його щоденного внеску у дієтичні рекомендації.

Використовували іонну хроматографію для аналізу концентрації магнію в громадських питних водах у репрезентативній вибірці 108 іспанських муніципалітетів (21 290 707 потенційних споживачів) і 109 природних мінеральних вод, що продаються в Іспанії (97 іспанських і 12 імпортованих).

Загалом вода містила від 15 до 45 мг/л магнію, в семи муніципалітетах — понад 45 мг/л. Середня концентрація магнію в 97 марках іспанської природної мінеральної води становила 16,27 мг/л (діапазон: 0,11-141,2 мг/л). З них 33 містили від 15 до 45 мг/л магнію, а чотири — понад 45 мг/л. З 12 імпортованих марок 4 містили понад 45 мг/л. Якщо споживання води відповідає рекомендаціям Європейського агентства з безпеки харчових продуктів, при наявності магнію від 15 до 45 мг/л, забезпечується від 9 до 76,5% рекомендованого споживання магнію для дітей віком від одного до тринадцяти років, до 25,7% для підлітків, між 7,5 і 25,7% для дорослих і до 27% для годуючих жінок. Вода з 60 мг/л магнію забезпечує від 30 до 102% рекомендованої дієтичної норми, залежно від віку людини.

Автори [40] вважають, що споживання муніципальної питної води в третині іспанських міст та природної мінеральної води можна розглядати як важливе додаткове джерело магнію.

У цій статті [40] було розраховано, якою мірою норматив (DRI) магнію задовольняється споживанням води. В Іспанії населення має низьке споживання магнію з їжею. Це особливо важливо під час вагітності, коли належне споживання магнію може захистити від еклампсії. Різні типи води, проаналізовані в цьому дослідженні, можуть забезпечити від 7,5 до 102% необхідного споживання магнію, залежно від концентрації

мінеральних речовин і віку людини. Навіть вода з меншою концентрацією магнію може поліпшити споживання магнію. Отже, якби медичні працівники рекомендували мінеральну воду як частину дієти, споживання магнію збільшилося б і щоденні рекомендації щодо дієти могли б бути дотримані.

У роботі [41] проведено оцінку впливу різних мінеральних вод, багатих магнієм, на його загальне всмоктування в кишечнику та екскрецію магнію з сечею. Дослідження виконано на 40 щурах, розділених на чотири групи: одна отримувала дистильовану воду, інша — розчин $MgCl_2$, а інші — дві різні сульфатні мінеральні води у сполученні з їжею та як питні протягом чотирьох тижнів. В останні чотири дні експерименту спостерігали за вмістом магнію у їжі, фекаліях та сечі. Потім щурів умертвляли і брали зразки крові. Рівень магнію в раціоні, фекаліях, сечі та біологічних зразках вимірювали за допомогою атомно-абсорбційної спектроскопії. Вимірювання стабільних ізотопів Mg проводили за допомогою мас-спектрометрії. Мінеральні води значно підвищили більш ніж на 30% «чисте» (тобто іонне) кишкове всмоктування Mg. Однак, пропорції чистого та повного (тобто зв'язаного) кишкового всмоктування Mg були подібними в усіх чотирьох групах. Таким чином, досліджувані типи багатих магнієм мінеральних вод однаково підвищували як абсорбцію, так і екскрецію магнію з сечею без жодного позитивного впливу на загальне утримання магнію, ймовірно, через те, що статус магнію у щурів уже був задовільним до проведення експерименту.

Мета роботи [42] полягала в оцінці поглинання магнію (Mg) з мінеральних вод з різним вмістом Mg у порівнянні з низькомінералізованою водою та капсульованим препаратом Mg.

Проведено рандомізоване, контрольоване, подвійне сліпе дослідження в перехресному дизайні з додатковим контролем за допомогою капсули Mg.

Суб'єктами були 22 здорові добровольці чоловічої статі віком від 23 до 46 років.

Методика була така. Після стандартизованого сніданку кожен учасник отримав по 500 мл однієї з двох мінеральних вод, багатих магнієм (281 або 120 мг/л). Як контрольну групу використовували мінеральну воду з низьким вмістом Mg (8 мг/л). Для подальших порівнянь використовували капсулу Mg (Magnesium-Diasporal 150, Protina, Ismaning, Німеччина).

Встановлено наступне. Зміни рівнів Mg у сироватці крові протягом перших 4 годин після прийому істотно відрізнялися між групами ($p = 0,030$). Середні значення відрізнялися між мінеральними водами з високим вмістом магнію та контрольними групами. Хоча вони не досягли статистичної значущості ($p = 0,055$), однак середні значення не відрізнялися між тестовою водою та капсулою ($p = 0,338$). Таким чином, магній з мінеральних вод легко засвоюється і швидкість його поглинання подібна до магнію з фармацевтичного препарату Mg.

В експериментальному дослідженні [43] на десяти здорових добровольцях чоловічої статі у віці від 25 до 42 років оцінено ентеральне всмоктування магнію з мінеральної води, багатой на магній. Кожен суб'єкт пройшов два сеанси у випадковому порядку. Під час одного сеансу вони отримали пероральне навантаження 300 мл води (містить 1,2 ммоль Mg) з додаванням ^{28}Mg , а під час іншого сеансу вони отримали внутрішньовенну ін'єкцію ізотопу ^{28}Mg , щоб врахувати метаболізм ендogenousного магнію. Дієтичне споживання далі зазначалося в щотижневому щоденнику. Встановлено, що середня біодоступність становила $59,1 \pm 13,6\%$. Поглинання магнію та вік були значною мірою обернено пропорційними ($r = -0,68$, $P = 0,035$).

Автори приходять до висновку, що багата магнієм мінеральна вода є надійним джерелом магнію. Спостереження

щодо зниження засвоєння магнію з віком заслуговує на подальше дослідження.

В обговоренні автори [43] зазначають наступне. Відомо, що чиста абсорбція магнію є результатом ентерального всмоктування. Ендогенна втрата магнію з фекаліями становить 20–50 мг/добу. Всмоктування відбувається по всьому травному тракту, але головним чином у дистальному відділі дванадцятипалої та клубової кишки. Це відбувається за допомогою двох механізмів: основного ненасичуваного пасивного механізму та регульованого насичуваного активного механізму, який бере участь у випадку низького споживання магнію.

Повідомлялося про широкий діапазон (10 – 75%) показників засвоєння магнію у людей; вищі значення спостерігалися в дослідженнях на тваринах. У цих попередніх дослідженнях застосовували різні протоколи, що пояснює, принаймні частково, широкий діапазон спостережуваних результатів. Інші фактори, такі як форма магнію або харчове походження препаратів також можуть суттєво впливати на результати. Крім того, навантаження магнієм, що вводиться під час тестування, значно варіюється в різних дослідженнях (від 35 до 960 мг), незалежно від віку суб'єктів, їх фізичного стану та зв'язку із прийомом їжі. Рівень біодоступності 59%, який спостерігався в цьому дослідженні [43], лежить у верхньому діапазоні, про який повідомляється в літературі для підлітків і дорослих. Враховуючи низький рівень введеного Mg (1,2 ммоль), ці спостереження узгоджуються з 65% біодоступності 1,5 ммоль Mg, яку встановлено другими авторами раніше. Це дослідження [43] підкреслює, що фракційне поглинання поступово падає з кожним збільшенням споживання магнію. Аналіз різних досліджень дозволив побудувати графік фракційних показників поглинання магнію з рідин. Він показав, що фракційна швидкість поглинання є високою при

низькому навантаженні Mg і експоненціально зменшується зі збільшенням вживаного магнію. Декілька авторів підкреслили, що вища біодоступність спостерігається, коли задану кількість Mg розподіляють протягом дня, а не вживають одним прийомом. Отже, очікувалося, що регулярне споживання води, розподілене протягом дня, призведе до більш високого поглинання.

Автори [43] не виявили жодного зв'язку між добовим споживанням Mg, оціненим за допомогою 7-денної анкети, та швидкістю поглинання досліджуваного навантаження Mg.

Існує припущення про пов'язане з віком зниження здатності кишечника поглинати харчовий Mg, але це недостатньо задокументовано.

Підсумовуючи, автори вважають, що знайдений середній показник $59 \pm 13,6\%$ лежить у верхньому зареєстрованому діапазоні для твердої їжі. Цьому може сприяти розчинність Mg. Подальші питання повинні бути досліджені в майбутньому: яким буде вплив тривалого споживання такої води на біодоступність Mg? Основними аніонами, що супроводжують Mg у природних водах, є бікарбонати та сульфати. Чи можуть ці аніони впливати на метаболізм і екскрецію магнію, знаючи їх відповідні підлужнювальні або підкислювальні властивості? Спостереження за зниженням поглинання магнію з віком також заслуговує на подальше дослідження.

Представляє інтерес коментар [44] до цієї статті [43]. Він написаний авторами статті, яку розглянуто вище [39]. Це дає їм право, по-перше, висловити деякі сумніви щодо методу, який використано у роботі [43]. По-друге, вони підкреслюють, що абсорбція магнію (MgA) в основному залежить від дози, а це ускладнює порівняння між дослідженнями.

Аналіз різних методів із застосуванням мічених ізотопів магнію показав, що раннє вимірювання, яке проводило-

ся в роботі [43], могло призвести до помилкових результатів. Цей метод можна використовувати для порівняння MgA двох продуктів, але його необхідно перевірити на основі інших методів, особливо якщо він використовується лише для оцінки MgA. Хоча валідація цього методу може представляти великий інтерес для визначення MgA, короткий період напіввиведення (21,4 години) ^{28}Mg може обмежити розвиток методу, а стабільні ізотопи мають перевагу в тому, що вони безпечніші для суб'єктів.

Повідомлялося про широкий діапазон значень MgA (10-75%), що могло бути пов'язано з аналітичним методом, рецептурою, харчовим походженням препарату та введеним навантаженням Mg, як обговорювалося у роботі [43]. З точки зору публікацій, на які посилаються автори [43] про здорових людей, навантаження Mg є основним поясненням такої мінливості. Було чітко продемонстровано в трьох дослідженнях на дорослих, що MgA залежить від навантаження. Таким чином, для вищих і нижчих навантажень Mg, протестованих у цих трьох дослідженнях, тобто 47,4; 41,7; 40,1 і 1,9; 0,3; 1,5 ммоль, MgA становила 23,7; 14; 11 і 75,8; 70; 65% відповідно. Верхній діапазон MgA був отриманий для нижньої кількості Mg. Однак більшу абсолютну кількість поглиненого магнію було отримано з більшою досліджуваною кількістю. Це свідчить про те, що процентний вміст MgA слід розглядати обережно, і виникає питання: чи правильно застосовувати норму MgA, визначену за допомогою перевіреної кількості 1,2 ммоль, що міститься в 300 мл води, до 1 л, який містить 3,9 ммоль Mg ?

Використовуючи метод єдиного маркування стабільного ізотопу та моніторинг фекалій, автори [43] виявили нижче значення MgA ($45,7 \pm 4,6\%$) у багатій на Mg мінеральній воді. Цей тест проводили на 1 л багатой магнієм мінеральної води, що містить 4,5 ммоль/л магнію, спожитого двічі по 500 мл

протягом 2 днів. Очевидну розбіжність між обома результатами можна пояснити ендогенним виведенням 2-3% міченого магнію з калом. Однак, краще порівнювати абсолютну поглинену кількість, а не поглинуту частку.

Підсумовуючи, автори [44] зазначають, що метод, який використовується для визначення MgA, необхідно перевірити порівняно з більш традиційним методом, оскільки ранні вимірювання після введення стабільного або радіоактивного ізотопу можуть дати помилкові результати. Крім того, MgA, виражений у відсотках або частках, слід розглядати обережно. Тим не менш, слід вважати підтвердженим, що багата магнієм мінеральна вода є надійним джерелом магнію.

Ці ж автори розвивають дану ідею у більш пізній роботі [45]. Мета дослідження полягала у визначенні, чи може частота споживання протягом дня впливати на біодоступність Mg із багатої на Mg природної мінеральної води (126 мг). Дванадцять здорових чоловіків попросили випити 1,5 літра мінеральної води, багатої на магній, або двократно 2×750 мл, або 7-кратно $\times 212$ мл протягом дня. Два стабільні ізотопи ^{25}Mg і ^{26}Mg використовували для позначення води, щоб відрізнити обидва режими. Фракційну абсорбцію магнію визначали шляхом моніторингу фекалій, а ретенцію — шляхом вимірювання екскреції ізотопів магнію з сечею. Більшу абсорбцію Mg ($50,7 \pm 12,7$ проти $32,4 \pm 8,1\%$; $P = 0,0007$) і ретенцію ($47,5 \pm 12,9$ проти $29,0 \pm 7,5\%$; $P = 0,0008$) для мінеральної води, багатої на магній, спостерігали, коли її споживали семи порціями порівняно з більшими порціями.

Таким чином, регулярне споживання багатої на магній мінеральної води [46] протягом дня є ефективним способом підвищення біодоступності магнію [47].

Література

1. Стандарт Кодекса на природные минеральные воды CODEX STAN 108-1981 с изм. 1997, 2001, 2008 гг. С. 29-35. Цит. по Зуев Е.Т., Фомин Г.С. Питьевая и минеральная вода. Требования мировых и европейских стандартов к качеству и безопасности. М. : Протектор, 2003. 320 с.

2. Директива 2009/54/ЄС Європейського парламенту та Ради від 18 червня 2009 р. щодо експлуатації та маркетингу природних мінеральних вод.

3. Роль солевой формы иона магния в биологической активности магнийсодержащих природных средств. Н.А. Алексеенко и др. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2010. № 1. С. 21-24.

4. Золотарева Т.А., Павлова Е.С. Применение бишофита как магнийсодержащего природного фактора. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2010. №. 1. С. 24-27.

5. Шевченко Н. О. Перспективи внутрішнього застосування бішофіту для лікування запальних захворювань гастродуоденальної зони. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2011. №.1. С. 39-41.

6. Внутрішній прийом Полтавського бішофіту (експериментально-клінічні дослідження). К.Д. Бабов та ін. К.: КІМ, 2010. 88 с.

7. Полтавський бішофіт – біологічна дія, ефективність лікувального застосування. К.Д. Бабов та ін. Одеса: «ПОЛІГРАФ», 2018. 104 с.

8. Битенский В. С., Шевченко-Битенский К. В., Польщакowa Т. В. Влияние внутреннего применения бальнеологического средства «Магниевое масло» на тревожные и депрессивные коморбидные расстройства при остеоартрозах. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2016. № 4. С. 19-28.

9. Physiological mechanisms of influence of table and treatment mineral waters based on balgeneological measure «Magnesium Oil» on some systems of health organism in experiment. S.G. Gushcha, B.A. Nasibullin, A.L. Plakida, V.S. Volyanskaya. *International Journal of Molecular Biology: Open Access*. 2018. V. 3 (3). P. 100 -101.

10. Investigation of the effect of natural chloride-magnesium solution on the functional state of kidneys with experimental arthrosis. S.G. Gushcha et al. *Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald*. 2017. № 5. P. 16-20.

11. Спосіб моделювання дефіциту магнію в організмі. С.Г. Гуца та ін. Пат. № 114365 Україна, МПК G09B 23/28 A61D 99/00 № u 2016 08571; заявл. 04.08.2016; опубл. 10.03.2017, Бюл. № 5.

12. Спосіб корекції дефіциту магнію в організмі. С.Г. Гуца та ін. Пат. № 113733 Україна, МПК А61К 33/14 № u 2016 08573; заявл. 04.08.2016; опубл. 10.02.2017, Бюл. № 3.

13. Спосіб лікування гонартрозу. Ю.П. Бондар, І.К. Бабова, С.Г. Гуца, М.М. Манасов. Патент № 122951 Україна, МПК А61Н 33/04, А61Н 33/06, А61Н 9/00 А61К 33/06 А61Р 19/02. № u 2017 10502; заявл. 30.10.2017; опубл. 25.01.2018, Бюл. № 2.

14. Спосіб моделювання дефіциту магнію в організмі. С.Г. Гуца та ін. Інформаційний лист № 50-2018.

15. Спосіб корекції дефіциту магнію в організмі. С.Г. Гуца та ін. Інформаційний лист № 58-2018.

16. Поєднане застосування сухих вуглекислих ванн та бальнеологічного засобу «Магнієва олія» у санаторно-курортному лікуванні хворих на гонартроз. Ю.П. Бондар та ін. Інформаційний лист № 32-2018.

17. Джерела централізованого питного водопостачання. Гігієнічні та екологічні вимоги щодо якості води і правила вибирання : ДСТУ 4808-2007 : К. : Держспоживстандарт України, 2007. [Чинний від 01.01.2009]. 36 с.

18. Про затвердження Державних санітарних норм та правил «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною» 2.2.4-171-10. Наказ МОЗ України від 12 травня 2010 року N 400. Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 1 липня 2010 р. за N 452/17747.

19. Marier J.R. Cardio-protective contribution of hard water to magnesium intake. *Reviews of Canadian Biology*. 1978. V. 37. P. 115-125.

20. Magnesium and certain other elements and cardiovascular disease. L.C. Neri et al. *The Science of the Total Environment*. 1975. V. 42. P. 49-75.

21. Ischemic heart disease, water hardness and myocardial magnesium. T.W. Anderson et al. *Canadian Medical Association Journal*. 1975. V. 113 (3). P. 199-203.

22. Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction. E. Rubenowitz, I. Molin, G. Axelsson, R. Rylander *Epidemiology*. 2000. V. 1. P. 416-421.

23. Мокиєнко А.В. Магний в питъевой воде: гигиенические и медико-биологические аспекты. *Вода: гигиена и экология*. 2018. №1-4. С. 3-10.

24. Еколого-геохімічна оцінка природних вод Київської міської агломерації. І.В. Кураєва та ін. *Мінералогічний журнал*. 2008. Т.30 (№4). С.70-76.

25. Мокієнко А.В. Еколого-гігієнічні основи безпечності води, що знезаражена діоксидом хлору : автореф. дис. ... доктора мед. наук : спец. 14.02.01 «Гігієна та професійна патологія». К., 2009. 34 с.

26. Ковальчук Л. Й. Гігієнічне обґрунтування системи медико-біологічної безпеки гирлової зони Українського Придунав'я : автореф. дис. ... доктора мед. наук : спец. 14.02.01 «Гігієна та професійна патологія». Харків, 2016. 49 с.

27. Мокієнко А. В., Ковальчук Л. Й. Українське Придунав'я: гігієнічні та медико-екологічні основи впливу води як фактора ризику на здоров'я населення. Одеса : Прес-кур'єр, 2017. 352 с.

28. Лозовіцький П.С., Лозовіцький А.П. Екологічне оцінювання якості води Сейму на кордоні з Росією та транскордонне перенесення речовин стоком. *Екологічні науки*. 2015. № 10. С. 62-83.

29. Кропивницька Л.М., Брюховецька І.В. Твердість води окремих природних джерел Львівщини. *Науковий часопис Національного педагогічного університету імені М.П. Драгоманова*. 2013. Серія 20. Біологія. Випуск 5. С. 167-173

30. Мацієвська О. Дослідження вмісту кальцію та магнію у питній воді з пунктів розливу. *Технологический аудит и резервы производства*. 2015. Т. 26 (6/7). С. 42-44.

31. Санітарно-гігієнічна і гідрохімічна характеристика води у верхів'ї річки Дністер. О. В. Лотоцька, В. А. Кондратюк, Г. А. Крицька, В. В. Лотоцький. *Вода: гігієна і екологія*. 2014. Т. 2(1-4). С. 16–22.

32. Мокієнко А.В., Нікіпелова О.М., Солодова Л.Б. Гігієнічна оцінка впливу мінерального складу питних та мінеральних вод на здоров'я населення. В кн. Медико-гідрогеохімічні чинники геологічного середовища України. За ред. Г.І. Рудька. Київ – Чернівці: Букрек. 2015. С. 259-293.

33. Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first addendum. Geneva: World Health Organization; 2017. 631 p. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Режим доступу: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254637/9789241549950-eng.pdf>

34. Calcium and magnesium in drinking-water: Public health significance. Edited by J. Cotruvo and J. Bartram Published in 2009 by the World Health Organization. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563550_eng.pdf

35. Шурп'як С.О. Соматичні та акушерські аспекти дефіциту магнію (Клінічна лекція). *Здоров'я жінки*. 2016. Т. 114 (8). С.10-16.

36. Сиркус М. Природная аллопатия. Магний. Элемент жизни. Москва. Миклош. 2010. 593 с.

37. Бабієнко В.В., Мокієнко А.В., Суворова А.С. Щодо доцільності нормування магнію у питній воді. Чиста вода. Фундаментальні, прикладні та промислові аспекти (25-26 листопада 2021 р., м. Київ): матер. VII Міжнар. наук.-практ. конф. 2021. С. 87-88.

38. Магній у питній воді: нормування на тлі магнієвого дефіциту. В.В. Бабієнко, А.В. Мокієнко, О.В. Горошков та ін. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Вода в харчовій промисловості»: Збірник тез доповідей XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції. 17 – 18 листопада 2022 р., Одеса, ОНТУ. Одеса: ОНТУ, 2022. С. 3-5.

39. Meal effect on magnesium bioavailability from mineral water in healthy women. M. Sabatier et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. V. 75. P.65–71.

40. Magnesium in tap and bottled mineral water in Spain and its contribution to nutritional recommendations. F. Maraver et al. *Nutr. Hosp.* 2015. V. 31. P. 2297-2312.

41. Effects of sulphate- and bicarbonate-rich mineral waters on net and fractional intestinal absorption and urinary excretion of magnesium in rats. C. Feillet-Coudray et al. *Eur. J. Nutr.* 2003. V. 42(5). P.279-286.

42. Magnesium absorption from mineral waters of different magnesium content in healthy subjects. O. Karagülle et al. *Forsch Komplementmed.* 2006. V. 13(1). P. 9-14.

43. Magnesium bioavailability from mineral water. A study in adult men. M. Verhas et al. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2002. V. 56. P. 442 – 447.

44. Sabatier M., Arnaud M. J., Turnlund J. R.. Magnesium absorption from mineral water. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2003. V. 57. P. 801–802.

45. Influence of the consumption pattern of magnesium from magnesium-rich mineral water on magnesium bioavailability. M. Sabatier et al. *Br. J. Nutr.* 2011. V. 106(3). P. 331-334.

46. Бабієнко В.В., Мокієнко А.В. Магній у питній і мінеральній воді. *Вісник морської медицини*. 2023. №4. С. 132-140.

47. Бабієнко В.В., Мокієнко А.В. Дослідження біодоступності магнію при споживанні мінеральної води. *Вісник морської медицини*. 2023. №3. С. 257-263.

РОЗДІЛ 4

БІОМАРКЕРИ МАГНІЄВОГО СТАТУСУ

Проблема оцінки магнієвого статусу обумовлена розподіленням магнію в організмі. Половина загального магнію знаходиться в кістковій тканині, інша половина — в м'яких тканинах. Позаклітинний магній складає близько 1 % повного магнію. Тому, визначення кров'яного плазматичного/сироваткового магнію не може свідчити про його внутрішньоклітинний рівень. У здорових осіб є баланс між абсорбцією магнію у кишечнику і екскрецією із сечею. Екскреція магнію зростає у випадку надлишку, реабсорбція — у разі депривації. Тому, рівень магнію у сечі може надати інформацію відносно магнієвого статусу індивідуума. Проте, чинники, що впливають на ниркову фільтрацію, як наприклад діабет, сечогінні засоби і нирковий діаліз, постійно впливають на сечовий магній, обмежуючи його значення при деяких патологічних станах.

Гомеостаз магнію головним чином підтримується через депо у кістках. Приблизно одна третина магнію кісткової тканини знаходиться у стані вільного обміну і служить резервом для підтримки концентрації позаклітинного магнію [1]. Метаболізм магнію досліджено при оцінці його вмісту в клітинах крові і тканинах. За даними літератури, яка проаналізована в оглядах [1, 2], існує значна кількість методів оцінки магнієвого статусу.

Аналіз літератури показав необхідність визначення повноцінності біомаркерів магнієвого статусу у здорових людей у разі додаткового або недостатнього прийому [3].

Методологія оцінки ґрунтується на стандартному підході до аналізу оглядів в межах проекту European micronutrient

RECommendations Aligned [4-8]. В дослідження включені наступні критерії: 1) вивчення осіб із додатковим або недостатнім прийомом магнію, у тому числі рандомізовані контрольовані випробування (RCTs), контрольовані клінічні випробування (CCTs), і вивчення before-and-after (B/A); 2) повідомлення про магнієвий статус осіб в контролі і після додаткового або недостатнього прийому; 3) повідомлення про щоденну дозу додаткового магнію у вигляді солей, які вважають біодоступними; 4) включення здорових учасників, які не приймали мінеральні або вітамінні добавки.

В аналіз включені роботи, в яких не було обмеження віку учасників — від немовлят до літніх людей. Виключені дослідження, якщо вони включали супутню терапію хронічних хвороб, дефіцити нутрієнтів, окрім магнію, якщо відомо про вплив на магнієвий метаболізм, наприклад діабет, важкі хвороби нирок, нирковий діаліз, алкоголізм. Також в аналіз не включали ті роботи, де відповідні базові дані були сумнівними, обробка результатів виконана статистично некоректно, методи оцінки статусу невідомі.

Використовували бази даних Ovid MEDLINE (www.ovid.com), EMBASE (Ovid; www.ovid.com), Cochrane Library CENTRAL (www.thecochranelibrary.com) від початку до вересня 2008 року, користуючись текстовими термінами з відповідним обмеженням і релевантним індексуванням. Ключовими словами пошуку були «магній», «доповнення або нестача», «люди».

Загалом проаналізовано результати 1 298 досліджень, 66 вибрано як потенційно релевантні і включені як повнотекстові статті в аналіз. Після аналізу цих статей вибрано 27 робіт, які відповідали зазначеним критеріям. У підсумку вивчено 20 потенційних біомаркерів магнієвого статусу.

Серед ідентифікованих біомаркерів вибрано магній у сироватці, магній у плазмі, магній в еритроцитах, магній у сечі

(екскреція впродовж 24 годин) за наявності більше трьох досліджень з кількістю більше 50 обстежених осіб.

Про іонізований магній в сироватці, плазмі та крові повідомлено у двох, одній і двох роботах відповідно. У п'яти дослідженнях оцінювали вміст іонізованого магнію у плазмі/сироватці/крові у 51 особи. Магній слини вивчали у 36 осіб, що опубліковано в одній роботі. Вивчення інших маркерів було обмежено одним або двома дослідженнями, тому вони не були визнані прийнятними і це не дозволило кваліфікувати їх ефективність щодо оцінки магнієвого статусу. Концентрацію магнію у сироватці і плазмі вивчено у 15 і 7 роботах відповідно. Додатковий прийом і нестача за результатами визначення магнію у сироватці і плазмі комбінували для статистичних аналізів.

Концентрацію магнію у сироватці/плазмі оцінювали як маркер магнієвого статусу в 18 вивченнях із додатковим прийомом, які включали 275 учасників, і 4 із недостатнім прийомом у 47 учасників. Первинний аналіз сукупності (322 особи) виявив цілком істотну ($p < 0,02$) відповідь концентрації магнію із його прийомом [зважена середня різниця (weighted mean difference — WMD): 0,03 мМ/л; 95% CI: 0,01, 0,06; I^2 96 %]. Проте, вивчення недостатнього прийому не виявили зміни в цьому параметрі.

У двох проаналізованих роботах визначали концентрації магнію у плазмі, в одній — у сироватці і двох — іону магнію у плазмі. Загалом задіяно 51 особу. Первинний аналіз не виявив істотної відповіді на зміни в прийомі магнію (WMD: 0,02 мМ/л; 95% CI: 0,02, 0,06; I^2 95 %).

Тільки одне дослідження на обмеженому числі учасників стосувалося вмісту магнію у сироватці (ультрафільтрований, альбумін- та макроглобулін-зв'язаний магній) [9, 10]. Тому, неможливо зробити будь-які висновки відносно повноцінності цих біомаркерів.

Концентрацію магнію в еритроцитах оцінювали шляхом комбінації даних 3 і 6 робіт по недостатньому та додатковому прийому відповідно на 130 учасниках. Первинний аналіз виявив істотну кореляцію ($p < 0,0001$) з прийомом концентрації магнію в еритроцитах (WMD: 0,16 мМ/л; 95% CI: 0,09, 0,22; I^2 85%).

У деяких з відібраних досліджень магній визначали у клітинах або гемоглобіні, а також в мембранах еритроцитів або вільного внутрішньоклітинного іонізованого магнію [10-12]. Результати цих ізольованих вивчень не комбінувалися для подальших аналізів.

Комбінування 19 досліджень вивчення магнію у сечі (4 із недостатнім і 15 із додатковим прийомом) показало повну істотну ($p < 0,00001$) кореляцію додаткового прийому магнію із його концентрацією у сечі (WMD: 1,82 мМ/24 години; 95% CI: 1,29, 2,36; I^2 93%).

В одній роботі вивчали співвідношення магнію в сечі до креатиніну [13], в другому обчислено фракцію екскреції магнію із сечею (FEMg) із паралельним визначенням магнію в еритроцитах при додатковому прийомі дівчатками [14]. Проте, неможливо зробити будь-які надійні висновки про ефективність цих біомаркерів.

Дані, що входять в цей аналіз, свідчать, що у дорослих магній у сечі, вірогідно, є ефективним біомаркером.

В одному дослідженні вивчено магній у слині при додатковому прийомі трьох різних солей магнію (12 учасників) [15]. Однак, зробити будь-які висновки щодо повноти використання цього біомаркеру неможливо.

Що стосується інших біомаркерів, то ситуація виглядає наступним чином. Ретенція магнія в сечі вивчалася тільки в одному дослідженні (26 учасників) [16]. Також тільки в одній роботі є дані щодо вмісту магнію у м'язах десяти жінок, які додатково приймали магній у періоді менопаузи [17]. Обмін

магнію вивчено у десяти молодих жінок на фоні додаткового прийому магнію. Цього недостатньо для висновків про повноцінність цих біомаркерів.

Аналіз показує: особливу увагу слід приділити позаклітинному іоному магнію. Цей показник є найбільш специфічним маркером магнієвого статусу у порівнянні із повним плазмовим або сироватковим магнієм [1]. Тільки п'ять досліджень цього біомаркеру відповідали критеріям даного огляду. Проте, аналізи в цих роботах виконувалися у різних зразках — сироватки, плазми або крові. Також, було використано різне устаткування (AVL або NOVA8+). Істотні відмінності у концентраціях іоного магнію були отримані на різних аналізаторах [18]. Наразі, внаслідок браку доступних даних неможливо остаточно визначити ефективність або неефективність цього біомаркеру магнієвого статусу.

Слід зазначити майже цілковиту відсутність даних щодо визначення магнієвого статусу у найбільш уразливих категорій населення, а саме немовлят, юнаків, вагітних жінок та літніх осіб. Фактично знайдено тільки по одній публікації для 10-річних дівчаток [14], вагітних жінок [19] і літніх людей [20]. Численні публікації, зокрема [21-24], підкреслюють зв'язок між низьким прийомом магнію і метаболічним синдромом, ожирінням і діабетом 2 типу. Встановлено суттєве зниження магнієвого статусу при цих патологіях [25-30]. Проте, доступні дані не дозволили виділити ці специфічні групи для подальших аналізів.

Деякі з відібраних статей та оглядів літератури ґрунтувалися на результатах обстеження осіб із певними магній-залежними патофізіологічними станами, наприклад, пов'язані із вагітністю судоми ніг [19], гіперліпідемія, яку не лікували [31], передменструальні симптоми [32], проблеми чоловічого безпліддя [33], інтенсивна спортивна активність [11, 34], гіпокінезія [34]. Наскільки відомо, усі ці

особи не отримували медикаментозного лікування або біологічно активних добавок, окрім магнію. Однак, це досить ізольовані дослідження, які не дозволяють визначити стан магнієвого статусу.

У проаналізованих роботах автори використовували різні форми магнію: окис, гідроокис, аспартат, глюконат, підолат, цитрат, лактат, карбонат і амінокислотний хелат. Тривалість прийому і дози різнилися; проте найчастіше використовували 200 — 400 мг/день. Використання органічних солей магнію є більш доцільним, оскільки вони більш біодоступні у порівнянні із неорганічними [35]. Внаслідок різноманітності форм магнію, протоколів і учасників аналіз їх ефективності неможливий. Окрім цього, в огляд не включено вивчення ефективності додаткового прийому широко розповсюдженого магне-В₆. Однак, тут слід мати на увазі можливість взаємодії цих двох компонентів.

Слід звернути увагу, що переважна більшість досліджень виконано при обстеженні осіб, які додатково отримували магній, і тільки декілька робіт мають дані щодо індивідуумів із нестачею магнію. Показано, при добовому отриманні магнію у дозі 101 мг виникають несприятливі зміни серцевого ритму через 78 днів після початку такої депривації [10]. Тому, слід визнати необхідність проведення таких досліджень. Однак, найбільш важливим є недостатність верифікованих (well — designed) досліджень фізіологічних і харчових умов впливу додаткового прийому магнію у здорових індивідів.

Подальші вивчення стосуються кращого способу оцінки магнієвого статусу в групах населення, які сприйнятливі до дефіциту магнію. Специфічні дослідження слід сконцентрувати на оцінці внутрішньоклітинного магнію і депо магнію в організмі у контексті впливу на баланс магнію. Важливо підкреслити порівняння з мікроелементами, наприклад се-

леном, йодом, цинком і міддю [5-8]. Біомаркери магнієвого статусу обмежені визначенням магнію у біологічних рідинах, клітинах і тканинах. Нині жодні непрямі біомаркери магнієвого статусу не ідентифіковані.

Недавній прогрес в ідентифікації генів, що модулюють концентрацію магнію, відкриває цікаві перспективи дослідження цих біомаркерів. Генетичні чинники, які контролюють внутрішньо- та позаклітинні рівні магнію, слід розглядати в майбутньому дослідженні біомаркерів; проте їх досліджено недостатньо. Показано спадковість концентрації магнію у сироватці крові на рівні ~30%.

Піонерське вивчення Henrotte із співавт. у 1990 році [36] підкреслює важливість генетичної детермінованості вмісту магнію у плазмі і еритроцитах. Це було підтверджено на моделі лабораторних тварин (миші) при низьких і високих рівнях магнію в еритроцитах [37]. Ідентифіковано нові фактори регулювання гомеостазу магнію [38-40]. У мета-аналізі [41] опубліковано результати ідентифікації шести геномів, які регулюють рівні магнію в сироватці крові. Усі геномні варіанти були номінально асоційовані з клінічно верифікованою гіпомагніємією. Ці дані ініціюють нову еру в розумінні взаємозв'язку генетики, харчування і магній-залежними хворобами.

Знання генетичних детермінант, які визначають магнієвий статус, дозволить надалі враховувати генетичний фон обстежених осіб. У підсумку, результати таких досліджень будуть сприяти розвитку обґрунтованих дієтичних рекомендацій як для умовно здорових осіб, так і для певних уразливих категорій населення [3, 42].

Аналіз даних літератури дозволив узагальнити 9 основних ознак магнієвого дефіциту.

1. Безсоння. Магній сприяє нормальному функціонуванню нервової системи. Це пов'язано із його участю у синте-

зі важливого хімічного нейромедіатора у мозку під назвою гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), який сприяє розслабленню та сну. Встановлено, що прийом 500 мг магнію протягом восьми тижнів перед сном значно зменшує рівень безсоння.

2. Депресія. Магній відіграє роль у гормональній регуляції, сприяє балансу цукру в крові, що може допомогти з проблемами настрою, такими як депресія та тривога. Синтез в мозку серотоніна як позитивного нейромедіатора регулюються магнієм. Нещодавні дослідження показали, що дорослі, які отримували 248 мг магнію на день протягом шести тижнів, спостерігали значне зниження рівня депресії та тривоги.

3. Мігрень. У Великій Британії один із семи людей страждають від мігрені. Докази ролі магнію в лікуванні мігрені обмежені, однак вони дуже багатообіцяючі. Додатковий прийом магнію суттєво зменшує тяжкість і частоту симптомів. Цей вплив ймовірно, пов'язаний з гормональною регуляцією та міорелаксуючою дією.

4. Бажання шоколаду. Експерти вважають, що бажання шоколаду може бути ознакою дефіциту магнію. Наприклад, рівень магнію падає під час менструації та перед нею, тому у цей період у багатьох жінок спостерігається ця ознака.

5. М'язові судоми. Як м'язовий релаксант, магній працює разом із кальцієм, регулюючи рух м'язів. Якщо в організмі занадто багато кальцію і мало магнію, м'язи будь-якої частини тіла можуть спазмуватися. Це може проявлятися судомами в ногах, болем у м'язах, скутістю та загальним болем.

6. Посмикування очей. Це симптом, пов'язаний зі здатністю магнію регулювати рух м'язів. При дефіциті магнію м'язи очей, можуть спазмуватися та смикатися.

7. Аритмія. Магній допомагає підтримувати нормальний серцевий ритм, тому його вводять внутрішньовенно

для зменшення ймовірності фібриляції передсердь і серцевої аритмії. Він є ключовим для здорового серцевого ритму, оскільки бере участь у транспортуванні кальцію і калію у клітини. Дефіцит магнію посилює аритмію, оскільки це призводить до зниження рівня кальцію у крові. В дослідженні за участю жінок споживання магнію з їжею було пов'язане з меншим ризиком раптової серцевої смерті.

8. Хронічна втома. Низький рівень енергії та втома пов'язані із низьким рівнем магнію в організмі, оскільки магній необхідний організму для виробництва аденозинтрифосфату (АТФ) — головного енергетичного субстрату організму.

9. Проблеми зі шкірою (акне, екзема тощо). Магній швидко та ефективно зменшує запалення, яке часто супроводжує захворювання шкіри, такі як вугрі, екзема, псоріаз і розацеа. В дослідженні за участю понад 3000 жінок у постменопаузі підвищене споживання магнію було відповідальним за зниження трьох окремих біомаркерів запалення: CRP (С-реактивного білку), TNF (фактору некрозу пухлини альфа) та IL6 (інтерлейкіну-6). Відомо, що ванни із високим рівнем магнію у воді давно вважаються ефективним засобом лікування проблем шкіри, зокрема екземи. Магній також допомагає регулювати вітамін D, необхідний для здоров'я шкіри.

Нами суттєво розширено цей перелік до 25 ознак, кожна з яких ранжована на 3 відповіді: так (2 бали), іноді (1 бал), ні (0 балів). Кількість балів понад 30 свідчить про гострий, 10-30 – помірний дефіцит магнію, менше 10 – його відсутність. Розроблено Google-форму анкети, яку планується апробувати при анкетуванні різних категорій населення [43].

Література

1. Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes. Res.* 2010. V. 23. P. 194-198.
2. Arnaud M.J. Update on the assessment of magnesium status. *Br. J. Nutr.* 2008. V. 99 (suppl. 3). P. 24-36.
3. Witkowski M., Hubert J., Mazur A. Methods of assessment of magnesium status in humans: a systematic review. *Magnesium Research.* 2011. V. 24 (4). P.163-180.
4. Assessing potential biomarkers of micronutrient status by using a systematic review methodology: methods. L. Hooper et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. V. 89. P. 1953-1959.
5. Methods of assessment of iodine status in humans: a systematic review. D. Ristic-Medic et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. V. 89. P. 2052- 2069.
6. Methods of assessment of selenium status in humans: a systematic review. K. Ashton et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. V. 89. P. 2025-2039.
7. Methods of assessment of copper status in humans: a systematic review. L.J. Harvey et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. V.89. P. 2009-2024.
8. Lowe N.M., Fekete K., Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. V. 89. P. 2040-2051.
9. Moderate magnesium deprivation results in calcium retention and altered potassium and phosphorus excretion by postmenopausal women. F.H. Nielsen et al. *Magnes. Res.* 2007. V. 20. P. 19-31.
10. Dietary magnesium deficiency induces heart rhythm changes, impairs glucose tolerance, and decreases serum cholesterol in post menopausal women. F.H. Nielsen et al. *J. Am. Coll. Nutr.* 2007. V. 26. P. 121-132.

11. Mooren F.C., Golf S.W., Volker K. Effect of magnesium on granulocyte function and on the exercise induced inflammatory response. *Magnes. Res.* 2003. V.16. P. 49-58.

12. Nielsen F.H., Milne D.B. Some magnesium status indicators and oxidative metabolism responses to low-dietary magnesium are affected by dietary copper in postmenopausal women. *Nutrition.* 2003. 19: 617-26.

13. Daily oral magnesium supplementation suppresses bone turnover in young adult males. H.P. Dimai et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. V.83. P. 2742-2748.

14. A randomized controlled study of effects of dietary magnesium oxide supplementation on bone mineral content in healthy girls. T.O. Carpenter et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. V.91. P. 4866-4872.

15. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. A.F. Walker et al. *Magnes. Res.* 2003. V.16. P. 183-191.

16. Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism. S. Fatemi et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991. V.73. P.1067-1072.

17. Lukaski H.C., Nielsen F.H. Dietary magnesium depletion affects metabolic responses during submaximal exercise in postmenopausal women. *J. Nutr.* 2002. V. 132. P. 930-935.

18. Serum ionized magnesium: comparison of results obtained with three ion-selective analyzers. H.J. Huijgen et al. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1999. V. 37. P. 465-470.

19. The effect of oral magnesium substitution on pregnancy-induced leg cramps. L.O. Dahle et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995. V.173. P. 175-180.

20. Daily magnesium supplements improve glucose handling in elderly subjects. G. Paolisso et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 1992. V.55 P. 1161-1167.

21. Ethnic differences in dairy and related nutrient consumption among US adults and their association with obesity, central obesity, and the metabolic syndrome. M.A. Beydoun et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. V. 87. P. 1914-1925.

22. Dietary magnesium intake is related to metabolic syndrome in older Americans. N.M. McKeown et al. *Eur. J. Nutr.* 2008. V.47. P. 210-216.

23. King D.E. Inflammation and elevation of C-reactive protein: does magnesium play a key role? *Magnes. Res.* 2009. V.22. P. 57-59.

24. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. S.A. Chacko et al. *Diabetes Care.* 2010. V.33. P. 304-310.

25. Belin R.J., He K. Magnesium physiology and pathogenic mechanisms that contribute to the development of the metabolic syndrome. *Magnes. Res.* 2007. V.20. P. 107-129.

26. Simmons D., Joshi S., Shaw J. Hypomagnesaemia is associated with diabetes: not pre-diabetes, obesity or the metabolic syndrome. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010. V. 87. P. 261-266.

27. Serum and intracellular magnesium deficiency in patients with metabolic syndrome-evidences for its relation to insulin resistance. M. L. Lima et al. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2009. V. 83. P. 257-262.

28. Gunther T. Biochemical mechanisms of the metabolic syndrome and the role of magnesium. *Magnes. Res.* 2010. V. 23. P. 142-145.

29. Rayssiguier Y., Libako P., Nowacki W., Rock E. Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation. *Magnes. Res.* 2010. V. 23. P. 73-80.

30. Guerrero-Romero F., Bermudez-Pena C., Rodriguez-

Moran M. Severe hypomagnesemia and low-grade inflammation in metabolic syndrome. *Magnes. Res.* 2011. V.24. P. 45-53.

31. Golf S.W., Riediger H., Matthes S., Kuhn D. Effects of magnesium treatment on hyperlipemia. *Magnes. Bull.* 1990. V.12. P. 138-143.

32. Unexpected benefit of sorbitol placebo in Mg intervention study of premenstrual symptoms: implications for choice of placebo in RCTs. A.F. Walker et al. *Med. Hypotheses.* 2002. V. 58. P. 213-220.

33. Magnesium-orotate supplementation for idiopathic infertile male patients: a randomized, placebo-controlled clinical pilot study. Z. Zavaczki et al. *Magnes. Res.* 2003. V.16. P. 131-136.

34. Magnesium supplements effect on magnesium balance in athletes during prolonged restriction of muscular activity. Y.G. Zorbas et al. *Kidney Blood Press. Res.* 1999. V. 22. P.146-153.

35. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach. C. Coudray et al. *Magnes. Res.* 2005. V. 18. P. 215-223.

36. Henrotte J.G., Pla M., Dausset J. HLA- and H-2- associated variations of intra- and extracellular magnesium content. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990. V. 87. P.1894-1888.

37. Magnesium metabolism in mice selected for high and low erythrocyte magnesium levels. C. Feillet-Coudray et al. *Metabolism.* 2004. V. 53. P. 660-665.

38. Schmitz C., Deason F., Perraud A.L. Molecular components of vertebrate Mg²⁺-homeostasis regulation. *Magnes. Res.* 2007. V. 20. P. 6-18.

39. Alexander R.T., Hoenderop J.G., Bindels R.J. Molecular determinants of magnesium homeostasis: insights from human disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. V.19. P. 1451-1458.

40. Quamme G.A. Molecular identification of ancient and modern mammalian magnesium transporters. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2010. V. 298. P. 407-429.

41. Genetic Factors for Osteoporosis Consortium; Meta Analysis of Glucose and Insulin Related Traits Consortium. Genome-wide association studies of serum magnesium, potassium, and sodium concentrations identify six loci influencing serum magnesium levels. T.E. Meyer et al. *PLoS Genet.* 2010. V.6. e1001045.

42. Бабієнко В. В., Мокієнко А. В. Левицька Н. А., Суворова Г. С. Біомаркери магнієвого статусу: стан проблеми. *Вісник морської медицини.* 2022. №1(94). С. 98-104.

43. Бабієнко В.В., Мокієнко А.В., Суворова А.С. Ознаки магнієвого дефіциту: анкетування як спроба визначення магнієвого статусу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 15 березня 2023 р.) / за загальною редакцією член-кор. НАМН України, професора С.Т. Омельчука. К.: МВЦ «Медінформ», 2023. С. 44-45.

РОЗДІЛ 5

РОЛЬ МАГНІЮ У ФІЗІОЛОГІЧНИХ ТА ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНАХ

5.1 Магній і фізичні вправи

5.1.1 Роль магнію у функціонуванні м'язів

Фізичні вправи регулюють розподіл і використання Mg, тоді як Mg бере участь у силових навантаженнях і кардіо-респіраторних функціях [1]. Це вказує на взаємозв'язок між фізичними вправами та Mg в організмі людини [2]. У відповідь на фізичні навантаження Mg транспортується до місць, де відбувається виробництво енергії [3]. Наприклад, під час тривалих тренувань на витривалість сироватковий магній, ймовірно, переміщується з сироватки в еритроцити або м'язи для підтримки функції фізичних вправ [1]. З іншого боку, короточасні фізичні вправи можуть зменшити об'єм плазми/сироватки крові, що призведе до підвищення рівня Mg у сироватці [1].

Роль Mg у функціонуванні м'язів широко вивчалася [1, 2, 4]. Mg бере участь у процесі енергетичного обміну та сприяє підтримці нормального скорочення та розслаблення м'язів. М'язова продуктивність позитивно пов'язана з рівнем магнію в сироватці крові у людей похилого віку [5] і чоловіків-спортсменів [6,7]. Крім того, дослідження показали, що дефіцит Mg може призвести до ускладнення нервово-м'язової функції [8]. Це свідчить про можливий зв'язок між Mg і м'язовими судами. Користь добавок магнію для зменшення судом спостерігалася у вагітних жінок. Проте відсутні

докази щодо м'язових судом, пов'язаних із фізичними вправами.

Рекомендована дієтична норма (RDA) Mg становить 400–420 мг для чоловіків і 310–320 мг для жінок старше 19 років [9]. Незважаючи на критичну роль Mg в енергетичному метаболізмі, підтримкою споживання Mg на адекватному рівні часто нехтують серед населення та спортсменів [10]. Потреба у Mg, ймовірно, збільшується під час прискорених метаболічних ситуацій. Таким чином, фізично активні люди можуть мати більш високі потреби в Mg, щоб підтримувати оптимальну продуктивність у порівнянні з їхніми неактивними однолітками. Для осіб, які беруть участь у програмі силових тренувань, субоптимальний або навіть дефіцитний статус Mg може призвести до неефективного енергетичного метаболізму та зниження витривалості [11]. Було показано, що під час аеробних вправ більш високе споживання Mg пов'язане з меншою потребою в кисні та кращими кардіореспіраторними індексами [12, 13].

Встановлено покращення продуктивності фізичних вправ в осіб, які приймали добавки Mg [1, 14, 15]. Тому, дуже важливо підвищити обізнаність про споживання Mg серед фізично активних груп населення. Слід зазначити, що добавки Mg широко рекомендуються фізично активним людям, особливо спортсменам. Однак ефективність такої практики щодо виконання вправ є менш з'ясованою. Велика кількість досліджень вивчала зв'язок між Mg і фізичною працездатністю [1, 2, 10, 11]. Результати включали, в першу чергу такі фізіологічні показники, як рівень лактату, артеріальний тиск, частота серцевих скорочень [13, 16]. В огляді [17] представлено оцінку зв'язку між статусом Mg/добавками та продуктивністю вправ за допомогою прямих вимірювань, таких як сила хвату та крутний момент у колінах.

5.1.2 Зв'язок між магнієм і виконанням вправ

5.1.2.1 Докази досліджень на тваринах

Фізичні вправи можуть викликати зсув енергетичних субстратів в організмі. Наприклад, помірні фізичні вправи можуть знизити концентрацію глюкози, одночасно збільшуючи рівень лактату [18], що призводить до зниження ефективності роботи м'язів [19]. Було проведено низку досліджень на тваринних моделях (наприклад, на щурах і піщанках), щоб дослідити вплив добавок магнію на зміну рівня глюкози та лактату в мозку, крові та м'язах у відповідь на фізичне навантаження [19-21]. Усі тварини дотримувалися протоколів примусових вправ, які імітували фізичні тренування людей. Одне дослідження примусового плавання показало, що у піщанок із сульфатом магнію (90 мг/кг, внутрішньовенно) за 30 хвилин до тренування спостерігалось швидке підвищення концентрації глюкози та сповільнене накопичення лактату в мозку порівняно з контрольною групою [19]. Мозок регулює фізіологічну функцію, а метаболічна активність у мозку посилюється під час фізичних вправ [22]. Тому, посилене використання глюкози завдяки добавкам магнію може призвести до покращення фізичних вправ [19]. Крім того, у трьох дослідженнях вивчали периферичні рівні глюкози у піщанок або щурів, які тренувалися [20]. Результати показали різке підвищення рівня глюкози в плазмі в групі лікування магнієм, що призвело до підвищення доступності глюкози під час фізичних вправ. Крім того, було продемонстровано, що добавки магнію послаблюють накопичення лактату в крові, а отже, затримують м'язову втому [20]. Крім того, спостерігалось значне подовження часу плавання серед піщанок/щурів у групі лікування Mg порівняно з тваринами в контрольній групі. Слід зазначити, що добавки магнію підтримують рівень глюкози в плазмі крові на відносно високому рівні після

тренування, що свідчить про те, що магній може сприяти відновленню м'язової тканини.

В роботі [14] систематично досліджували зміни рівня глюкози в крові, м'язах і мозку у щурів, які тренувалися на біговій доріжці, і виявили, що Mg покращує ефективність фізичних вправ за рахунок збільшення доступності глюкози та зменшення накопичення лактату. Варто відзначити, що результати показали різке підвищення рівня глюкози в м'язах у групі лікування Mg [14]. У порівнянні з вихідним рівень глюкози в м'язах підвищився до 650–780% під час тренування [14]. Крім того, збільшення лактату в м'язах сповільнювалося в групі лікування Mg під час фізичних вправ, тоді як швидкість виробництва лактату в мозку була значно збільшена — приблизно вдвічі більше, ніж у контрольній групі [14]. Однак не було істотної різниці в рівнях лактату в крові між групою лікування Mg і контрольною групою [14].

Загалом, дослідження на тваринах свідчать про те, що додавання магнію може підвищити ефективність фізичних вправ шляхом регулювання кровообігу і концентрації глюкози та лактату в мозку і м'язах [19-21]. Вища доступність Mg підвищить рівень глюкози як у центральній, так і в периферичній нервовій системах під час фізичних вправ [14, 20].

5.1.2.2 Докази досліджень людини

На сьогоднішній день даних, які безпосередньо пов'язують статус магнію з продуктивністю фізичних вправ у людей, мало. Дослідження на людях виявили зв'язок між рівнями магнію в сироватці/плазмі крові або прийомом добавок магнію з різними фізичними вправами, включаючи жим лежачи, хват руками, максимальне ізометричне згинання тулуба, частоту серцевих скорочень та енергетичні потреби. Для оцінки виконання вправ використовували фізіологічні індекси [23, 24]. Наприклад, в одному рандомізованому контр-

ольованому дослідженні [25] дослідники випадковим чином розділили 30 здорових людей (віком 18–22 роки) на три групи: (1) група прийому магнію; (2) добавка Mg + тренувальна група те-кван-до; та (3) тренувальна група те-кван-до. Після 4-тижневого втручання результати показали, що добавки магнію покращили продуктивність фізичних вправ, виміряну тестом човникового бігу на 20 м, шляхом зменшення накопичення лактату, що узгоджувалося з результатами досліджень на тваринах [20, 21].

Одним з прямих показників виконання вправ є сила м'язів. Кілька перехресних опитувань і рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) [23, 26] повідомили про позитивний зв'язок між рівнями магнію в сироватці крові/добавками магнію та м'язовою силою. Виявлено [5], що концентрація магнію в сироватці позитивно пов'язана із силою захвату, силою гомілки, крутним моментом розгинання коліна та силою розгинання щиколотки у людей похилого віку після поправки на такі потенційні фактори, як вік, індекс маси тіла та рівні фізичної активності. Крім того, одне перехресне опитування, проведене серед чоловіків-спортсменів, показало позитивний зв'язок споживання магнію з максимальним ізометричним згинанням тулуба, обертанням, захопленням рук, продуктивністю стрибків та всіма показниками ізокінетичної сили [6]. Інше опитування продемонструвало, що зміна міжклітинної води (ICW) пов'язана зі зниженням сили у спортсменів. Цей зв'язок може бути змінений рівнями Mg, тобто Mg може покращити м'язову силу [7].

Рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) вважаються найкращим підходом для встановлення причинно-наслідкового зв'язку. Кілька РКД було проведено для вивчення зв'язку між добавками магнію та продуктивністю фізичних вправ [11, 26-28]. Однак висновки були суперечливими. Під час 7-тижневого силового тренінгу учасники були випад-

ковим чином розподілені на групи, які отримували добавки Mg або плацебо. Оцінка показала, що сила квадрицепсів була покращена в обох групах, тоді як приріст сили в групі, яка приймала добавки Mg, був більшим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$) [11]. Зокрема, крутний момент квадрицепса збільшився з $2,38 \pm 0,80$ до $3,07 \pm 0,92$ у групі, яка отримувала Mg, порівняно з $2,35 \pm 0,43$ до $2,58 \pm 0,43$ (ньютон-метр (Нм)/кг) у контрольній групі [11]. Інше дослідження було проведено на літніх жінках, які брали участь у 12-тижневій програмі вправ [28]. Наприкінці дослідження додавання магнію значно покращило швидкість ходи учасників (Mg: $\Delta = 0,21 \pm 0,27$ м/с порівняно з контролем: $0,14 \pm 0,003$ м/с, значення $p = 0,0006$) і час стояння на стільці (Mg : $\Delta = -1,21 \pm 1,86$ с порівняно з контролем: $-1,31 \pm 0,33$ с, значення $p < 0,0001$). Відзначено, що збільшення швидкості ходьби може мати великі наслідки для переваг фізичних вправ, оскільки це важливий показник для діагностики дегенеративної втрати сухої м'язової маси [28]. Однак, не спостерігалось жодної різниці в ізометричному крутному моменті розгинання коліна або силі рукоятки між експериментальною та контрольною групами [28]. Крім того, у двох інтервенційних дослідженнях досліджували, чи може добавка Mg впливати на фізіологічні показники та показники фізичних навантажень як для аеробних, так і для силових вправ [15, 23]. Після 14 днів прийому добавок Mg більш значне зниження артеріального тиску (АТ) спостерігалось в групі після фізичних вправ (8,9 мм рт. ст. для АТ у спокої та 13 мм рт. ст. для АТ після фізичних вправ) [15]. Крім того, дослідження показали, що короткострокова (один тиждень) добавка Mg (350 мг/день) може бути достатньою для покращення виконання вправ [23].

Проте ще в двох інших РКД не вдалося спостерігати жодного позитивного впливу добавок магнію на виконання вправ [25, 26]. В одному дослідженні серед жінок середнього віку

з надлишковою вагою після 8-тижневого спостереження не було виявлено суттєвої різниці в змінах рук і розгинання колін між групою Mg і контрольною групою [25]. Наприклад, у той час як люди в контрольній групі збільшили свою силу руки з $26,7 \pm 5,0$ до $27,8 \pm 4,7$ кг, учасники групи лікування Mg збільшили свою силу з $26,3 \pm 5,5$ до $27,8 \pm 4,5$ кг [25]. Інше дослідження вивчало вплив добавок Mg на марафонців [26]. Протягом 10-тижневого періоду дослідження (4 тижні до марафону та 6 тижнів після) додавання Mg не принесло жодної переваги для покращення марафонських показників користувачів. Крім того, дослідники не спостерігали жодної суттєвої різниці між двома групами в концентрації Mg, виміряної в крові чи м'язах [26]. Таким чином, вони прийшли до висновку, що незначне фізіологічне або фізичне покращення є вірогідним через зміну концентрації магнію в сироватці шляхом прийому добавок [26].

5.1.3 Можливий механізм

Під час тренування вуглеводи, жири та білки розщеплюються послідовно, щоб забезпечити енергією та підтримати рух м'язів. Основний механізм індукованого магнієм підвищення сили, можливо, пов'язаний з функцією Mg у синтезі білка та енергетичному обміні, сприяючи процесу скорочення та розслаблення м'язів [23]. Додаткове надходження магнію може знизити потребу м'язових клітин у кисні під час тренування, що призводить до оптимізації фізичних рухів [29].

Глюкоза є основним джерелом енергії, і потреба в глюкозі буде збільшуватися під час фізичних вправ [30]. Загалом глікоген швидко розщеплюється в м'язах для підтримки фізичних рухів і коли глікоген у м'язах виснажується, кров транспортуватиме глюкозу з печінки чи нирок до м'язів для безперервного забезпечення енергією. Глюкоза перетворю-

ється на піруват під час аеробних вправ і відновлюється в лактат під час анаеробних вправ. Накопичення лактату може спричинити втому м'язів і, таким чином, вплинути на виконання вправ.

Метаболізм глюкози та гліколіз є ключовими процесами для виробництва енергії під час фізичних вправ. Згідно з дослідженнями на тваринах, Mg може впливати на виконання вправ через метаболічний шлях глюкози [20]. Виробництво енергії залежить від рівня магнію в клітинах, оскільки Mg-АТФ безпосередньо використовується під час усіх фізичних навантажень. Процес порушується, коли надходження магнію недостатнє. Загалом Mg відіграє важливу роль у метаболізмі глюкози через (1) шляхи гомеостазу глюкози; (2) регулювання фосфорилування; і (3) діючи як кофактор для багатьох ключових ферментів, таких як піруватдегідрогеназа та креатинкіназа. Дослідження показали, що дієта з низьким вмістом Mg пов'язана з порушенням метаболізму глюкози, а споживання Mg обернено пов'язане з ризиком діабету 2 типу. У дослідженні, яке вивчало вплив добавок магнію на рівень глюкози та інсуліну у спортсменів у стані спокою або виснаження [31], дослідники виявили, що 4-тижневе вживання добавок магнію сприяло використанню глюкози як у сидячому, так і в активному режимі [31].

Мозок потребує більше глюкози як джерела енергії під час вправ для координації всіх функціональних рухів і управління фізіологічними коливаннями. Тим часом фізичні вправи індукують потік магнію з мозку в плазму. Оскільки Mg відіграє ключову роль у регулюванні церебральних рівнів глюкози та активності нейронів, зниження рівня Mg може призвести до зниження продуктивності фізичних вправ у результаті виснаження глюкози [20]. На тваринних моделях показано, що додавання Mg збільшує доступність глюкози в м'язах, крові та мозку та зменшує накопичення лакта-

ту в крові та м'язах, але не в мозку [32]. Оскільки лактат є метаболітом глюкози, існує гіпотеза, що лактат може діяти як альтернативне паливо в мозку у відповідь на посилений енергетичний метаболізм під час фізичних вправ [32]. Таким чином, лактат може функціонувати як паливо для нейронів, коли глюкози недостатньо [33]. Крім того, коли глікоген виснажується, лактат може регулювати шляхи глюконеогенезу, сприяючи використанню глюконеогенних субстратів [34].

5.1.4 Потенційні фактори та методологічні проблеми

Декілька досліджень втручання на людях не змогли виявити жодних ефектів магнію в програмах силових тренувань. Однак, це не обов'язково означає, що додавання Mg не впливає на ефективність фізичних вправ. По-перше, в літературі було висловлено припущення, що коливання рівня магнію в крові тісно пов'язані з різними видами фізичних вправ. У той час, як короткочасні фізичні вправи зазвичай підвищують концентрацію магнію в крові, тривалі напружені фізичні вправи можуть знизити рівень магнію в крові, оскільки інтенсивні фізичні вправи, такі як марафони та триатлони, можуть спричинити більшу втрату магнію з усіх відділів тіла (еритроцити, кров тощо). Разом вони можуть принаймні частково пояснити нульовий ефект, який дослідники спостерігали серед марафонців, які приймали добавки Mg. По-друге, можливо, що дозовані добавки не були потужними індукторами будь-якого помітного покращення виконання вправ. Наприклад, у групі марафонців, яким щоденно вводили 126 мг елементарного Mg, не спостерігалось покращення функції м'язів у групі марафонців, а також не спостерігалось значного збільшення м'язової сили при щоденному прийомі 250 мг Mg у жінок середнього віку з надмірною вагою. Є припущення, що вибрана доза може бути недостатньою [26, 27].

Слід зазначити, що вплив фонового рівня магнію в організмі людини на продуктивність фізичних вправ невідомий. Деякі дослідження свідчать про те, що ефективність фізичних вправ може покращитися, лише якщо вихідний рівень Mg у людини низький [2]. Однак одне дослідження перевірило цю гіпотезу та виявило, що базова концентрація магнію в сироватці крові не була критичним фактором у визначенні ефективності фізичних вправ у відповідь на прийом добавок магнію [26]. В іншому дослідженні були виключені особи з гіпомагніємією, але виявлено значний зв'язок між рівнем магнію в сироватці крові та м'язовою силою [5]. Таким чином, майбутні дослідження у фізично активних осіб повинні також включати попередню оцінку статусу магнію та враховувати базові рівні магнію під час дослідження зв'язку між добавками магнію та ефективністю фізичних вправ.

Крім того, необхідно розглянути кілька інших питань. По-перше, вибрані добавки магнію та дозування є неслідовними в різних дослідженнях на людях. У той час як три РКД використовували оксид Mg, два інші використовували цитрат Mg і гідрохлорид Mg-L-аспартату відповідно. Відповідна доза Mg коливалася від 122,6 мг/день до 8 мг/кг маси тіла/день. Таким чином, відсутність стандартної дози для добавок Mg може частково пояснити суперечливі результати досліджень на людях. По-друге, усі РКД проводились у спеціальних популяціях із невеликим розміром вибірки. За винятком одного дослідження за участю людей похилого віку, яке включало понад 100 учасників, більшість досліджень мали розмір вибірки від 13 до 69. По-третє, більшість досліджень, які використовували програму тренувань, включали лише дві групи: лише фізичні вправи та фізичні вправи плюс Mg. Факторний план 2×2 , що включає чотири групи: (1) група, у якій немає ні фізичних вправ, ні добавок Mg; (2) група

лише вправ; (3) група лише добавок Mg; і (4) рекомендована група з обома, щоб можна було вивчити основні ефекти фізичних вправ і добавок Mg, а також їх взаємодію. Як видно з попередніх досліджень, маючи лише дві групи, не можна виключити можливість того, що програма тренувань конкурує з ефектом добавок Mg на м'язову силу, і тому оцінка ефекту Mg може бути необ'єктивною.

5.1.5 Підсумок і майбутні перспективи

Результативність фізичних вправ може бути скомпрометована через дефіцит рівня Mg. Результати досліджень на тваринах свідчать про те, що додавання магнію може підвищити ефективність енергетичного метаболізму. Дослідження на людях показали, що додавання магнію може покращити параметри продуктивності як під час аеробних, так і анаеробних вправ. Однак, для встановлення причинно-наслідкового зв'язку необхідні більш ретельні широкомасштабні дослідження різних категорій спортсменів [35].

Література

1. Bohl C.H., Volpe S.L. Magnesium and exercise. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2002. V. 42. P. 533–563.
2. Nielsen F.H., Lukaski H.C. Update on the relationship between magnesium and exercise. *Magnes. Res.* 2006. V. 19. P. 180–189.
3. Lukaski H.C. Magnesium, zinc, and chromium nutrition and athletic performance. *Can. J. Appl. Physiol.* 2001. V. 26. S13–S22.
4. Magnesium for skeletal muscle cramps. S.R. Garrison et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. doi: 10.1002/14651858.CD009402.pub2.

5. Magnesium and muscle performance in older persons: the InCHIANTI study. L.J. Dominguez et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. V. 84. P. 419–426.

6. Magnesium intake is associated with strength performance in elite basketball, handball and volleyball players. D.A. Santos et al. *Magnes. Res.* 2011. V. 24. P. 215–219.

7. Magnesium and strength in elite judo athletes according to intracellular water changes. C.N. Matias et al. *Magnes. Res.* 2010. V. 23. P. 138–141.

8. Magnesium sulfate enhances exercise performance and manipulates dynamic changes in peripheral glucose utilization. S.M. Cheng et al. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2010. V. 108. P. 363–369.

9. Magnesium-Fact Sheet for Health Professionals. [(accessed on 18 August 2017)]; Available online: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/>

10. Volpe S.L. Magnesium and the Athlete. *Curr. Sport Med. Rep.* 2015. V. 14. P. 279–283.

11. Brilla L.R., Haley T.F. Effect of Magnesium Supplementation on Strength Training in Humans. *J. Am. Coll. Nutr.* 1992. V. 11. P. 326–329.

12. Lukaski H.C. Vitamin and mineral status: effects on physical performance. *Nutrition.* 2004. V. 20. P. 632–644.

13. The effects of magnesium supplementation on exercise performance. E.W. Finstad et al. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001. V. 33. P. 493–498.

14. Magnesium Enhances Exercise Performance via Increasing Glucose Availability in the Blood, Muscle, and Brain during Exercise. H.Y. Chen et al. *PLoS ONE.* 2014. V. 9. e85486.

15. Kass L.S., Skinner P., Poeira F. A pilot study on the effects of magnesium supplementation with high and low habitual dietary magnesium intake on resting and recovery from aerobic

and resistance exercise and systolic blood pressure. *J. Sports Sci. Med.* 2013. V. 12. P. 144–150.

16. Magnesium status and the physical performance of volleyball players: effects of magnesium supplementation. L. Setaro et al. *J. Sport Sci.* 2014. V.32. P. 438–445.

17. Can Magnesium Enhance Exercise Performance? Y. Zhang et al. *Nutrients.* 2017. V. 9(9). 946.

18. Lactate and glucose interactions during rest and exercise in men: effect of exogenous lactate infusion. B.F. Miller et al. *J. Physiol.* 2002. V. 544. P. 963–975.

19. Effects of magnesium sulfate on dynamic changes of brain glucose and its metabolites during a short-term forced swimming in gerbils. S.M. Cheng et al. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2007. V. 99. P. 695–699.

20. Chen I.J., Cheng S.M. Effects of magnesium sulfate on dynamic changes in blood glucose levels and glucose transporter-3 expression in the Striatum during short-term forced swimming in Gerbils. *Int. J. Sport Exerc. Sci.* 2010. V. 1. P. 19–26.

21. Wang M.L., Chen Y.J., Cheng F.C. Nigari (deep seawater concentrate) enhances the treadmill exercise performance of gerbils. *Biol. Sport.* 2014. V. 31. P. 69–72.

22. Ahlborg G., Wahren J. Brain substrate utilization during prolonged exercise. *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* 1972. V. 29. P. 397–402.

23. Kass L.S., Poeira F. The effect of acute vs chronic magnesium supplementation on exercise and recovery on resistance exercise, blood pressure and total peripheral resistance on normotensive adults. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2015. V. 12. 19.

24. Peveler W.W., Palmer T.G. Effect of magnesium lactate dihydrate and calcium lactate monohydrate on 20-km cycling time trial performance. *J. Strength Cond. Res.* 2012. V. 26. P. 1149–1153.

25. Cinar V., Nizamlioglu M., Mogulkoc R. The effect of magnesium supplementation on lactate levels of sportsmen and sedanter. *Acta Physiol. Hung.* 2006. V. 93. P. 137–144.

26. Effect of oral magnesium supplementation on physical performance in healthy elderly women involved in a weekly exercise program: a randomized controlled trial. N. Veronese et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014. V. 100. P. 974–981.

27. Failure of magnesium supplementation to influence marathon running performance or recovery in magnesium-replete subjects. S. Terblanche et al. *Int. J. Sport Nutr.* 1992. V. 2. P. 154–164.

28. Moslehi N., Vafa M., Sarrafzadeh J., Rahimi-Foroushani A. Does magnesium supplementation improve body composition and muscle strength in middle-aged overweight women? A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Biol. Trace Elem. Res.* 2013. V. 153. P. 111–118.

29. Golf S.W., Bender S., Gruttner J. On the significance of magnesium in extreme physical stress. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1998. V. 12 (Suppl. S2). P. 197–202.

30. Kjaer M. Hepatic glucose production during exercise. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1998. V. 441. P. 117–127.

31. The effect of magnesium supplementation on glucose and insulin levels of tae-kwan-do sportsmen and sedentary subjects. V. Cinar et al. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2008. V. 21. P. 237–240.

32. Magnesium Enhances Exercise Performance via Increasing Glucose Availability in the Blood, Muscle, and Brain during Exercise. H.Y. Chen et al. *PLoS ONE.* 2014. V. 9. e85486.

33. Choi I.Y., Seaquist E.R., Gruetter R. Effect of hypoglycemia on brain glycogen metabolism in vivo. *J. Neurosci. Res.* 2003. V.72. P. 25–32.

34. Brooks G.A. Lactate shuttles in nature. *Biochem. Soc. Trans.* 2002. V. 30. P. 258–264.

35. Бабієнко В.В., Мокієнко А.В. Магній і фізичні вправи. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2023. № 3. С. 66-74.

5.2 Магній і вагітність

Магній модулює низку біохімічних реакцій, що відіграють роль у патогенезі різних захворювань. Нормалізація процесів синтезу оксиду азоту сприяє запобіганню розвитку дисфункції ендотелію і її наслідків — прееклампсії, плацентарної недостатності, передчасних пологів, а нормалізація процесів гліколізу сприяє профілактиці розвитку гестаційного цукрового діабету [1].

Незважаючи на те, що роль магнію під час вагітності вважається цілком доведеною, певна невизначеність все ж таки існує. Наприклад, у резолюції, прийнятій в кінці 2013 р. Міжнародною Експертною Радою з питань дефіциту магнію в акушерстві та гінекології, засвідчена актуальність проблеми і важливість корекції дефіциту магнію у вагітних і гінекологічних пацієнток, наведені критерії сучасних магнієвмісних препаратів і дані щодо достатньої доказової бази впливу магнію на перебіг та наслідки вагітності [1].

Разом із тим, автори мета-аналізу, які здійснили пошук у Реєстрі випробувань Кокранівської групи з питань вагітності та пологів (31 березня 2013 р.), приходять до висновку щодо відсутності високоякісних доказів того, що харчові добавки магнію під час вагітності є корисними [2].

Під час вагітності гіпомагніємія зумовлена необхідністю забезпечення повноцінного росту і розвитку плода, а також посиленням виділенням магнію нирками. Суттєву роль у розвитку гіпомагніємії відіграють блювання у ранні терміни вагітності і захворювання органів травлення. Гіпомагніємія часто супроводжується відносною гіпере-

строгенією, внаслідок якої посилюється продукція печінкою ангіотензину, підвищується рівень альдостерону і артеріального тиску, що спричинює розвиток ускладнень вагітності. Під час вагітності та лактації потреба у магнії підвищується на 20-30%.

Достатня забезпеченість організму матері цим важливим елементом створює основу для повноцінного виношування плода та народження здорової дитини. Хоча магній і визначається у високих концентраціях у порівнянні з іншими органами і тканинами, у мозку, матці, міокарді, м'язах, та найбільший його вміст — у плаценті. Плацента характеризується одним з найвищих рівнів вмісту магнію, вона синтезує більше 150 білків і гормонів, у тому числі 70% — магнієзалежних. Потреба організму вагітної у магнії нерідко перевищує його надходження, і ця обставина дозволяє розглядати вагітність як фізіологічну модель гіпомагніємії. Вагітність супроводжується прогресивним зниженням рівня магнію як у сироватці крові, так і в тканинах внаслідок посиленого його залучення у пластичні та енергетичні процеси і підвищенням ренальної екскреції майже на 25%. Такий «фізіологічний» дефіцит магнію під час вагітності за відсутності адекватної нутрієнтної дотації може підвищувати ризик порушення імплантації ембріона, ранніх і пізніх викиднів, кальцинозу плаценти (внаслідок порушення обміну кальцію в умовах дефіциту магнію), передчасних пологів, прееклампсії, затримки внутрішньоутробного росту плода, ембріональних набряків, вад розвитку плода, дискоординації пологової діяльності, народження дітей з низькою масою тіла, виникнення симфізіопатій і симфізиту.

До найбільш поширених проявів дефіциту магнію під час вагітності належать судоми литкових м'язів, тремор, пошмикування дрібних груп м'язів, підвищений тонус матки, артеріальна гіпертензія.

Наявність загальних проявів дефіциту магнію, які нерідко мають місце під час вагітності, підтверджує зниження еластичності суглобів і зв'язкового апарату, руйнування кісток, у тому числі остеомалаяція як наслідок порушення процесів депонування кальцію тощо. Іншими проявами дефіциту магнію у вагітних можуть бути: каменеутворення у жовчних шляхах і нирках; формування інсулінорезистентності; гіпертензія; гіперкоагуляція; порушення моторики травного тракту (проноси, закрепи); дифузний біль у животі, ларингоспазм.

Під час вагітності нормалізація вмісту магнію призводить до зниження тонуусу матки, вазодилатації, поліпшення кровотоку в судинах плаценти, зниження агрегації тромбоцитів, підвищення активності простагліклінів і зниження активності тромбоксанів А2. Магній підвищує стійкість тканин плода до гіпоксії, у тому числі під час пологів. Магній блокує кальцієві канали на мембранах клітин, що створює і підтримує в клітині потенціал спокою, необхідний для спазмолітичної дії, зниження підвищеного тонуусу матки. Магній також реалізує антитромботичний ефект за рахунок активації синтезу простаглікліну, стабілізації фібринолізу і пригнічення викиду катехоламінів з депо. В останні роки з'явилися нові дані про внутрішньоутробний нейропротекторний вплив сульфату магнію. Так, магній здатний зменшувати індуковані ішемією пошкодження клітин мозку плода. Клінічне дослідження «випадок-контроль» новонароджених з низькою масою тіла при народженні встановило значно меншу ймовірність розвитку дитячого церебрального паралічу на тлі застосування сульфату магнію. Потенційний нейропротекторний вплив включає антиоксидантну дію, зменшення продукції прозапальних цитокінів, стабілізацію мембран, збільшення мозкового кровотоку і запобігання значних коливань артеріального тиску. При цьому найбільш виражена протекторна дія спостерігається у гестаційному терміні 24-32 тижнів. Для

превентивного поповнення магнієвого дефіциту показано застосування магнію, якому притаманна багатофакторна дія на різні ланки патогенезу захворювань жіночої репродуктивної системи [1].

Існує багато важливих ускладнень під час вагітності (гестаційний цукровий діабет [GDM], артеріальна гіпертензія, спричинена вагітністю [HTN], судоми ніг і прееклампсія), і багато з них виникають під час першої вагітності. Існує багато діагностичних критеріїв, таких як шкала Апгар, вага при народженні, затримка внутрішньоутробного розвитку (IUGR) і передчасні пологи.

Дослідження дієтичного споживання під час вагітності незмінно демонструють, що багато жінок, особливо з неблагополучних сімей, мають споживання Mg нижче рекомендованих рівнів [3]

Незважаючи на наявність у зернових, зелених овочах і насінні, недостатнє споживання Mg є поширеним явищем, особливо в регіонах з низьким рівнем доходу. Підлітки та жінки більш схильні до дефіциту Mg [4] Рекомендоване добове споживання магнію для жінок складає 280 мг [5] із збільшенням під час вагітності [6]. Більшість Mg (99%) є внутрішньоклітинним, тому рівні сироватки мають низьку точність визначення дефіциту Mg [7]. Загальний та іонізований Mg^{++} обернено пов'язані з гестаційним віком під час вагітності [8] Дефіцит Mg під час вагітності асоціюється з вищим ризиком хронічної АГ, прееклампсії, плацентарної дисфункції та передчасних пологів [9].

Останні дані свідчать про те, що додавання магнію під час вагітності може мати інші перинатальні переваги. Прикладом є наступна робота [10]. Лікування розпочали після 22 тижнів вагітності у більшості жінок і продовжували в середньому приблизно 28 днів в обох групах. Ризик первинного наслідку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії був незначно нижчим у

групі Mg^{++} , але загальна частота подій була нижчою, ніж очікувалося, в обох групах. Цікаво, що ризик мертвонародження в третьому триместрі був нижчим у групі Mg.

У ретроспективному дослідженні повідомляється, що прийом добавок Mg під час вагітності пов'язаний зі зниженим ризиком затримки розвитку плода та прееклампсії [11].

Крім того, є багато доказів того, що прийом добавок магнію під час вагітності може призвести до запобігання деяким ускладненням вагітності та покращити багато показників здоров'я та результатів вагітності [12-17]. На іншу думку недостатньо високоякісних доказів, які показують, що добавки Mg під час вагітності є корисними [18].

Дослідження [19] мало на меті оцінити вплив споживання добавок Mg під час вагітності на її результати.

Вихідні характеристики багатоплідних вагітних жінок у трьох групах не мали суттєвої різниці в усіх змінних характеристиках досліджуваної популяції, за винятком анамнезу діабету, який значно відрізнявся між трьома групами ($P = 0,006$).

Для кожної групи розраховували різницю ваги на початку вагітності та ваги під час пологів. Потім для всіх категорій індексу маси тіла (ІМТ) у трьох групах розраховували надлишкову вагу. Не встановлено суттєвої різниці між трьома групами, хоча відсоток збільшення надлишкової ваги був різним у трьох групах.

Вивчено частоту наслідків вагітності між групами. Порівнювали частоту затримки внутрішньоутробного розвитку (IUGR), передчасних пологів, низької маси тіла при народженні (LBW), прееклампсії, гестаційного цукрового діабету (GDM), судом ніг, оцінки за шкалою Апгар, мертвонародження та передчасного розриву плодових оболонок за допомогою критерію χ^2 Пірсона між трьома групами. Низька оцінка за шкалою Апгар через 1 або 5 хвилин визначалася як

оцінка 7 або менше. Крім того, середню вагу новонародженого між групами оцінювали за допомогою одно-факторного дисперсійного аналізу. Встановлено, що у всіх результатах вагітності група С, яка отримувала шипучу таблетку магнію плюс мультимінеральну таблетку, показала кращий результат, ніж інші групи, і частота ускладнень вагітності, як зазначено вище, була меншою, ніж у двох інших групах, і продемонструвала значну різницю.

Дане дослідження показало профілактичний ефект перорального прийому таблеток магнію під час багатьох вагітностей із складнощами перебігу. Крім того, виявлено, що гіпомагніємія може бути фактором ризику для деяких вагітностей з ускладненнями.

Результати цього дослідження показали, що добавки магнію, які вводять матерям до пологів, призводять до зниження багатьох несприятливих наслідків вагітності. Багато досліджень вивчали терапевтичний або профілактичний ефект Mg на результати вагітності, і деякі з них підтвердили ці висновки. Виявлено, що вплив полівітамінів після зачаття на 5502 вагітних жінок був позитивним і підвищував фертильність [20]. Крім того, ці результати показали, що IUGR був значно знижений у групах перорального прийому добавок Mg порівняно з двома іншими групами. Встановлено, що прийом матір'ю пероральних добавок Mg знижує індукований вагітністю IUGR на 64% і пригнічує рівні цитокінів/хемокінів в окремих амніотичних рідинах і плацентах [21].

Сьогодні важливість Mg під час вагітності стала більш усвідомленою. Різноманітні дослідження зосереджені на впливі Mg на профілактику або лікування численних ускладнень вагітності або патологічних станів у період вагітності [18]. Mg відіграє важливу роль у гомеостазі, ферментній системі та стабільності кальцію в кістках [22]. У різних клінічних дослідженнях виявлено сприятливий вплив магнію на

зменшення преєклампсії ($P = 0,018$), зниження передчасних пологів ($P = 0,044$), а також низьку масу тіла ($P = 0,002$) [23, 24]. Також встановлено, що ефективність Mg під час вагітності є помітною і Mg запобігає багатьом негативним ефектам у вагітних жінок, а $MgSO_4$ ефективний при преєклампсії та еклампсії.

Ця оцінка [19] показала, що всі наслідки вагітності, такі як преєклампсія ($P = 0,018$), IUGR ($P < 0,001$), передчасні пологи ($P = 0,044$), LBW ($P = 0,002$), GDM ($P = 0,003$), судомініг ($P < 0,001$), шкала за шкалою Апгар (до 7) ($P = 0,006$), вага при народженні (безперервно) ($P = 0,002$) і шкала за шкалою Апгар (безперервно) ($P = 0,01$) були значно кращими в групі, яка отримувала Mg, ніж у контрольній групі та групі, де використовували мультимінеральні таблетки. Отримані дані кореспондуються із результатами обсерваційного дослідження, у якому виявлено, що в багатьох наслідках вагітності, таких як токсикоз вагітних, передчасні пологи, внутрішньоутробна затримка росту (IUGR) і судомініг вагітні жінки з гіпомagneмією мають частіші ускладнення, ніж нормальні групи [25]. Інше дослідження продемонструвало, що споживання Mg 513 жінками до кінця першого триместру вагітності (300 мг/день) було пов'язане з оптимальною вагою, довжиною та окружністю голови при народженні [26]. Автори використовували таблетку 300 мг Mg для дослідної групи, яка отримувала Mg, так само, як і в роботі [26], хоча в інших дослідженнях використовували різні дози [27]. Крім того, для контрольної групи було б корисно вводити низькі дози Mg [27]. Автори [19] вважають, що має бути створений клінічний протокол стандартного методологічного використання magнію вагітними [28].

Магній є ключовим елементом для профілактики деяких захворювань та уникнення деяких небажаних станів під час всієї вагітності. Його можна використовувати під час споживання їжі вагітними жінками [29-31]. Крім того, Mg має

різні фізіологічні переваги. Численні дослідження оцінювали вплив добавок Mg на запобігання преєклампсії у вагітних жінок. У проведеному клінічному дослідженні було зроблено висновок, що додавання Mg запобігає підвищенню діастолічного артеріального тиску протягом останніх тижнів вагітності [32]. У подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні встановлено, що використання хлориду магнію до кінця вагітності позитивно впливає на зниження артеріального тиску під час вагітності та час пологів, а група пероральних добавок магнію мала нижчий рівень преєклампсії ($P = 0,018$ [33]. У дослідженні Доусона показано, що жінки з преєклампсією мали нижчий діапазон магнію порівняно з жінками без преєклампсії [12].

Дані оцінки [19] показали, що Mg сприятливо впливає на запобігання LBW ($P = 0,002$). Подібно до цих висновків, у подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні, яке проводилося на 985 вагітних жінках, використання аспартату магнію було корисним для запобігання передчасним пологам, а також передчасним пологам [34].

Таким чином, добавка Mg під час вагітності може зменшити ймовірність виникнення багатьох ускладнень вагітності. Використання правильної дози Mg відіграє вирішальну роль у лікуванні небажаних розладів вагітності, а також у запобіганні передчасної ваги, великої маси тіла та преєклампсії [35].

Література

1. Шурпак С.О. Соматичні та акушерські аспекти дефіциту магнію (Клінічна лекція). *Здоров'я жінки*. 2016. №8(114). С.10-16.
2. Makrides M., Crosby D. D., Shepherd E., Crowther C. A.. Magnesium supplementation in pregnancy Monitoring. *Cochrane*

Pregnancy and Childbirth Group. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. 2014(4). CD000937.

3. Luke B. Nutrition During Pregnancy: Part I, Weight Gain; Part II, Nutrient Supplements. *JAMA.* 1991. V. 265(2). P. 281–282.

4. King D.E., Mainous A.G., Geesey M.E., Woolson R.F. Dietary magnesium and C-reactive protein levels. *J. Am. Coll. Nutr.* 2005. V.24. P. 166–171.

5. Nordic nutrition recommendations 2004-integrating nutrition and physical activity. W. Becker et al. *Scand. J. Nutr.* 2004. V. 48. P. 178–187.

6. Young V.R. Dietary Reference Intakes: For Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington (DC): National Academies Press; 1997.

7. Association between maternal serum ionized magnesium levels at delivery and neonatal intraventricular hemorrhage. R. Mittendorf et al. *J. Pediatr.* 2002. V.140. P. 540–546.

8. Course of maternal serum magnesium levels in low-risk gestations and in preterm labor and delivery. G.M. Arıkan et al. *Fetal Diagn Ther.* 1999. V. 14. P. 332–336.

9. Wynn A., Wynn M. Magnesium and other nutrient deficiencies as possible causes of hypertension and low birthweight. *Nutr. Health.* 1988. V. 6. P. 69–88.

10. Harrison V., Fawcus S., Jordaan E. Magnesium supplementation and perinatal hypoxia: Outcome of a parallel group randomised trial in pregnancy. *BJOG.* 2007. V. 114. P. 994–1002.

11. Conradt A, Weidinger H, Algayer H. On the role of magnesium in fetal hypotrophy, pregnancy induced hypertension, and pre-eclampsia. *Magnes. Bull.* 1984. V.6. P. 68–76.

12. Dawson E.B., Evans D.R., Kelly R., Van Hook J.W. Blood cell lead, calcium, and magnesium levels associated with pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Biol Trace Elem Res.* 2000. V.74. P.107–116.

13. Randomized controlled study comparing effect of magnesium sulfate with placebo on fetal umbilical artery and middle cerebral artery blood flow in mild preeclampsia at 34 weeks gestational age. S. Dasgupta et al. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2012. V. 38. P. 763–771.

14. Crowther C.A., Brown J., McKinlay C.J., Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. V. 4. CD001060.

15. Effects of magnesium sulfate on lipid peroxidation and blood pressure regulators in preeclampsia. A.C. Ariza et al. *Clin. Biochem.* 2005. V. 38. P. 128–133.

16. The BRAzil MAGnesium (BRAMAG) trial: A randomized clinical trial of oral magnesium supplementation in pregnancy for the prevention of preterm birth and perinatal and maternal morbidity. J.G. Alves et al. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014. V. 14. 222.

17. Abdul M.A., Nasir U.I., Khan N., Yusuf M.D. Low-dose magnesium sulphate in the control of eclamptic fits: A randomized controlled trial. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013. V. 287. P. 43–46.

18. Spatling L.U., Spatling G.A. Magnesium supplementation in pregnancy. A double-blind study. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1988. V. 95(2). P.120–125.

19. Zarean E., Tarjan A. Effect of Magnesium Supplement on Pregnancy Outcomes: A Randomized Control Trial. *Adv. Biomed. Res.* 2017. V. 6. 109.

20. Czeizel A.E., Dudás I., Météneki J. Pregnancy outcomes in a randomised controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. Final report. *Arch. Gynecol. Obstet.* 1994. V. 255. P. 131–139.

21. Maternal magnesium supplementation reduces intrauterine growth restriction and suppresses inflammation in a rat model. A. Roman et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013. V. 208. P. 383. e1–7.

22. de Baaij J.H., Hoenderop J.G., Bindels R.J. Magnesium in man: Implications for health and disease. *Physiol. Rev.* 2015. V.95. P. 1–46.

23. Duley L., Gülmezoglu A.M., Henderson-Smart D.J., Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010. V. 11. CD000025.

24. McDonald S.D., Lutsiv O., Dzaja N., Duley L. A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulfate for pre-eclampsia/eclampsia in real-world use. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2012. V. 118. P. 90–96.

25. Magnesium associated complications in pregnant women. K. Shaikh et al. *World Appl. Sci. J.* 2012. V. 17. P. 1074–1078.

26. Doyle W., Crawford M.A., Wynn A.H., Wynn S.W. Maternal magnesium intake and pregnancy outcome. *Magnes. Res.* 1989. V.2. P. 205–210.

27. Franz K.B. Magnesium intake during pregnancy. *Magnesium.* 1987. V.6. P. 18–27.

28. Nutrient intakes of pregnant women and their associated factors in eight cities of China: A cross-sectional study. F.L. Liu et al. *Chin. Med. J. (Engl).* 2015. V. 128. P. 1778–1786.

29. Schoenaker D.A., Soedamah-Muthu S.S., Mishra G.D. The association between dietary factors and gestational hypertension and pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Med.* 2014. V. 12. 157.

30. Sibai B.M., Villar M.A., Bray E. Magnesium supplementation during pregnancy: A double-blind randomized controlled clinical trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989. V. 161. P. 115–119.

31. Rylander R., Vormann J. Magnesium intervention studies-methodological aspects. *Magnes. Res.* 2015. V. 28. P. 75–78.

32. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: A randomised placebo control trial. M.

Bullarbo et al. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013. V. 288. P. 1269–1274.

33. Rudnicki M., Frölich A., Rasmussen W.F., McNair P. The effect of magnesium on maternal blood pressure in pregnancy-induced hypertension. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1991. V. 70. P. 445–50.

34. Zarcone R., Cardone G., Bellini P. Role of magnesium in pregnancy. *Panminerva Med.* 1994. V. 36. P. 168–170.

35. Бабієнко В.В., Мокієнко А.В., Остапчук К.В., Горошков О.В. Магній і вагітність. *Актуальні проблеми транспортної медицини.* 2023. №4. С. 152-159.

5.3 Магній як засіб профілактики захворювань

5.3.1 Магній і мігрень

Повідомляється, що магній є ефективним додатковим методом лікування мігрені [1]. Такі головні болі більш ніж ймовірно мають генетичну основу. Ці види розладів у вигляді головного болю стимулюють глибокі механізми в мозку, внаслідок чого звільняються продукти запалення в локаціях кровоносних судин і нервових волокон. Мігрень може виникати повсюдно на будь-який термін (від годин до днів). У багатьох хворих впродовж нападу втрачається нормальне функціонування. Частота нападів може коливатися від одного разу на рік до одного разу на тиждень з нудотою, яка є найзагальнішим симптомом. Причина мігреноподібних головних болей невідома [1]. Маускор [2] зауважив, що ефективність фармакологічної терапії мігрені наближається до наркотичної залежності хворих від лікарських засобів. В той же час, терапія магнієвими препаратами не має побічних ефектів і загалом мінімальна за вартістю [2].

Pringsheim із співавт. [3] провели рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження ефективності засобів лікування та профілактики мігрені. Вони зробили ранжування критеріїв статей у пошуковій базі U.S. Preventive Services Task Force. Автори рекомендують цитрат магнію як засіб профілактики мігрені.

В аналогічному клінічному випробуванні Tarighat Esfaniani із співавт. [4] оцінено вплив магнію на симптоми мігрені. Проаналізовано історії хвороб 133 пацієнтів із симптомами мігрені, яким призначено 1 з 4 засобів: 1) 500 мг/день окислу магнію, 2) 500 мг/день L-карнітіну, 3) 500 мг/день окислу магнію плюс 500 мг/день L-карнітіну, 4) контрольна група. Учасники знаходились на такій терапії 12 тижнів. Індикаторами мігрені служили частота нападів та інтенсивність головного болю. Встановлено зменшення симптомів мігрені в усіх групах, однак додаткове призначення магнію мало істотний ефект у всіх групах [26].

5.3.2 Магній і хвороба Альцгеймера.

Хвороба Альцгеймера — найпоширеніша причина деменції [5]. Це шоста провідна причина смерті в США — >79 000 смертей за рік [5]. Barbagallo і співавт. [6] досліджено баланс магнію у таких хворих. Обстежено 101 пацієнта літнього віку ($73,4 \pm 0,8$; 42 чоловіки, 59 жінок), у який визначили концентрації магнію у сироватці крові і іонізованого магнію у кореляції із певними показниками психомнестичного стану.

Встановлено, що концентрації іону магнію були значно нижчі у групі з хворобою Альцгеймера у порівнянні із контролем (літні люди того ж віку без хвороби) ($0,50 \pm 0,01$ мМ/л проти $0,53 \pm 0,01$ мМ/л; $P < 0,01$). Істотних відмінностей для концентрацій магнію у сироватці крові у порівнянні із контролем не виявлено.

Ozawa із співавт. [7] досліджено вплив дієти з високим вмістом калію, кальцію і магнію у скороченні ризику деменції у 1081 жителя Японії — чоловіків і жінок, 60 років і старше без ознак деменції. Впродовж 17 наступних років 303 учасники мали діагноз деменції, 98 — судинної деменції і 166 — хвороби Альцгеймера. Показано істотну зворотну асоціацію між калієм, кальцієм, магнієм і їх сукупності із деменцією. Ця ж асоціація не спостерігалася з хворобою Альцгеймеру. Автори не виявили причинно-наслідкової дії магнію або інших макроелементів, що пов'язано із особливостями даного дослідження у вигляді спостереження без врахування інших чинників.

5.3.3 Магній і інсульти

Як відомо, інсульт може призводити до паралічу із порушеннями мови і нормального ковтання, недоїдання або смерті. Це четверта лідируюча причина смерті у США — >128,000 смертей за рік [5]. Дана хвороба є результатом безконтрольної гіпертензії.

Larsson із співавт. [8] виконали мета-аналіз асоціації між магнієм і ризиком інсульту. Дослідники вибрали такі критерії: 1) проспективний дизайн; 2) вплив в залежності від прийому магнію; 3) головний результат – інсульт; 4) визначення 95% довірчого інтервалу (RRs із 95% Cis) для 3 кількісних категорій прийому магнію; 5) залежність результатів від віку і статі [8].

Із 163 журнальних статей автори докладно проаналізували 7 досліджень (опубліковані у 1998 – 2011 рр.), які відповідали цим критеріям. Вивчено 6477 випадків інсульту. Задіяно результати опитування 241378 учасників. Чотири з цих робіт проводилися в США, 2 — в Європі і 1 — на Тайвані. Середні рівні магнію склали 242 мг/день у чоловіків і жінок в США і 471 мг/день у фінських чоловіків [8].

У цих 7 проспективних дослідженнях ризик оцінювали із відповідності із віком, палінням і ВМІ (Body Mass Index=кг/м²). Найбільше дослідників контролювало фізичну активність (6 робіт), цукровий діабет (6 робіт), гіпертензію (6 робіт), споживання алкоголю (6 робіт) і деяких нутрієнтів (3 роботи).

Larsson із співавт. [8] встановили статистично істотні асоціації між магнієм і ризиком інсульту. Показано, що збільшення прийому магнію на 100 мг/день асоційовано із зниженням ризику інсульту (ішемічного, але не геморагічного) на 8%. Причинний зв'язок не встановлено, хоча значимість цього мета-аналізу полягала у строгому включенні обраних критеріїв у дизайн аналізованих досліджень.

5.3.4 Магній і гіпертензія

Магній є регулятором тиску крові [9]. Внутрішньоклітинний магній перешкоджає деполіаризації кальцію, яка призводить до спазму, що обумовлює судинну релаксацію і, отже, зменшення тиску крові [9].

Dickinson із співавт. [10] виконали мета-аналіз, в якому оцінили вплив добавок магнію при лікуванні гіпертензії. Автори користувались наступними критеріями: 1) рандомізоване контрольоване дослідження із порівнянням прийому магнію із звичайним лікуванням, плацебо або відсутністю лікування; 2) тривалість лікування складала 8 неділей; 3) учасникам програми повинно бути щонайменше 18 років, при цьому систолічний кров'яний тиск повинен складати 140 мм.рт.ст.; 4) фіксація систолічного та діастолічного тиску наприкінці лікування [10].

Дослідники знайшли 12 рандомізованих контрольованих випробувань, які відповідали цим критеріям, з повним об'ємом вибірки 545 учасників. Не встановлено будь-якого

істотного зменшення систолічного тиску між магнієм і контролем; діастолічний тиск, навпаки, суттєво зменшувався. Автори роблять висновок про некоректність і різномірність окремих випробувань та прагнення до переоцінки ефекти лікування. Вони висловлюють думку щодо необхідності більших за тривалістю і кращих за якістю рандомізованих методів щодо зменшення артеріального тиску, зокрема, і патології кардіоваскулярної системи, взагалі.

У мета-аналізі Kass і співавт. [11] оцінено вплив магнію на артеріальний тиск. Критеріями служили систолічним і діастолічний тиск. Із 141 статті автори виділили 22 випробування із 23 наборами даних і повним об'ємом вибірки 1173. Термін спостережень коливався від 3 до 24 неділь. В аналіз включено статті, які опубліковані до липня 2010 року. Дози магнію коливалися від 120 до 973 мг/день (середня 410 мг/день).

При комбінуванні даних отримано довірчі інтервали 0,32 для систолічного (95% CI; 0,23, 0,41) і 0,36 для діастолічного тиску (95% CI; 0,27, 0,44). Більший ефект був знайдений у перехресних дослідженнях: 0,51 для систолічного і 0,47 для діастолічного тиску [11]. Слід зазначити, що у медичній перехресне дослідження — це поздовжнє дослідження, в якому суб'єкти отримують послідовність різних методів лікування (або впливу). Хоча перехресні дослідження можуть бути спостереженнями, багато важливих перехресних досліджень є контрольованими експериментами. Перехресні конструкції є звичайними для експериментів у багатьох наукових дисциплінах, наприклад, у психології, фармацевтиці та медицині.

Загалом, Kass і співавт. [11] заключають, що вищі дози магнію призводили до більших знижень тиску. Комбінування усіх випробувань показало зменшення систолічного тиску на 3-4, діастолічного на 2-3 мм.рт.ст. Це підтверджує результати

іншого мета-аналізу [12], за яким магній викликає невелике, але клінічно істотне зниження в тиску крові.

Dickinson і співавт. [10] не встановили істотного впливу магнію на артеріальний тиск, можливо, тому, що Kass і співавт. [11] включили більшу кількість випробувань. Окрім того, критерії для цих мета-аналізів були відмінні, що вплинуло на різницю в результатах.

5.3.5 Серцево-судинна хвороба

Ця хронічна хвороба лідирує за причиною смерті — ~599,413 смертей за рік у США [5]. В експериментах на лабораторних тваринах встановлено протективний вплив магнію на розвиток атеросклерозу. Для людей, які споживають більше магнію, характерне більш міцне здоров'я. До речі, щоденний прийом магнію у 1900-х роках складав ~ 500 мг/день, тоді як у наші дні — ~ 175 мг/день. Це, вірогідно, результат збільшеного споживання обробленої їжі [12, 13].

Механізми потенціального позитивного впливу магнію на стан серцево-судинної системи полягає у наступному: оптимізація гомеостазу глюкози і інсуліну, метаболізму ліпідів; протигіпертонічна і антидисритмічна дія, антикоагулянтні та антиагрегантні властивості; зменшення спазму судин і/або збільшення ендотелій — залежної вазодилатації. Магній, можливо, знижує артеріальний тиск, оскільки є антагоністом кальцію, викликаючи вазорелаксацію [12-16].

5.3.6 Магній і цукровий діабет 2 типу

Магній відіграє істотну роль в обміні глюкози і метаболізмі інсуліну, головним чином через його дію на активність тірозінкінази. Магній також впливає на активність фосфори-

лаза — b — кінази, звільняючи глюкозо-1-фосфат із глікогену. Крім того, магній безпосередньо впливає на активність білкового транспортера глюкози 4(GLUT4), який регулює переміщення глюкози в клітину.

У дослідженні Guerrero-Romero і Rodriguez-Moran [17] проведено порівняння 192 індивідуумів із метаболічним синдромом з 384 здоровими контрольної групи, які відповідали їм за віком. Встановлено гіпомагнемію у 126 і 19 індивідуумів із і без метаболічного синдрому відповідно ($P < 0,00001$). З усіх метаболічних симптомів синдром гіпомагнемії був найбільш пов'язаний із дісліпідемією (OR: 2,8; 95% CI: 1,3, 2,9) і гіпертензією (OR: 1,9; 95% CI: 1,4, 2,8). Вивчення ролі магнію в розвитку цукрового діабету 2 типу, резистентності до інсуліну і серцево-судинних хвороб демонструє важливу роль магнію.

У 3-місячному рандомізованому подвійному сліпому контрольованому випробуванні Guerrero — Romero із співавт. [18] 60 учасників отримували 300 мг/день хлориду магнію або плацебо. Головним результатом був індекс резистентності до інсуліну (ІРІ) 3,0. Гіпомагнемію визначено як концентрацію магнію у сироватці крові на рівні 0,74 мМ/л (1,8 мг/мл). Дослідники встановили істотне підвищення концентрації магнію від початку до кінця втручання ($P < 0,0001$) без зміни в групі ($P = 0,063$) плацебо. Показано істотне поліпшення резистентності до інсуліну у дослідній групі від початку до кінця вивчення ($P < 0,0001$) без зміни в групі ($P = 0,087$) плацебо. ІРІ був $> 4,0$ на початку і $< 3,0$ у кінці вивчення [18].

Встановлено покращення резистентності до інсуліну у індивідуумів із підвищеною масою тіла, які знаходяться в групі ризику цукрового діабету 2 типу. Mooren із співавт. [19] досліджено вплив орального прийому магнію із нормальними рівнями магнію у сироватці крові у осіб, які мали резис-

тентність до інсуліну без наявності цукрового діабету 2 типу. 27 індивідів отримували аспартат магнію, 25 – представляли групу плацебо. Тривалість дослідження складала 6 місяців. У дослідній групі магній призводив до істотної оптимізації рівнів глюкози у крові і резистентності до інсуліну у порівнянні з групою плацебо.

Дослідники зробили наголос на важливості використання додаткового магнію для запобігання цукровому діабету 2 типу у тих осіб, які знаходяться в стані ризику, наприклад, при наявності резистентності до інсуліну [19].

Barbagallo із співавт. [20] встановили, що оральний прийом магнію поліпшує судинну функцію у літніх хворих цукровим діабетом 2 типу. Шістдесят учасників у віці $71,1 \pm 6,1$ рік (35 чоловіків, 25 жінок) отримували магній у дозі 368 мг/день, група плацебо складала 30 осіб. Стандартна терапія цукрового діабету і гіпертензії залишалися незмінними. Магній суттєво поліпшував тонус судин від 3,3 % до 8,4 %, судячи із результатів неінвазивного вимірювання рівнів розширення брахіальної артерії, без змін у контрольній групі. Це у свою чергу зменшувало артеріальний тиск.

Автори [21] роблять висновок щодо правомірності застосування магнію для поліпшення симптомів мігрені, хвороби Альцгеймера, інсульту, гіпертензії, серцево-судинних хвороб і цукрового діабету 2 типу. Хоча не усі дослідники повідомили про позитивні результати, слід визнати наявність тенденції щодо позитивного впливу магнію на стан здоров'я. Слід визнати необхідними проведення додаткових досліджень з більшими об'ємами вибірки та довшими термінами для остаточного вирішення питання щодо відповіді «доза-ефект» і кращого різновиду форми магнію для використання [22].

Література

1. World Health Organization. Headache disorders. Fact Sheet #277. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>, retrieved September 16, 2012.
2. Mauskop A. Nonmedication, alternative, and complementary treatments for migraine. *Continuum (Minneap. Minn.)*. 2012. V.18. P. 796-806.
3. Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. T. Pringsheim et al. *Can. J. Neurol. Sci.* 2012. V. 39 (2, Suppl 2). S.1-59.
4. The effects of magnesium, L-carnitine, and concurrent magnesium-L-carnitine supplementation in migraine prophylaxis. A. Tarighat Esfanjani et al. *Biol. Trace Elem. Res.* 2012. V.150. P. 42-48.
5. Centers for Disease Control and Prevention. FastStats. <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/lcod.htm/>, retrieved September 16, 2012.
6. Barbagallo M., Belvedere M., Di Bella G., Dominguez L.J. Altered ionized magnesium levels in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Magnes. Res.* 2011. V.24. P.115-121.
7. Self-reported dietary intake of potassium, calcium, and magnesium and risk of dementia in the Japanese: The Hisayama study. M. Ozawa et al. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012. V. 60. P. 1515-1520.
8. Larsson S.C., Orsini N., Wolk A. Dietary magnesium intake and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012. V.95. P.362-326.
9. Paolisso G, Barbagallo M. Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium. *Am. J. Hypertens.* 1997, V. 10. P.346-355.
10. Magnesium supplementation for the management of

essential hypertension in adults. H.O. Dickinson et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. (3). CD004640.

11. Kass L., Weekes J., Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012. V.66. P. 411-418.

12. Bo S., Pisu E. Role of dietary magnesium in cardiovascular disease prevention, insulin sensitivity and diabetes. *Curr. Opin. Lipidol.* 2008. V.19. P. 50-56.

13. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. J. Ma et al. *J. Clin. Epidemiol.* 1995. V.48. P. 927-940.

14. Dietary magnesium intake and risk of cardiovascular disease among women. Y. Song et al. *Am. J. Cardiol.* 2005. V. 96. P.1135-1141.

15. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases: a review. S. Chakraborti et al. *Mol. Cell Biochem.* 2002. V.238. P. 163-179.

16. Houston M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2011.V.13. P. 843-847.

17. Guerrero-Romero F., Rodriguez-Moran M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. *Acta Diabetol.* 2002. V.39. P. 209-213.

18. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects with insulin resistance. A double-blind placebo-controlled randomized trial. F. Guerrero-Romero et al. *Diabetes Metab.* 2004. V. 30. P. 253-258.

19. Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects — a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. F.C. Mooren et al. *Diabetes Obes. Metab.* 2011. V.13. P. 281-284.

20. Oral magnesium supplementation improves vascular function in elderly diabetic patients. M. Barbagallo et al. *Magnes Res.* 2010. V. 23. P.131-137.

21. Volpe S. L. Magnesium in Disease Prevention and Overall Health. *Adv. Nutr.* 2013. V. 4. P. 378S-383S. doi:10.3945/an.112.003483.

22. Бабієнко В. В., Мокієнко А. В., Левицька Н. А., Суворова Г. С. Магній як засіб профілактики захворювань (огляд літератури). *Актуальні проблеми транспортної медицини.* 2022. № 1(67). С. 113-121.

5.4 Магній і COVID-19

5.4.1 Дефіцит Mg як детермінанта виникнення, прогресування та тяжкості COVID-19

За останні 20 років три зоонозні епідемії – важкий гострий респіраторний синдром (Sars) у 2003 році, Близькосхідний респіраторний синдром (Mers) у 2012 році та, з грудня 2019 року, COVID-19 – були спровоковані β -коронавірусами (CoV) та спричинили високу летальність [1-3]. Відповідальним за COVID-19 є SARS-CoV-2, який має високий ступінь гомології з SarsCoV і MersCoV [4].

β -CoV належить до великої родини Coronaviridae, одноланцюгових РНК-вірусів. Приблизно 70% їх геному кодує реплікази/транскриптази, які є вирішальними для реплікації вірусу, тоді як решта 30% кодує структурні протеїни, включаючи spike (S), membrane (M), nucleocapside (N) і envelope (E). S-протеїни, відповідальні за короноподібну форму вірусів, відіграють вирішальну роль у патогенезі захворювань, оскільки вони залучають протеїни хазяїна для інфікування клітин. Протеїн S MersCoV зв'язується з дипептидилпептидазою 4 [5], S-протеїни SarsCoV і SARS-CoV-2 зв'язуються з

аналогічною спорідненістю з ангіотензинперетворювальним ферментом (ACE) 2 [3, 6], який знаходиться у перманентній експресії і досить поширений у легенях, серці, нирках і кровоносних судинах [7]. S-протеїни повинні бути праймовані протеазами хазяїна, серед яких трансмембранна протеаза-серин (TMPRSS)2 забезпечує проникнення вірусу в клітини [8]. Слід зазначити, що протеїн S SARS-CoV-2 також має потенційний сайт розщеплення для фурину [9], кальцій-залежної серинової ендопротеази, яка у великій кількості присутня в легенях. Цей сайт зв'язування фурину був описаний у високпатогенних вірусів і може посилити інтерналізацію SARS-CoV-2.

Після вдихання SARS-CoV-2 потрапляє в ніс і горло, де інфікує епітеліальні клітини, які досить багаті ACE2.

На початкових стадіях інфекції симптоми або відсутні, або є слабкі клінічні прояви, такі як сухий кашель, біль у горлі, легка лихоманка, порушення нюху та смаку, загальне нездужання. Якщо імунній системі не вдається контролювати інфекцію на ранніх стадіях, вірус досягає альвеол, вистелених клітинами, які експресують високий рівень ACE2, і розвивається інтерстиціальна пневмонія. Приблизно у 5% пацієнтів фатальна та фульмінантна гіперцитокінемія різко та швидко погіршує клінічний стан із появою гострого респіраторного дистресу, тромбоемболії та поліорганної недостатності [10-12] (рис. 5.1).

COVID-19 вважається респіраторною інфекцією з важливими системними ефектами, які суттєво впливають на імунну та серцево-судинну системи. Рання та прогностична лімфопенія виникає у понад 80% пацієнтів із більш значним зниженням CD4+, ніж CD8+ [13-15].

Встановлено ураження ендотеліальних клітин у різних судинних руслах у пацієнтів з COVID-19 [16]. SARS-CoV-2 може безпосередньо інфікувати ендотеліальні клітини за до-

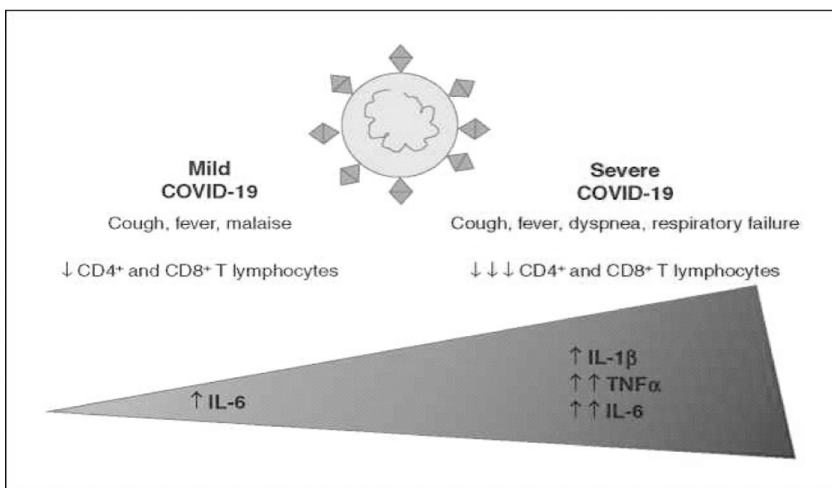


Рис. 5.1. Цитокиновий шторм внаслідок пароксизмальної активації запалення посилює та погіршує клінічну картину [цит. за 10-12].

помогою рецептора ACE2. Крім того, цитокиновий шторм, викликаний запальною відповіддю на вірус, порушує функцію ендотелію, таким чином збільшуючи проникність, індукуючи вазоконстрикцію та сприяючи тромбоутворенню [14]. Ці згубні явища в мікроциркуляторному руслі легенів сильно дисбалансиують співвідношення вентиляція/перфузія, що швидко призводить до гострої дихальної недостатності, тоді як в інших органах ендотеліальна дисфункція, пов'язана з SARS-CoV-2, викликає ішемію та органну недостатність. Дійсно, нещодавня стаття в JAMA повідомляє, що «COVID-19 — це системне захворювання, яке в основному пошкоджує ендотелій судин» [17].

Під час ознайомлення з клінічними проявами та патофізіологією COVID-19 стало зрозуміло, що деякі ознаки захворювання нагадують симптоми та ознаки, які описані при дефіциті магнію (Mg) [18]. Таким чином, можна припустити,

що дефіцит Mg, досить поширений у західному світі, оскільки значна частина населення не споживає достатню кількість Mg [19], може сприяти виникненню, прогресуванню та тяжкості COVID-19. На даний момент немає даних про гомеостаз магнію при COVID-19, що не дивно, оскільки магнезіємія рутинно не оцінюється в клінічній практиці. З іншого боку, слід підкреслити, що важкий дефіцит магнію з клінічними симптомами сьогодні зустрічається рідко. Швидше, має місце латентний субклінічний дефіцит магнію, який важко виявити за допомогою звичайної лабораторної оцінки вмісту магнію в сироватці крові. Тут є деякі міркування, які можуть бути корисними для складних дискусій і майбутніх досліджень (рис. 5.2).

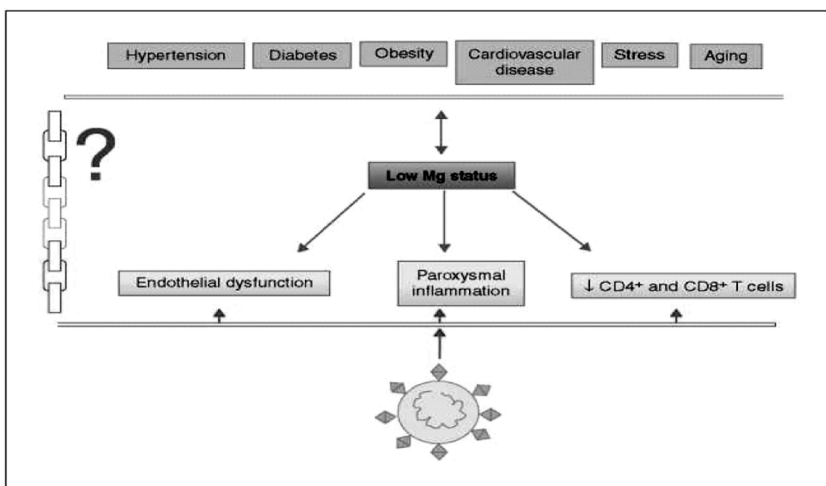


Рис 5.2. Потенційна роль низького рівня Mg у COVID-19 [цит. за 19].

1. Особи із супутніми захворюваннями, зокрема гіпертензією, серцево-судинними захворюваннями, діабетом та ожирінням, більш схильні до розвитку важкої форми COVID-19. Всі ці захворювання характеризуються гіпомагніємією, яка

може посилюватися деякими фармацевтичними препаратами (діуретиками, інгібіторами протонної помпи), при цьому додавання Mg має сприятливий ефект [20]. Латентний дефіцит Mg пов'язаний з хронічним запаленням низького ступеня. Дійсно, мета-аналіз і систематичні огляди вказують на те, що споживання Mg з їжею суттєво і обернено пов'язане з рівнями С-реактивного білка (СРБ) у сироватці [21]. Відповідно, додавання магнію знижує рівень СРБ в осіб із запаленням (рівень СРБ > 3 мг/дл) [22]. У недавньому дослідженні було показано, що додавання магнію зменшує тяжкість захворювання та прискорює одужання при експериментальному коліті мишей [23].

2. COVID-19 є особливо важким і пов'язаним із високою смертністю серед людей похилого віку [24], які, як відомо, часто мають дефіцит Mg через недоїдання, супутні захворювання та поліфармацію.

3. Слід розглянути зв'язок між Mg і стресом. Немає сумніву, що пандемія SARS-CoV-2 викликала стрес не лише серед медичних працівників, але й у звичайних людей через замкнутість, страх та економічну невизначеність. Гормони стресу, тобто катехоламіни та кортикостероїди, викликають переміщення Mg з внутрішньоклітинного простору в позаклітинний, що може призвести до посиленого виведення Mg із сечею та подальшого зниження рівня Mg у сироватці крові, що, у свою чергу, збільшує вивільнення катехоламінів, адренкортикотропного гормону та кортизолу, таким чином створюючи порочне коло зниження стійкості до стресу та подальшого виснаження магнію [25, 26].

4. Mg відіграє роль у формуванні вродженої та адаптивної імунної системи [18]. Низький рівень магнію активує запалення шляхом сенсibiliзації контрольних клітин до шкідливого агента, інгібування фагоцитозу та управління судинними і клітинними процесами [27]. У моделях *in vivo*

зниження магніємії призводить до класичної запальної відповіді, що характеризується гіперемією, набряком і значним підвищенням плазмових рівнів ІЛ-6 і білків гострої фази [27]. Надано докази того, що концентрація Mg у гостро запалених тканинах знижується через активацію осі ІЛ-33/ST2 [28]. Виходячи з цього, субклінічний дефіцит Mg посилює спричинене вірусом запалення, яке визначає локальне зниження Mg, таким чином сприяючи неконтрольованому вивільненню великої кількості прозапальних цитокінів. Остаточним результатом є початок цитокінового шторму, який може бути фатальним. Звертаючи увагу на адаптивну імунну систему, слід зазначити, що *in vitro* та *in vivo* проліферація та активація CD4+ і CD8+ Т-лімфоцитів значно знижуються в умовах дефіциту Mg [29]. Доведено, що CD8+ і, меншою мірою, CD4+ Т-клітини значно зменшуються в легенях мишей з дефіцитом Mg після вдихання вірусу грипу А, що призводить до загострення захворюваності [29]. Порушення CD8+ і CD4+, про які повідомляють при COVID-19, можуть бути частково підтверджені низьким статусом Mg.

5. Mg важливий для підтримки функції ендотелію і, отже, цілісності судин [30]. Дефіцит Mg індукує прозапальний фенотип, що означає посилене вивільнення хемокинів і цитокінів, а також підвищену тромбогенність. У відповідь на запальні стимули ендотелій вивільняє надвеликі мультимери фактора фон Віллебранда, які утворюють високоміцні зв'язки з тромбоцитами, таким чином сприяючи їх зв'язуванню зі стінкою артерій [30]. Паралельно дефіцит Mg сприяє агрегації тромбоцитів і вивільненню ними бета-тромбоглобуліну і тромбоксанів [31]. Крім того, низький рівень магнію також впливає на фібринолітичну активність ендотелію шляхом посилення інгібітора активатора плазміногену 1 типу та запобігання утворенню плазміну [30]. У сукупності ці результати підтверджують те, що системний або місцевий дефіцит маг-

нію провокує тромбоцитарно-залежний тромбоз. На даний момент неясно, чи змінює SARS-CoV-2 функцію ендотелію шляхом прямого їх інфікування та/або через запальну відповідь [16]. Однак очевидно, що незначний хронічний дефіцит магнію може створити сприятливе мікросередовище для вірусу, що сприяє розвитку тромбоемболії.

6. Mg також підтримує належну функцію легенів і знижує ризик гіперреактивності дихальних шляхів [32]. Це актуальне питання при інфекціях дихальних шляхів. Крім того, Mg зменшує вивільнення TGF β 1, тим самим запобігаючи відкладенню колагену та, як наслідок, фіброзу легень *in vivo* [33]. Фіброз є інвалідизуючим наслідком інтерстиціальних захворювань легень. У деяких пацієнтів, які одужали від COVID-19, може розвинути фіброз легень [34], тому Mg може бути корисним.

7. Якщо статус Mg впливає на сприйнятливість і реакцію на SARS-CoV-2, як показано вище, можна припустити, що споживання Mg може вплинути на спалах COVID-19. Це було б типовим завданням для широкомасштабного епідеміологічного дослідження з використанням метааналізу, яке, однак, можна було б краще виконати, коли глобальний спалах COVID-19 буде майже зупинено, а точних даних про глобальні смерті та підтверджені випадки інфікування буде більше. Авторами [35] сформовано робочу гіпотезу на основі своєрідного попереднього дослідження із використанням поточних офіційних даних про спалах COVID-19 і доступних даних в літературі щодо споживання Mg. Розумний підхід, який часто використовують для оцінки споживання Mg населенням США, полягає в тому, щоб звернутися до карти жорсткості води США [36], використовуючи загальну звичку жителів США пити воду з-під крана. Цей підхід із використанням показника жорсткості води для дослідження можливого зв'язку між магнієм і деякими захворюваннями використовувався в

кількох дослідженнях, про які йдеться в літературі, зокрема для встановлення співвідношення між рівнем магнію, який є вищим у жорсткій воді, та ризиком серцево-судинних захворювань [37]. Грунтуючись на цьому підході, автори зосередилися на штаті Колорадо, оскільки він є ізольованою територією з низькою середньою жорсткістю води (і, отже, вказує на нижче споживання Mg (90 — 180 мг) на великій території з жорсткою водою (> 180 мг) [37]. Таким чином, коефіцієнт порівняння спалаху COVID-19 бере за модель штат Колорадо, порівнюючи його дані про спалах із сімома навколишніми штатами: Юта, Нью-Мексико, Канзас, Оклахома, Арізона, Вайомінг, Небраска. Дані про спалахи були взяті з <https://www.vox.com/2020/3/26/21193848/coronavirus-us-cases-deaths-tests-by-state> за дві різні дати. У Колорадо зареєстровано набагато більше смертей і підтверджених випадків інфікування, ніж у всіх навколишніх штатах. Цей аналіз лише натяковий і не претендує на повноту, оскільки не враховували інші важливі фактори, такі як мобільність населення в період, що розглядається, і багато інших змінних, які могли вплинути на спалах. Тут потрібен ретельний мета-аналіз, який можна було б провести на термінальній фазі спалаху COVID-19.

Заключення.

Існують загальні ознаки дефіциту магнію та COVID-19, які свідчать про доцільність вимірювання магніємії в усіх пацієнтів на різних стадіях захворювання та, у разі дефіциту, доповнення катіону. Правильний рівень магнію в сироватці також може бути ефективним і недорогим профілактичним засобом проти вірусу. Нарешті, добавки Mg можуть виявитися дуже корисними в мінімізації стресу, спричиненого пандемією, а також посттравматичним стресовим розладом, від якого страждатимуть ті, хто пережив COVID-19, медичні працівники та звичайні люди, яким доведеться зіткнутися з важливими змінами у своїх звичках і житті.

Зайве говорити, що потрібні більш базові, трансляційні та клінічні дослідження, щоб підкріпити потенційний зв'язок між статусом магнію та COVID-19 [35, 38].

5.4.2 Можливість використання добавок магнію для профілактики та лікування COVID-19

Досі не існує вакцин або схвалених препаратів для інактивації вірусу з метою профілактики та лікування COVID-19. Усі зусилля, спрямовані на розробку ліків та клінічні випробування вже схвалених препаратів, заслуговують на повагу та гідні. Після тривалих досліджень було продемонстровано відмінний ефект магнію в профілактиці та лікуванні різних захворювань. У цьому огляді [39] надано докази та нове уявлення про роль добавок магнію в підтримуючому лікуванні COVID-19. Автори вважають, що лікування препаратами магнію окремо або в комбінації з іншими фармакологічними засобами є перспективним і відкриває можливість ефективної стратегії боротьби з інфекцією SARS-CoV-2.

Послідовність гена SARS-CoV-2 має дуже високу схожість із коронавірусом важкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV), який спалахнув у 2003 році та коронавірусом респіраторного синдрому на Близькому Сході (MERS-CoV) у 2012 році. SARS-CoVs-2, раніше невідомий бета-коронавірус, є 7-м представником сімейства коронавірусів, який заражає людей [40]. Клінічні дані показують, що на додаток до респіраторного ураження відносно висока частка пацієнтів із COVID-19 має різні ступені ураження важливих органів і тканин, таких як печінка, нирки та серце [41-43]. Крім того, ARDS (acute respiratory distress syndrome) може супроводжуватися цитокиновим штормом, який посилює ураження багатьох органів і ускладнює лікування COVID-19 [44].

5.4.2.1 Дихальна система

У більшості пацієнтів із COVID-19 розвивається пневмонія, що супроводжується симптомами з боку дихальних шляхів, включаючи кашель, біль у горлі, виділення мокротиння, кровохаркання, закладеність носа та задишку [41-43, 45]. Пацієнти з COVID-19, які потрапили в реанімацію, мають більш важкі респіраторні симптоми. Серед 1300 пацієнтів 1287 (99%) потребують підтримки дихання, а значна частина пацієнтів потребує позитивного тиску в кінці видиху. Але все ще спостерігається високий рівень смертності у відділеннях інтенсивної терапії – 26% [46]. Особи похилого віку та люди з основними захворюваннями сприйнятливі до інфекції та схильні до серйозних наслідків навіть до смерті, яка може бути пов'язана з ARDS. ARDS може спричинити запальну реакцію та цитокіновий шторм після значного вивільнення прозапальних цитокінів IFN- γ , TNF- α , інтерлейкіну та хемокінів, які збільшують пошкодження органів і прискорюють погіршення стану пацієнтів. Сульфат магнію як антагоніст кальцію зазвичай використовується для пригнічення скорочення гладкої мускулатури бронхів і сприяння бронходилатації. Він також зменшує запальну реакцію та окислювальний стрес, а також покращує запалення легень, можливо, шляхом пригнічення шляху IL-6, шляху NF- κ B та кальцієвих каналів L-типу. Тому сульфат магнію має хорошу перспективу застосування для контролю легеневих симптомів (рис. 5.3).

5.4.2.2 Профілактика синдромів репродуктивної системи

У міру поширення епідемії зростає також кількість інфікованих вагітних жінок. Коронавірусна інфекція людини є важливою причиною смертності вагітних жінок [47]. Епідемії SARS-CoV і MERS-CoV є особливо серйозними:

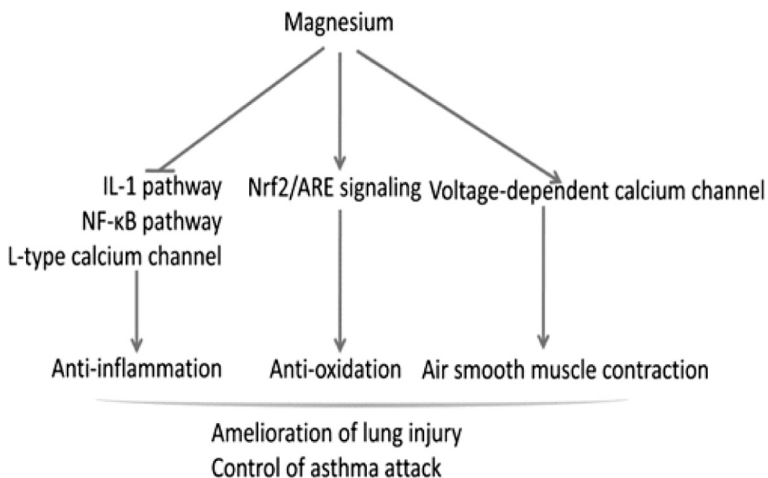


Рис. 5.3 Резюме можливих механізмів, за допомогою яких добавки магнію зменшують запалення, окислювальний стрес і розслаблення гладкої мускулатури бронхів.

приблизно третина інфікованих вагітних жінок помирає [48]. Згідно з повідомленими результатами лікування вагітних жінок і новонароджених [49] немає достатньо точних доказів, щоб виключити трансплацентарну передачу вірусу.

Вагітні жінки є групами високого ризику під час спалаху COVID-19. Це схильність до дистресу плода, передчасних пологів, респіраторного дистресу і тромбоцитопенії. Вагітні жінки мають підвищений ризик розвитку більш серйозних клінічних симптомів і ускладнень, особливо в дихальній системі, через високе споживання кисню. На жаль, на нинішньому етапі мало досвіду щодо інфекцій SARS-Cov-2. Багато ліків заборонено під час вагітності відповідно до категорії препаратів для вагітності Управління з контролю за продуктами й ліками (FDA). Широко використовувані противірусні препарати ганцикловір, ламівудин і сполука

лопінавір/ритонавір належать до категорії С згідно з класифікацією ризику FDA, що значною мірою обмежує використання, а також ускладнює лікування вагітних жінок. Але сульфат магнію відноситься до категорії В, є безпечним і не тератогенним. Сульфат магнію є широко використовуваним препаратом в акушерстві для ефективної профілактики та контролю передчасних пологів, гестаційної гіпертензії, прееклампсії та еклампсії з невеликою кількістю побічних ефектів. Крім того, сульфат магнію використовується для нейропротекції плода під час передчасних пологів, його прийом матір'ю до передбачуваних передчасних пологів зменшує церебральний параліч у тих, хто вижив, можливо, завдяки протизапальній дії. З огляду на сприятливий вплив сульфату магнію на гіпертензію, спричинену вагітністю, прееклампсією та еклампсією, настійно рекомендовано сульфат магнію щодо нейропротекції плода як вчасний вибір для вагітних жінок, інфікованих SARS-CoV-2.

5.4.2.3 Контроль серцево-судинних симптомів

Ішемічна хвороба серця та гіпертонія є поширеними супутніми розладами у пацієнтів з COVID-19. У Китаї загалом із 1099 пацієнтів із COVID-19 27 (2,5%) мали ішемічну хворобу серця, а 164 (14,9%) – гіпертонію [41]. В Італії з 1591 пацієнта з COVID-19, госпіталізованого до відділення інтенсивної терапії, кількість пацієнтів із гіпертонією чи серцево-судинними захворюваннями становила 509 (49%) і 223 (23%) відповідно [46]. Звіт про 72 314 випадків із Китаю показує, що рівень смертності підвищений серед тих, хто має супутні захворювання – 10,5% від серцево-судинних захворювань, 6,0% від гіпертонії, порівняно із загальним рівнем смертності 2,3%. Крім того, спалах COVID-19 призводить до серйозної дисфункції шлуночків, навіть без явних симптомів і ознак інтерстиціальної пневмонії. Магній

пригнічує скорочення гладких м'язів і знижує систолічний, діастолічний і середній артеріальний тиск [50], можливо, шляхом пригнічення вивільнення кальцію з саркоплазматичного ретикулуму, а також сприяння відтоку іонів кальцію через активацію калієвого каналу або підвищення рівня NO, отриманого з ендотелію, і блокування кальцієвих каналів N-типу для пригнічення вивільнення норадреналіну (рис. 5.4; 5.5).

Терапія добавками магнію може знизити артеріальний тиск, зменшити ризик фібриляції передсердь, полегшити субклінічний атеросклероз і запобігти іншим різноманітним серцево-судинним захворюванням.

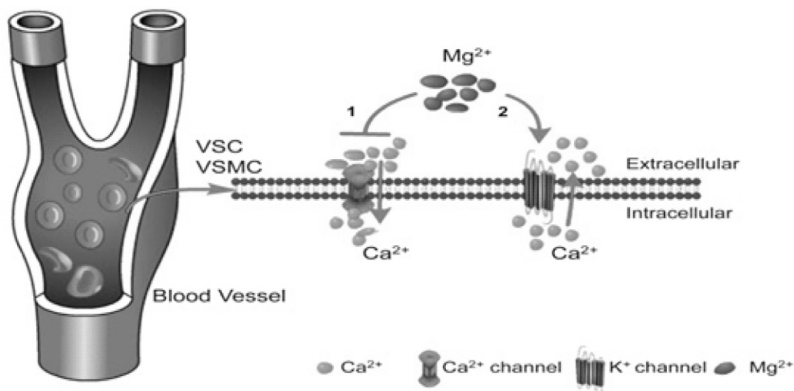


Рис. 5.4. Механізм дії сульфату магнію в розслабленні кровеносних судин і зниженні артеріального тиску: магній вважається фізіологічним блокатором кальцію. Магній активує калієві канали, індукує гіперполяризацію мембран і сприяє відтоку іонів кальцію, ініціюючи розслаблення гладком'язових клітин.

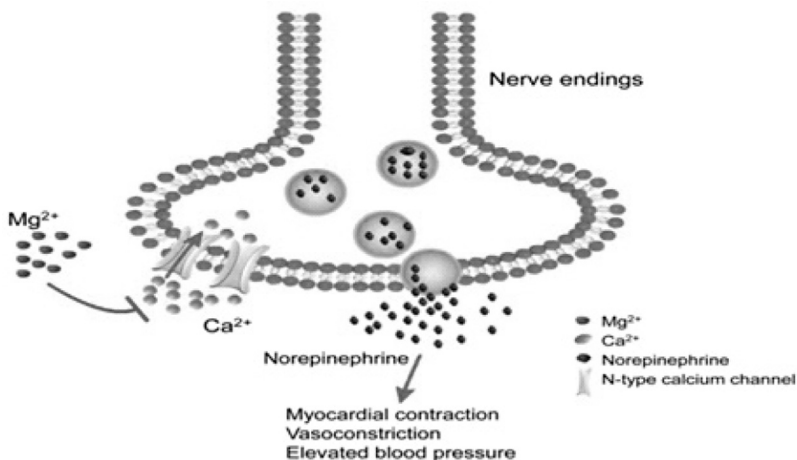


Рис. 5.5. Магній пригнічує вивільнення норадреналіну в постсимпатичних нейронах і адренергічних нервових закінченнях: Mg²⁺ блокує переважно Ca²⁺-канали N-типу в нервових закінченнях, а потім пригнічує вивільнення норадреналіну, що призводить до зниження артеріального тиску незалежно від його прямої вазодилатуючої дії.

Ці результати вказують на те, що, контролюючи респіраторні проблеми, магній також контролює серцево-судинні симптоми у великої кількості пацієнтів із серцевими ускладненнями або супутніми захворюваннями.

5.4.2.4 Поліпшення інших супутніх розладів

Супутніми розладами у пацієнтів з COVID-19 є, в основному, захворювання нервової системи, серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання, захворювання нирок, діабет і рак. Гіпертонія та цукровий діабет є найпоширенішими захворюваннями у пацієнтів з COVID-19 [51]. Слід зазначити, що рівень смертності підвищується серед пацієнтів із COVID-19 із наявними супутніми захворюваннями, такими як гостре ураження нирок, діабет, гіпертонія та рак [52]. Із 701 пацієнта з COVID-19 43,9% пацієнтів із протеїнурією,

26,7% пацієнтів із гематурією та 5,1% пацієнтів із гострим ураженням нирок мали значно вищий ризик смерті в лікарні [53]. Вважається, що діабет є фактором ризику смертності у пацієнтів, інфікованих SARS та MERS-CoV [54]. Пацієнти з діабетом мають підвищений ризик розвитку інфекції SARS-CoV-2. Рівень смертності хворих на діабет COVID-19 становить 7,3%, що значно перевищує загальний рівень смертності в 2,3%. Дефіцит магнію виявляється у пацієнтів із хронічними захворюваннями, включаючи захворювання нирок та діабет. Таким чином, дефіцит магнію може бути однією з причин подальшого погіршення стану хворого на COVID-19. Добавки магнію відіграють корисну роль у покращенні гострого ураження нирок, контролю рівня глюкози в крові у пацієнтів з діабетом [55]. Тому, рекомендується контролювати рівень магнію в сироватці крові у пацієнтів з COVID-19 з іншими супутніми захворюваннями. Пацієнтам з COVID-19 слід своєчасно призначати добавки магнію, щоб запобігти погіршенню стану та забезпечити сприятливий прогноз для пацієнтів.

5.4.2.5 Дилема в лікуванні

Препарати, рекомендовані для терапії COVID-19, це в основному противірусні препарати, такі як лопінавір/ритонавір, рибавірин і хлорохіну фосфат, але жодних конкретних противірусних препаратів не було схвалено для лікування COVID-2019 через відсутність певних клінічних доказів [56]. Ремдесивір як противірусний препарат може включатися в ланцюг вірусної РНК для інгібування РНК-полімерази та зупинки реплікації вірусу. Нещодавно пацієнт із COVID-19 у Сполучених Штатах одужав після внутрішньовенної ін'єкції ремдесивіру. Ремдесивір не потребує додаткових доказів, щоб підтвердити безпеку та ефективність. Лікування лопінавір-ритонавіром (400 і 100 мг відповідно) у 99 пацієн-

тів з COVID-19 не продемонструвало значної різниці в часі до клінічного поліпшення порівняно зі стандартним лікуванням, яке включало додатковий кисень, неінвазивну та інвазивну вентиляцію легень, замісну ниркову терапію, антибіотики, вазопресорну підтримку або екстракорпоральну мембранну оксигенацію за необхідності. У процесі лікування лопінавір і ритонавір використовуються для лікування COVID-19, оскільки мають інгібіторну активність проти SARS-CoV і MERS-CoV *in vitro*. Однак ці противірусні препарати можуть спричинити пошкодження органів та інші шкідливі наслідки, такі як дисліпідемія, гепатотоксичність і підвищення рівня трансаміназ. Добавки магнію можуть знизити сироваткові рівні ALP, ALT, AST і GGT, полегшити фіброз печінки. Крім того, добавка магнію (глюконат магнію) посилює антиоксидантну ферментну активність, знижує в крові рівень загального холестерину, тригліцеридів, холестерину, ліпопротеїнів низької щільності, а також покращує дисліпідемію у щурів, які харчуються дієтою з високим вмістом жиру [57]. Таким чином, добавки магнію можуть зменшити гепатотоксичність і дисліпідемію, спричинені лопінавіром-ритонавіром. Ліки від малярії (хлорохін або гідроксихлорохін) також пропонуються для лікування COVID-19 [58]. Але насправді вони можуть завдати більше шкоди, ніж користі через свою кардіотоксичність та нейроміотоксичність. Добавки магнію можуть запобігти різним серцево-судинним захворюванням шляхом зниження артеріального тиску та пригнічення скорочення гладкої мускулатури, а також стабілізації серцевих ферментів і метаболічних шляхів. Крім того, магній може конкурентно зв'язуватися з рецепторами NMDA як нейропротекторний агент для зниження нейроміотоксичності хлорохіну. Ці спостереження вказують на те, що добавки магнію можуть послабити серцеву токсичність або нейроміотоксичність, спричинену хлорохіном.

У сукупності доступні клінічні дані щодо вищезазначених препаратів для лікування COVID-19 обмежені. Їхні різноманітні побічні ефекти не можна ігнорувати, що прискорить перехід від легкої хвороби до важкої та легко призведе до несприятливих клінічних результатів, таких як органна недостатність і смерть. Як зазначено вище, сульфат магнію може полегшити легеневі симптоми, захистити нервову систему, покращити серцево-судинну функцію, полегшити ураження печінки та нирок, а також контролювати рівень глюкози в крові шляхом інгібування запалення, окислювального стресу та скорочення гладкої мускулатури.

5.4.2.6 Безпека, клінічні рекомендації та очікувана ефективність добавок магнію для терапії COVID-19.

Як правило, магній є необхідним катіоном в організмі. Діапазон його концентрації в сироватці здорових дорослих становить приблизно 0,75–0,96 ммоль/л. Сульфат магнію є дешевим, безпечним і легкодоступним препаратом для лікування ряду захворювань, вікно безпеки якого досить велике. Проте його мегадозна терапія є спірною. Найпоширенішими симптомами надлишку магнію є нудота, блювота та діарея, інші включають гіпотензію, сплутаність свідомості, уповільнення частоти серцевих скорочень і дихання, кому, серцеву аритмію, дефіцит інших мінералів, а також смерть від зупинки серця. Першим попередженням про неминучу токсичність є втрата колінного сухожильного рефлексу, коли концентрація магнію становить від 3,5 до 5 ммоль/л. Параліч дихання виникає при концентраціях від 5 до 6,5 ммоль/л. Зміна серцевої провідності відбувається при рівні вище 7,5 ммоль/л, і можна очікувати зупинку серця, коли концентрація магнію перевищує 12,5 ммоль/л. Клінічно використання сульфату магнію є відносно зрілим. З іншого боку, хронічно низькі рівні магнію в сироватці пов'язані з метаболічним

синдромом, фасцикуляцією, діабетом і гіпертензією. Таким чином, за умови моніторингу артеріального тиску, колінно-го сухожилкового рефлексу магній можна використовувати як допоміжний препарат для лікування пацієнтів з COVID-19, у яких виникають побічні реакції або не спостерігається покращення стану після рекомендованого лікування.

Слід зазначити, що крім магнію, іони інших металів (натрій, калій, кальцій тощо) та аніони (фосфат, хлорид тощо) є основними конститутивними кофакторами та модуляторами нескінченних фізіологічних функцій. Сюди входять численні клітинні ферменти, іонні канали, транспорт, рухова функція, трансдукція сигналу, передача, активація, синтез тощо. Стандартний фізіологічний рівень концентрації кожного кофактора є важливим для підтримки нормального гомеостазу. Будь-який тривалий дисбаланс у позаклітинних, внутрішньоклітинних та/або сироваткових рівнях будь-якого з цих кофакторів через відсутність зовнішнього постачання, модулятора захворювання та/або спричинених ліками втрат або накопичення часто є шкідливим як для пов'язаних із захворюваннями, так і для нормальних здорових суб'єктів.

За патологічних станів часто виникає більше одного електролітного розладу. Зростаюча кількість епідеміологічних досліджень показала, що недостатній або надмірний рівень електроліту тісно пов'язаний з розвитком таких захворювань, як гіпертонія, діабет, хронічна хвороба нирок, ішемічна хвороба серця, інсульт тощо. Дефіцит магнію (рівень магнію в сироватці крові менше 0,5 ммоль/л) може призвести до багатьох симптомів, включаючи тремор, погану координацію, м'язові спазми, втрату апетиту, зміну особистості та ністагм [59]. Слід зазначити, що транспорт іонів магнію критично залежить від позаклітинної концентрації натрію. Висока внутрішньоклітинна концентрація натрію зазвичай пригнічує цей транспорт іонів. Насправді низький

вміст магнію (гіпомагніємія) часто пов'язаний з гіпокальціємією та гіпокаліємією [59]. У пацієнтів, які проходять перитонеальний діаліз, 29% пацієнтів із гіпокаліємією мають гіпомагніємією [60]. Терапія тіазидними діуретиками є першою лінією лікування гіпертензії, яка часто викликає гіпокаліємію, і у 40% пацієнтів супроводжується гіпомагніємією. А коли одночасно існує гіпомагніємія, зазвичай важко компенсувати гіпокаліємію. Показано, що 93% тяжкохворих та критично хворих на COVID-19 мають гіпокаліємію, яка може бути спричинена постійною втратою калію нирками, спричиненою деградацією ACE2, однак зміна концентрації магнію не відстежується. Таким чином, якщо виникає гіпокальціємія або гіпокаліємія, лікарі повинні бути напоготові щодо виникнення гіпомагніємії. Якщо виявлено дефіцит магнію, його слід доповнити відповідно до фактичної клінічної ситуації, щоб запобігти серйозним інцидентам. За оцінками авторів [39], у пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом COVID-19 більшість із них супроводжує гіпомагніємія.

Недавні дослідження показали, що рівень магнію в сироватці крові пацієнтів у критичному стані заслуговує на увагу [61-63]. Гіпомагніємія є поширеною у всіх госпіталізованих пацієнтів, особливо у важкохворих із супутніми електролітними порушеннями. У дослідженні клінічного лікування захворювання, викликаного вірусом Ебола, у Сполучених Штатах і Європі 90% пацієнтів мали гіпомагніємію до госпіталізації, і майже всі пацієнти отримували додаткову терапію електролітами. Клінічне випробування алогенних стовбурових клітин пульпи зуба людини для лікування пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 включало концентрацію магнію в показники тестів функції печінки та нирок. Крім того, у деяких дослідженнях зазначено, що мікроелементи, включаючи магній, вітаміни та інші поживні

речовини, відіграють важливу та додаткову роль у підтримці імунної системи та боротьбі з COVID-19 [64, 65].

Автори [39] надали клінічні рекомендації щодо методу введення добавок магнію. Відповідно до видання 2015–2020 рр. Дієтичних рекомендацій для американців, рекомендовано щоденний пероральний прийом магнію в дозі 310–320 мг або 400–420 мг для дорослих жінок або чоловіків із COVID-19 із легкими симптомами відповідно, особливо пацієнтам із слабким вмістом магнію, тобто ознаками дефіциту (діапазон концентрації магнію в сироватці крові від 0,5 до 0,75 ммоль/л). Для пацієнтів із COVID-19 із респіраторними симптомами, такими як легке утруднене дихання, припускається пероральний прийом добавок магнію в дозі 340 мг на день (двічі на день) для дорослих і 150 мг добавок магнію в небулайзері для дітей, які можуть добре впливати на полегшення реакції запалення легенів і окислювального стресу, а також сприяти скороченню гладкої мускулатури бронхів і сприяти бронходилатації. Інфекція SARS-CoV-2 під час вагітності пов'язана з підвищеним ризиком передчасних пологів. Таким чином, для вагітних жінок з COVID-19 підтримуюча інфузія сульфату магнію зі швидкістю 2,0 г/год здатна запобігти судомним нападам шляхом оптимізації терапевтичного рівня магнію (4,8–8,4 мг/л) і скорочення епізоду гіпертензії при прееклампсії. Коли відбувається скорочення матки, це можна вирішити шляхом внутрішньовенного введення сульфату магнію (2 г/год). COVID-19 представляє високий ризик для людей похилого віку та спричиняє жахливу захворюваність і смертність, у той час як у молодших людей переважно викликає симптоми легкого та середнього ступеня тяжкості. Когортне дослідження показує, що комбіноване пероральне лікування комбінацією магнію (150 мг на день), вітаміну D (1000 МО на день) і вітаміну B12 (500 мкг на день) значно зменшує частку літніх пацієнтів з COVID-19 із клінічним по-

гіршенням, які потребують кисневої підтримки та/або інтенсивної терапії. Насправді, розширена інфузія сульфату магнію може бути допоміжним засобом лікування тяжкохворих пацієнтів із ускладненням COVID-19.

Магній має широкий спектр дії, а добавки ефективно запобігають розвитку розладів або захворювань у межах безпечного діапазону концентрації в крові. Автори [39] вважають, що за умови розумного використання та визначення концентрації магнію в сироватці крові, а також контролю фундаментальних конститутивних кофакторів і модуляторів, своєчасне введення магнію принесе користь пацієнтам із COVID-19 із невеликою кількістю побічних ефектів. Звичайно, в особливий період спалаху COVID-19 у майбутніх дослідженнях потрібні додаткові клінічні докази того, чи є сульфат магнію в поєднанні з іншими рекомендованими препаратами для лікування більш корисним для стану пацієнта з COVID-19.

5.4.2.7 Перспектива

Епідемія COVID-19 із відносно високим рівнем смертності продовжується, що для світу є значним викликом. Дуже важливо активно впроваджувати ефективні програми лікування. Добавки магнію захищають органи та тканини від пошкоджень за допомогою багатьох механізмів, включаючи протизапальну, антиокислювальну та імунну регуляцію. Варто зазначити, що сульфат магнію може бути препаратом вибору в підтримуючому лікуванні COVID-19, особливо тяжкохворих пацієнтів, з багатообіцяючими вирішальними позитивними медичними ефектами. Докази цього огляду [10] попередньо підтверджують очікувану ефективність добавок магнію в профілактиці та лікуванні пацієнтів із COVID-19, особливо вагітних жінок, а також пацієнтів з гіпертонією та діабетом. Тому очікується, що добавки магнію відіграватимуть активну роль у клінічній практиці в

профілактиці та лікуванні COVID-19. Однак, необхідні додаткові клінічні дослідження, щоб забезпечити справжнє уявлення про корисну роль магнію в світлі інших важливих фізіологічно пов'язаних кофакторів у стані COVID-19 і без COVID-19 [67].

Література

1. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. Y. Guan et al. *Science* 2003. V. 302. P. 276-278.

2. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. A.M. Zaki et al. *N. Engl. J. Med.* 2012. V. 367. P. 1814-1820.

3. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. P. Zhou et al. *Nature.* 2020. V. 579. P. 270-273.

4. China novel coronavirus investigating and research team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. N. Zhu et al. *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382. P. 727-733.

5. Identification of residues on human receptor DPP4 critical for MERS-CoV binding and entry. W. Song et al. *Virology.* 2014. 471-473. P. 49-53.

6. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. A. C. Walls et al. *Cell.* 2020. V. 181. P. 281-292.

7. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. I. Hamming et al. *J. Pathol.* 2004. V. 203. P. 631-637.

8. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. M. Hoffmann et al. *Cell.* 2020. V. 181. P. 271-280.

9. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. B. Coutard et al. *Antiviral Res.* 2020. V.176. 104742.
10. Across Speciality Collaboration, UK COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. P. Mehta et al. *Lancet.* 2020. V. 395. P. 1033-1034.
11. Pedersen S.F., Ho Y.C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J. Clin. Invest.* 2020. V.130. P. 2202-2205.
12. A dynamic immune response shapes COVID-19 progression. E.Z. Ong et al. *Cell. Host. Microbe.* 2020. S1931-3128(20):30185-92.
13. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. G. Chen et al. *J. Clin. Invest.* 2020. V. 130. P. 2620-2629.
14. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation.* 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.
15. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020. V.368. P. 473-474.
16. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. Z. Varga et al. *Lancet.* 2020. V. 395. p. 1417-1418.
17. Marini J.J., Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6825.
18. de Baaij J.H., Hoenderop J.G., Bindels R.J. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev.* 2015. V. 95. P.1-46.
19. Fulgoni V.L., Keast D.R., Bailey R.L., Dwyer J. Foods, fortificants, and supplements: where do Americans get their nutrients? *J. Nutr.* 2011. V.141. P. 1847-1854.
20. Costello R.B., Nielsen F. Interpreting magnesium status to enhance clinical care: key indicators. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2017. V.20. P. 504-511.

21. Dibaba D.T., Xun P., He K. Dietary magnesium intake is inversely associated with serum C-reactive protein levels: meta-analysis and systematic review. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2015. V. 69. P. 410.

22. Simental-Mendia L.E. Effect of magnesium supplementation on plasma C-reactive protein concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr. Pharm. Des.* 2017. V. 23. P. 4678-4686.

23. Dietary magnesium alleviates experimental murine colitis through upregulation of the transient receptor potential melastatin 6 channel. V. Trapani et al. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2018. V. 24. P. 2198-2210.

24. Liu K., Chen Y., Lin R., Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: comparison with young and middle-aged patients. *J. Infect.* 2020. V. 80. e14-e1827.

25. Seelig M.S. Consequences of magnesium deficiency on the enhancement of stress reactions; preventive and therapeutic implications (a review). *J. Am. Coll. Nutr.* 1994. V. 13. P. 429-446.

26. Cuciureanu M.D., Vink R. Magnesium and stress. In: Vink R, Nechifor M, (eds). Magnesium in the central nervous system. Adelaide (AU): University of Adelaide Press.

27. Castiglioni S., Cazzaniga A., Locatelli L., Maier J.A. Burning magnesium, a sparkle in acute inflammation: gleams from experimental models. *Magnes. Res.* 2017. V. 30. P. 8-15.

28. Effects of IL-33/ST2 pathway in acute inflammation on tissue damage, antioxidative parameters, magnesium concentration and cytokines profile. M.S. Stankovic et al. *Exp. Mol. Pathol.* 2016. V.101. P. 31-37.

29. Mg²⁺ regulation of kinase signaling and immune function. C. Kanellopoulou et al. *J. Exp. Med.* 2019. V. 216. P. 1828-1842.

30. Maier J.A. Endothelial cells and magnesium: implications in atherosclerosis. *Clin. Sci.* 2012. V. 122. P. 397-407.

31. Mechanisms involved in the antiplatelet activity of magnesium in human platelets. J.R. Sheu et al. *Br. J. Haematol.* 2002. V. 119. P. 1033-1041.

32. Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyperreactivity in a random adult population sample. J. Britton et al. *Lancet.* 1994. P. 344. P. 357-362.

33. Magnesium isoglycyrrhizinate ameliorates radiation-induced pulmonary fibrosis by inhibiting fibroblast differentiation via the p38MAPK/Akt/Nox4 pathway. Q. Yang et al. *Biomed. Pharmacother.* 2019. V. 115. 108955.

34. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. Y. Wang et al. *Radiology.* 2020. V. 19. P. 200843.

35. Iotti S., Wolf F., Mazur A., Maier J.A. The COVID-19 pandemic: is there a role for magnesium? Hypotheses and perspectives. *Magnes. Res.* 2020. V. 33(2). P. 21-27.

36. Seelig M.S. Introduction: consideration of epidemiologic factors. In: Magnesium deficiency in the pathogenesis of disease. Topics in bone and mineral disorders. Boston: Springer.

37. Magnesium levels in drinking water and coronary heart disease mortality risk: a meta-analysis. L.Jiang et al. *Nutrients.* 2016. V.8. 5.

38. Бабієнко В.В., Мокієнко А.В. Магній і COVID-19. *Вісник морської медицини.* 2023. №2. С. 27-33.

39. Possibility of magnesium supplementation for supportive treatment in patients with COVID-19. C.-F. Tang et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2020. V. 886. 173546. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173546

40. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. A. Wu et al. *Cell. Host. Microbe.* 2020. V. 27. P. 325–328.

41. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. W.J. Guan et al. *N. Engl. J. Med.* 2020. V.82. P.1708–1720.

42. Clinical features of the first cases and a cluster of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Bolivia imported from Italy and Spain. J.P. Escalera-Antezana et al. *Trav. Med. Infect. Dis.* 2020. V.35.

43. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. X. Yang et al. *Lancet Respir Med.* 2020. V.8. P. 475–481.

44. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. P. Mehta et al. *Lancet.* 2020. V. 395. P. 1033–1034.

45. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. Z. Wang et al. *Clin. Infect. Dis.* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa272.

46. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region. Italy. G. Grasselli et al. *JAMA.* 2020. V.323. P. 1574–1581.

47. Alfaraj S.H., Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: report of two cases & review of the literature. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2019. V. 52. P. 501–503.

48. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. H. Chen et al. *Lancet.* 2020. V. 395. P. 809–815.

49. Zaigham M., Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2020. V. 99. P. 823–829.

50. Banjanin N., Belojevic G. Changes of blood pressure and hemodynamic parameters after oral magnesium supplementation in patients with essential hypertension — an intervention study. *Nutrients.* 2018. V. 10. 581.

51. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. F. Zhou et al. *Lancet*. 2020. V. 395. P. 1054–1062.

52. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Y. Cheng et al. *Kidney Int*. 2020. V. 97. P. 829–838.

53. Gupta R., Ghosh A., Singh A.K., Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020. V. 14. P. 211–212.

54. Muniyappa R., Gubbi S. COVID-19 pandemic, corona viruses, and diabetes mellitus. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2020. V. 318. E736–E741.

55. Soliman R., Nofal H. The effect of perioperative magnesium sulfate on blood sugar in patients with diabetes mellitus undergoing cardiac surgery: a double-blinded randomized study. *Ann. Card Anaesth*. 2019. V. 22. P. 151–157.

56. Du Y.X., Chen X.P. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2020. doi: 10.1002/cpt.1844.

57. Effect of magnesium gluconate administration on lipid metabolism, antioxidative status, and related gene expression in rats fed a high-fat diet. Q. Zhang et al. *Magnes. Res*. 2018. V. 31. P. 117–130.

58. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. P. Gautret et al. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

59. William C.S.J. Medical definition of magnesium deficiency. 2018. <https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=4244/> Retrieved from.

60. Prevalence and management of hypokalemia in peritoneal dialysis patients in Qatar. A. Hamad et al. *Internet J. Nephrol*. 2019 doi: 10.1155/2019/1875358.

61. Magnesium sulfate extended infusion as an adjunctive treatment for complicated COVID-19 infected critically ill patients. M.D.N. Bani Younes et al. *EAS J. Anesthesiol Crit Care*. 2020. V. 2. P. 97–101.

62. Browne P.C., Linfert J.B., Perez-Jorge E. Successful treatment of preterm labor in association with acute COVID-19 infection. *Am. J. Perinatol*. 2020 doi: 10.1055/s-0040-1709993.

63. Iotti S., Wolf F., Mazur A., Maier J.A. The COVID-19 pandemic: is there a role for magnesium? Hypotheses and perspectives. *Magnes. Res*. 2020 doi: 10.1684/mrh.2020.0465.

64. Calder P.C., Carr A.C., Gombart A.F., Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*. 2020. V. 12. doi: 10.3390/nu12041181

65. Wallace T.C. Combating V.S. COVID-19 and building immune resilience: a potential role for magnesium nutrition? *J. Am. Coll. Nutr*. 2020. V. 1-9. doi: 10.1080/07315724.2020.1785971.

66. Можливість використання добавок магнію для профілактики та лікування COVID-19. В.В. Бабієнко та ін. *Вісник морської медицини*. 2023. №4. С. 42-49.

5.5 Магній і рак

Аналіз літератури показує взаємозв'язок між магнієм і раком, від клітинного рівня до моделей тварин і людей. Хоча існують суперечки щодо ролі магнію в пухлинах, більшість доступних результатів вказують на те, що низький вміст магнію є фактором, що сприяє утворенню пухлин.

5.5.1 Магній і рак: фокус на культивованих клітинах

Магній діє як вторинний месенджер і активує широкий спектр ферментів. Оскільки магній бере участь у всіх осно-

вних метаболічних процесах, а також окисно-відновних реакціях, не дивно, що він відіграє безпосередню роль у контролі виживання та росту клітин.

У нормальних диплоїдних клітинах загальна концентрація магнію зростає протягом фаз G1 і S клітинного циклу. Відповідно низький вміст позаклітинного магнію помітно пригнічує їх проліферацію [1]. Навпаки, неопластичні клітини стійкі до інгібування проліферації низьким вмістом позаклітинного магнію, який накопичується в цих клітинах навіть при культивуванні в умовах його низького рівня [2]. Це зумовлено, принаймні частково, порушенням Незалежної екструзії магнію [3] та надмірною експресією одного з транспортерів магнію, а саме транзиторного меластатину (TRPM)7 [4]. Високий рівень внутрішньоклітинного магнію, здається, забезпечує селективну перевагу для трансформованих клітин, оскільки магній сприяє регулюванню ферментів різних метаболічних шляхів і систем, залучених до відновлення ДНК. Дійсно, магній утворює комплекси з АТФ, АДФ і ГТФ, що необхідні для активності ферментів, залучених у перенесення фосфатних груп, таких як глюкокіназа, фосфофруктокіназа, фосфогліцераткіназа та піруваткіназа, ферменти гліколізу, які використовуються переважно неопластичними клітинами для виробництва енергії. Магній також утворює комплекси з ДНК-полімеразою, рибонуклеазами, аденіциклазами, фосфодіестеразами, гуанілатциклазами, АТФазами та ГТФазами, таким чином беручи участь у метаболізмі нуклеїнових кислот і білків, а також у передачі сигналу. Оскільки мутація є рушійною силою розвитку раку, варто зазначити участь магнію в інгібуванні N-метилпурин ДНК-глікозидази, яка ініціює репарацію основ ДНК шляхом видалення різноманітних алкілованих, дезамінованих ліпідів. Крім того, для активності ядерної Ser/Thr фосфатази PPM1D (також відомої як WIP1), яка надмірно експресується в різних первин-

них пухлинах людини, потрібен магній. РРМ1D бере участь у регуляції кількох основних сигнальних шляхів, залучених до пухлиногенезу. Зокрема, РРМ1D дефосфорилує і, отже, інактивує ген супресора пухлини р53, канонічного супресора проліферації. Він також доповнює кілька онкогенів, таких як Ras, Myc і HER-2/neu, для клітинної трансформації *in vitro* та *in vivo* [5].

Виходячи з цього, можна зробити висновок, що високий вміст внутрішньоклітинного магнію відіграє роль у сприянні генетичної нестабільності.

Іншою особливістю пухлинних клітин є їх безмежний проліферативний потенціал [6, 7]. Тому важливо зазначити, що магній необхідний для активації теломерази [8-10], спеціалізованої ДНК-полімерази, яка розширює теломерну ДНК і протидіє прогресуючій ерозії теломер, пов'язаній з подвоєнням клітин. Активність теломерази корелює зі стійкістю до індукції старіння та апоптозу, які вважаються ключовими протираковими засобами захисту [3, 4]. Ці моменти узагальнено на рис. 5.6, який також підкреслює внесок високого вмісту внутрішньоклітинного магнію в деякі характерні ознаки раку згідно думки D. Hanahan, R.A. Weinberg [6, 7].

Пухлини — це більше, ніж просто скупчення проліферуючих ракових клітин. Це скоріше складні, гетеротипові тканини, де нормальні клітини активно співпрацюють у розвитку та прогресуванні раку [8, 9].

Багато сигналів росту, що спричиняють проліферацію та інвазію клітин карциноми, походять від компонентів стромальних клітин пухлинної маси. Тому варто зазначити, що низький вміст магнію модулює функції різноманітних нормальних клітин, присутніх у мікрооточенні пухлини. Зокрема, ендотеліальні клітини, культивовані з низьким вмістом магнію, вивільняють більшу кількість металопротеаз і факторів росту. Подібні результати були отримані на культивованих

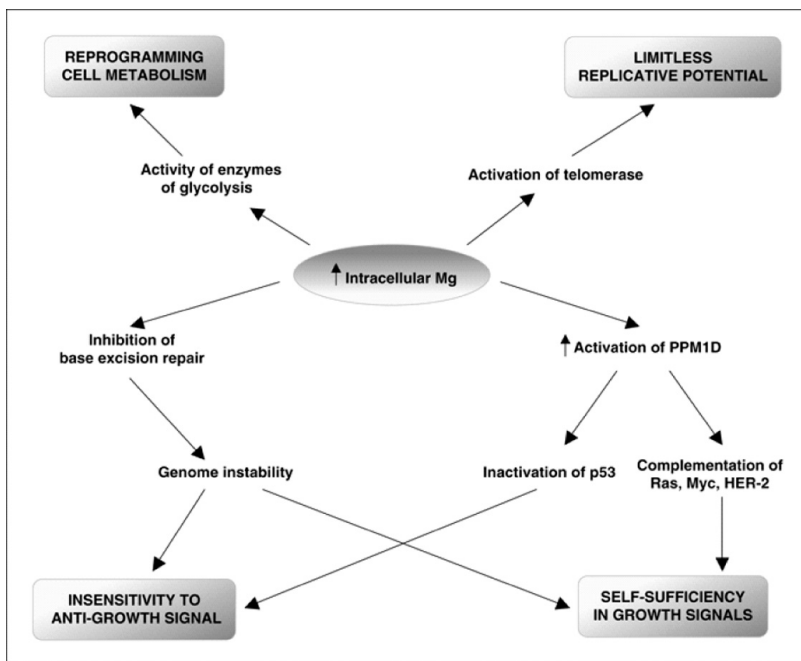


Рис. 5.6. Неопластичні клітини, як правило, мають високі внутрішньоклітинні концентрації магнію, що сприяє регуляції різних метаболічних шляхів і систем, залучених до відновлення ДНК, таким чином забезпечуючи селективну перевагу для трансформованих клітин. Схема також пов'язує вплив високих внутрішньоклітинних концентрацій магнію на функції клітин з деякими ознаками раку. [Цит. за D. Hanahan, R.A. Weinberg; 6, 7].

фібробластах людини. Крім того, низький вміст магнію сприяє старінню ендотелію та фібробластів, а старіючі клітини можуть змінювати тканинне середовище таким чином, що синергізує онкогенні мутації для сприяння прогресуванню раку [11]. Вплив низького вмісту магнію уповільнює проліферацію, міграцію та диференціацію ендотелію *in vitro* [12].

Відповідно, у мишей з дефіцитом магнію розвиваються пухлини, які значно менш васкуляризовані, ніж у контрольних [13].

5.5.2 Магній і рак: акцент на тваринних моделях

Кілька досліджень на тваринах показали, що магній має захисну дію на ранніх фазах хімічного канцерогенезу. Магній запобігає індукованій свинцем та нікелем пухлини легенів у мишей, пригнічує індукований нікелем канцерогенез у нирках щурів і захищає від індукованих 3-метилхолантреном фібросарком у щурів. Магній діє як захисний агент при коло ректальному раку, пригнічуючи експресію c-тус і активність орнітіндекарбоксілази в епітелії слизової оболонки кишечника [14]. Таким чином, можна припустити, що магній діє як хіміопрофілактичний засіб.

У молодих щурів-самців з карциносаркомою Walker 256/M1 дієтична депривація магнію пригнічувала ріст пухлини шляхом обмеження синтезу глутатіону (GSH) [15], для якого магній є обов'язковим кофактором. Зовсім недавно мишам, яким підшкірно вводили клітини карциноми легенів Льюїса, аденокарциноми молочної залози та карциноми товстої кишки, було показано, що дієта з низьким вмістом магнію пригнічує ріст первинної пухлини, ефект, який був швидко скасований повторним введенням магнію в раціон [16].

Пригніченню росту пухлини можуть сприяти два різні механізми: і) окислювальний стрес, викликаний низьким вмістом магнію, який може мати токсичний, летальний вплив на клітини, і ii) порушення ангіогенного перемикання, оскільки, як згадувалося раніше, у мишей з дефіцитом магнію розвиваються пухлини які значно менш васкуляризовані, ніж контроль [13]. Ангіостатичний ефект низького вмісту магнію можна пояснити прямим пригніченням росту, міграції та ди-

ференціювання ендотелію, ключовими кроками у формуванні нових судин, а також пригніченням активності фактора, індукованого гіпоксією (HIF)-1 α , з подальшим порушенням вивільнення ангіогенних факторів.

У мишей з дефіцитом магнію розвинулося набагато більше метастазів у легенях, ніж у контрольних [16]. Це в основному пов'язано з інтенсивною запальною реакцією, яка виникає у гризунів з дефіцитом магнію. Запалення бере участь не тільки на ранніх стадіях пухлиногенезу шляхом індукції генетичної нестабільності, але також і в пізніх подіях, оскільки медіатори запалення сприяють інвазії та метастазам. Фактор некрозу пухлини (TNF) α , інтерлейкіни (IL) 1 і 6, які індуковані при дефіциті магнію, збільшують здатність ракових клітин до метастазування [17]. TNF α та IL1 також активізують молекули ендотеліальної адгезії в легеневих капілярах, сприяючи прив'язуванню метастатичних клітин до стінки судини, їх подальшій трансміграції в сусідні тканини та їх колонізації.

Крім того, магній є абсолютною вимогою для функціонування продукту гена-супресора метастазування NM23-H1 [18]. Тому гіпомagneмія може імітувати те, що відбувається у мишей із NM23-H1, у яких спостерігається прискорене та масивне метастазування [19].

Таким чином, експериментальні дані дозволяють зробити висновок, що у гризунів дефіцит магнію бере участь як у ранній (початок), так і в пізній (прогресування) фазах пухлиногенезу (рис. 5.7).

5.5.3 Низький вміст магнію та рак: дослідження на людях

Кілька епідеміологічних досліджень надали докази того, що існує кореляція між харчовим магнієм і різними типами

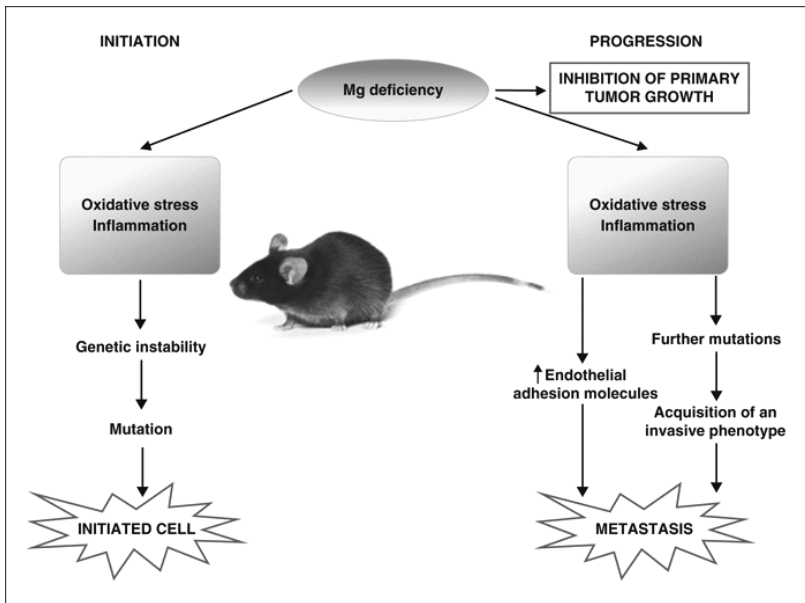


Рис. 5.7. У мишей дефіцит магнію бере участь як у ранніх, так і в пізніх фазах пухлиногенезу. Початок: низький вміст магнію сприяє окислювальному стресу та запаленню, які породжують генетичну нестабільність і збільшують ризик мутацій. Мутації можуть генерувати так звану «ініційовану» клітину, яка потенційно здатна спровокувати пухлину. Прогресування: коли пухлина розвинулась, стійкість окислювального стресу та запалення може призвести до подальших мутацій, які сприяють поширенню метастатів, на тлі пригнічення росту первинної пухлини.

раку. Високий вміст магнію в питній воді захищає від раку стравоходу та печінки [18, 19]. Крім того, концентрація магнію в питній воді обернено корелює зі смертю від раку молочної залози, передміхурової залози та яєчників, тоді як для інших пухлин кореляції не існує [20-22].

Епідеміологічні дослідження, проведені в різних країнах, демонструють зв'язок між низьким споживанням магнію та ризиком раку товстої кишки [24, 25]. Крім того, велике популяційне проспективне дослідження в Японії показує значну зворотну кореляцію між споживанням магнію з їжею та раком товстої кишки у чоловіків, але не у жінок [26]. Цікаво, що зв'язок між низьким споживанням магнію та раком товстої кишки пов'язаний із підвищеним утворенням N-нітрозосполук, більшість із яких є потужними канцерогенами [25]. Подальший зв'язок між магнієм і неоплазією товстої кишки підкреслюється асоціацією аденоматозних і гіперпластичних поліпів, які можуть прогресувати до карциноми, з генетичним поліморфізмом TRPM7, повсюдного іонного каналу, який відіграє центральну роль у поглинанні магнію та гомеостазі.

Результати щодо впливу магнію на розвиток раку легенів суперечливі. Перше дослідження типу «випадок-контроль» корелює низький вміст магнію в їжі з підвищеним ризиком раку легенів як у чоловіків, так і у жінок [27]. Цей зв'язок більш очевидний у людей похилого віку, тих, хто курить, хто п'є, а також у тих, хто має пізню стадію захворювання. Щоб пояснити захисну дію магнію проти раку легенів, автори нагадують, що магній регулює розмноження клітин, захищає від окислювального стресу, незмінно пов'язаного з дефіцитом магнію, і підтримує геномну стабільність.

Окрім внеску зміненого гомеостазу магнію в пухлинно-генез у людей слід розглянути другу важливу тему, а саме чи фактична присутність пухлини змінює гомеостаз магнію. Концентрація магнію в сироватці крові часто знижується у пацієнтів із солідною неоплазією, незалежно від терапії, і це зниження корелює зі стадією злоякісного новоутворення [28]. Пояснення полягає в тому, що пухлини поведуться як магнієві пастки. Крім того, терапія впливає на гомеостаз магнію.

Рівень магнію в сироватці крові знижується до кінця першого тижня променевої терапії, а також після лікування різними хіміопрепаратами, які індукують викид магнію, таким як цисплатин, який є нефротоксичним.

На даний момент неясно, чи індукована радіацією або ліками гіпомагніємія посилює ефект лікування раку, що пошкоджує ДНК, діючи як хіміо- та радіосенсибілізатор. Вважається, що зниження рівня магнію в сироватці сприяє терапевтичному ефекту цетуксимабу у пацієнтів з карциною товстої кишки, а рівень магнію в крові вважається простим і недорогим біомаркером ефективності та результату у пацієнтів із поширеною колоректальною аденокарциною, які отримували цетуксимаб. Проте залишається суперечливим питання про те, додавати або не додавати магній пацієнтам із тяжкою гіпомагніємією при онкологічних захворюваннях [2].

Останнім цікавим питанням, яке слід розглянути, є участь запалення в ініціації та розвитку раку в осіб з дефіцитом магнію. Низький рівень магнію чітко пов'язаний із підвищеним запальним стресом у людей [29], а зв'язок запалення та раку є добре встановленою парадигмою. Дійсно, запалення бере участь у ранніх і пізніх стадіях найпоширеніших солідних пухлин, оскільки медіатори запалення викликають генетичну нестабільність, сприяють метастатичній колонізації та погіршують відповідь на терапію.

Незважаючи на велику кількість наявної інформації, кілька важливих питань залишаються без відповіді.

По-перше, чи достатньо дефіциту магнію для розвитку раку? Незважаючи на те, що низький рівень магнію зумовлює запалення та підвищує рівень вільних радикалів, які породжують генетичну нестабільність, більш імовірно, що низький рівень магнію лише сприяє пухлиноутворенню через синергію з іншими факторами.

По-друге, як щодо аномального співвідношення кальцій : магній, яке неминуче пов'язане з дефіцитом магнію? Дослідження щодо харчування, проведені Міністерством сільськогосподарства Сполучених Штатів з 1977 по 2007-2008 рр., повідомили про зростання споживання кальцію:магнію з харчовими продуктами для всіх дорослих США [30]. Високе співвідношення кальцію:магнію було запропоновано як новий фактор ризику, який збільшує розвиток раку молочної залози в постменопаузі [31]. У західних популяціях, і зокрема, у жінок у постменопаузі, яким рекомендовано приймати кальцієві добавки для запобігання остеопорозу, високе споживання кальцію:магнію є досить поширеним явищем, що викликає негативний баланс магнію, оскільки два мінерали конкурують за однакові транспортери в майже всі тканини. Збільшення співвідношення кальцій:магній також пов'язане зі збільшенням захворюваності на колоректальний рак у молодих людей [30]. Хоча це «гаряче» питання, досліджень, пов'язаних із балансом кальцію: магнію та раком, мало.

По-третє, чи можуть результати, отримані на мишах, передбачити, що відбувається з людьми? Дефіцит магнію затримує ріст первинної пухлини, але посилює метастази у мишей. Було б актуально розглянути це питання також і в пухлинах людини.

Останнім і найважливішим питанням є: чи можна знання про зв'язок між низьким вмістом магнію та раком перетворити на корисні підходи до профілактики та лікування раку? Деякі автори припускають, що гіпомagneмія є корисною для боротьби з раком шляхом сенсibiliзації неопластичних клітин до радіації або хіміотерапевтичних препаратів, однак серед клінічних онкологів немає згоди щодо використання цієї інформації [2].

Хоча докази все ще фрагментарні, більшість доступних даних вказують на магній як хіміопрофілактичний засіб,

тому оптимізація споживання магнію може бути ефективним і недорогим профілактичним заходом для зниження ризику раку. Залишаються сумніви щодо додавання магнію хворим на рак.

Відроджений інтерес до взаємозв'язку між магнієм і пухлинами, як в експериментальній, так і в клінічній онкології, повинен сприяти проведенню додаткових досліджень, які б покращили розуміння ролі магнію в пухлинах, і могли б вивчити можливість того, що оптимізація гомеостазу магнію може запобігти раку або допомогти в його лікуванні [32, 33].

Література

1. Wolf F.I., Trapani V. Cell (patho)physiology of magnesium. *Clin. Sci.* 2008. V.114. P. 27-35.

2. Wolf F.I., Cittadini A.R., Maier J.A. Magnesium and tumors: ally or foe? *Cancer Treatment Rev.* 2009. V. 35. P. 378-382.

3. Magnesium and neoplasia: from carcinogenesis to tumor growth and progression or treatment. F.I. Wolf et al. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007. V. 458. P. 24-32.

4. Evidence that TRPM7 is required for breast cancer cell proliferation. A. Guilbert et al. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2009. V. 297. C493-C502.

5. Bernards R. Wiping out cancer. *Nat. genet.* 2004. V. 36. P. 319-320.

6. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000. V. 100. P. 57-70.

7. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011. V. 144. P. 646-674.

8. Lue N.F. Sequence-specific and conformation-dependent binding of yeast telomerase RNA to single-stranded telomeric DNA. *Nucleic Acids Res.* 1999. V. 27. P. 2560-2567.

9. Two DNAzymes targeting the telomerase mRNA with large difference in magnesium²⁺ concentration for maximal catalytic activity. B.F. Yuan et al. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007. V. 39. P. 1119-1129.

10. Yeast telomerase subunit Est1p has guanine quadruplex-promoting activity that is required for telomere elongation. M.L. Zhang et al. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2010. V. 17. P. 202-209.

11. Campisi J. Cancer and aging: rival demons? *Nat Rev Cancer.* 2003. V. 3. P. 339-349.

12. Bernardini D., Nasulewicz A., Mazur A., Maier J.A. Magnesium and microvascular endothelial cells: a role in inflammation and angiogenesis. *Frontiers Biosci.* 2005. V. 10. V. 1177-1182.

13. Insights into the mechanisms involved in magnesium-dependent inhibition of primary tumor growth. J.A. Maier et al. *Nutr. Cancer.* 2007. V. 59. P. 192-198.

14. Chemoprevention by naturally occurring and synthetic agents in oral, liver and large bowel carcinogenesis. H. Mori et al. *J. Cell. Biochem. Suppl.* 1997. V. 27. P. 35-41.

15. Mills B.J., Lindeman R.D., Lang C.A. Magnesium deficiency inhibits biosynthesis of blood glutathione and tumor growth in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1986;181: 326-332.

16. Magnesium deficiency inhibits primary tumor growth but favors metastasis in mice. A. Nasulewicz et al. *Biochim. Biophys. Acta-Molecular. Basis Of Disease.* 2004. V. 1739. P. 26-32.

17. Royuela M., Rodríguez-Berriguete G., Fraile B., Paniagua R. TNF-alpha/IL-1/NF-kappaB transduction pathway in human cancer prostate. *Histol. Histopathol.* 2008. V. 23. P. 1279-1290.

18. Alteration in gene expression profile and biological behavior in human lung cancer cell line NL9980 by nm23-H1 gene silencing. W. Ma et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. V. 371. P. 425-430.

19. Increased lung metastasis in transgenic NM23-Null/SV40 mice with hepatocellular carcinoma. M. Boissan et al. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005. V. 97. P. 836-845.

20. Calcium and magnesium in drinking water and the risk of death from esophageal cancer. C.Y. Yang et al. *Magnes. Res.* 2002. V. 15. P. 215-222.

21. Tukiendorf A., Rybak Z. New data on ecological analysis of possible relationship between magnesium in drinking water and liver cancer. *Magnes. Res.* 2004. V. 17. P. 46-52.

22. Calcium and magnesium in drinking water and the risk of death from prostate cancer. C.Y. Yang et al. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2000. V. 60. P. 17-26.

23. Chiu H.F., Chang C.C., Yang C.Y. Calcium and magnesium in drinking water and the risk of death from ovarian cancer. *Magnes Res.* 2004. V. 17. P. 28-34.

24. Larsson S.C., Bergkvist L., Wolk A. Magnesium intake in relation to risk of colon cancer in women. *JAMA.* 2005. V. 293. P. 86-89.

25. Chiu H.F., Tsai S.S., Wu T.N., Yang C.Y. Colon cancer and the content of nitrate and magnesium in drinking water. *Mag Res.* 2010. V. 23. P. 81-89.

26. High dietary intake of magnesium may decrease risk of colorectal cancer in Japanese men. E. Ma et al. *J. Nutr.* 2010. V. 140. P. 779-785.

27. Dietary magnesium and DNA repair capacity as risk factors for lung cancer. S. Mahabir et al. *Carcinogenesis.* 2008. V. 29. P. 949-956.

28. Serum and erythrocyte magnesium concentrations in solid tumors: relationship with stage and malignancy. S. Sartori et al. *Magnes Res.* 1992. V. 5. P. 189-192.

29. Nielsen F.H. Magnesium, inflammation, and obesity in chronic disease. *Nutr. Rev.* 2010. V. 68. P. 333-340.

30. Rosanoff A. Rising Ca : magnesium intake ratio from food in USA adults: a concern? *Magnes. Res.* 2010. V. 23. S181-S193.

31. Sahmoun A.E., Singh B.B. Does a higher ratio of serum calcium to magnesium increase the risk for postmenopausal breast cancer? *Med. Hypotheses.* 2010. V. 75. P. 315-318.

32. Castiglioni S., Maier J.A. Magnesium and cancer: a dangerous liason. *Magnes. Res.* 2011. V. 24(3). S. 92-100.

33. Бабієнко В. В., Мокієнко А. В. Комлевой О. М., Горошков О. В. Магній і рак. *Вісник морської медицини.* 2023. №1. С. 185-192.

5.6 Магній і хронічні захворювання нирок

Клінічним проблемам, пов'язаним з магнієвими розладами, приділялось напрочуд мало уваги до 1990-х років. Зміщення фокусу призвело до деяких клінічних досліджень, особливо у пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок (ХЗН). У 2012 році кілька оглядів про метаболізм магнію і порушення магнієвого балансу були опубліковані в спеціальному номері Клінічного нефрологічного журналу [1]. З тих пір література про роль магнію в ХЗН продовжує істотно накопичуватися. Наприклад, два когортних дослідження встановили гіпомагнезіємію як предиктор смертності (рис. 5.7) і зниження функції нирок у пацієнтів з ХЗН [2], а також смертність у пацієнтів з гемодіалізом (HD) [3]. Крім того, магній був визначений як самостійний фактор ризику невідновлення функції нирок у когорті критично хворих пацієнтів з гострою травмою нирок [4].

Цей огляд [5] розглядає клінічний вплив магнію на стан здоров'я пацієнтів з ХЗН, зокрема, беручи до уваги вплив магнію на такі захворювання, як метаболічний синдром, діабет, гіпертонія, кальцифікація судин та серцево-судинні по-

дії, втома та депресія, які часто присутні у пацієнтів з ХЗН та / або сприяють прогресу ХЗН.

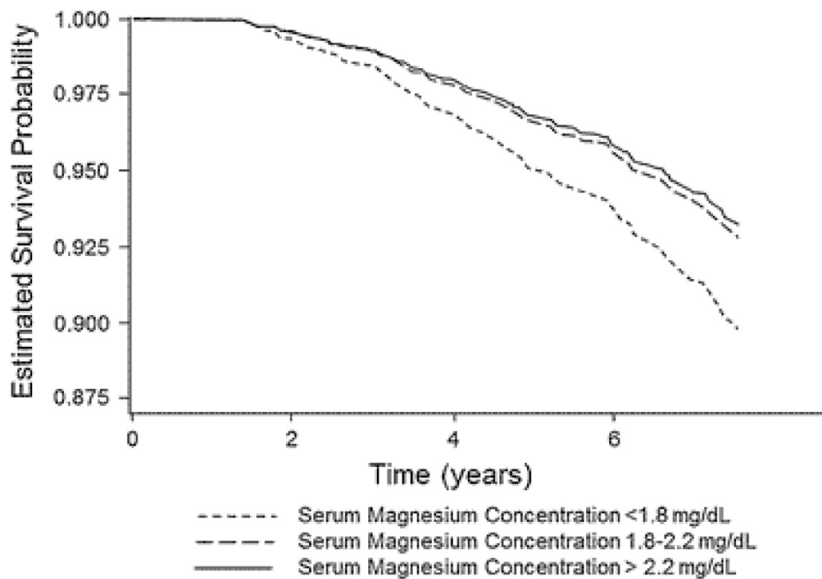


Рис. 5.7. Оціночна ймовірність виживання у пацієнтів з ХЗН з високими (>2,2 мг/дл/>0,90 ммоль/л), середніми (1,8-2,2 мг/дл/0,74–0,90 ммоль/л) та низькими (<1,8 мг/дл/<0,74 ммоль/л) концентраціями магнію в сироватці крові (адаптована та передрукована з [2] з дозволу Elsevier)

5.6.1 Кальцифікація судин і магній

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті в популяції ХЗН [6]. Висока поширеність кальцифікації судин значною мірою сприяє цьому серцево-судинному ризику [7]. Молекулярні механізми, що призводять до кальцифікації судин у пацієнтів з ХЗН, все ще досліджуються. Але існує консенсус, що це активний, багатофакторний, клітинно-опосередкований і дина-

мічний процес [8, 9]. Прогресуюча втрата функції нирок супроводжується підвищеним фактором росту фібробласту 23 (FGF23) в сироватці крові, зниженням неорганічної екскреції фосфатів і дисрегуляцією мінерального і кісткового обміну. Ці порушення сприяють кальцифікації судин, в результаті чого судинні гладкі м'язові клітини (VSMCs) відіграють центральну роль у патогенезі, піддаючись остеохондрогенній зміні фенотипу у відповідь на підвищений рівень фосфатів [10].

Кілька досліджень на клітинних культурах тварин припускають захисну роль магнію через кілька молекулярних механізмів. Ці результати були розширені дослідженнями, в яких було показано, що магній пригнічує фосфат-індуковану кальцифікацію *in vitro*. Окрім цього, більш високий рівень магнію перешкоджав кальцифікації, пригнічував експресію остеогенних білків, апоптоз і подальше прогресування вже встановленої кальцифікації. Перші докази *in vitro* ґрунтувались на спостереженні, що живі клітини необхідні іонам магнію для надання захисного ефекту. Ці дослідження показали потенційно активну внутрішньоклітинну роль іонів магнію в ослабленні процесу кальцифікації судин. Крім того, збільшення концентрації магнію покращило життєздатність клітин і нормалізувало клітинне вивільнення білків, що беруть участь у кальцифікації судин. Інгібування сигнального шляху Wnt/ β -катеніну було визначено як один з внутрішньоклітинних механізмів, за допомогою якого досягається антикальфікуючий ефект магнію. У контексті цих даних прискорена кальцифікація при ХЗН була пов'язана з переважаючим відкладенням фосфату кальцію/апатиту. Це говорить про порушення місцевого гомеостазу магнію при ХЗН, що потенційно посилює кальцифікацію судин.

Клінічний зв'язок між сироватковим магнієм і судинними змінами, включаючи кальцифікації, був оцінений в

декількох дослідженнях. Перспективне дослідження за участю 47 пацієнтів з гемодіалізом (HD) виявило зв'язок концентрації магнію у сироватці з товщиною сонних артерій. Крім того, пацієнти з ХЗН з більш високими концентраціями магнію в сироватці крові мали значно нижчу швидкість імпульсної хвилі (PWV). Аналогічним чином, когортне дослідження 512 реципієнтів після ниркової трансплантації визначило низький рівень магнію як предиктор PWV і, отже, судинної твердості, незалежно від клінічно значущих коваріатів, особливо у літніх пацієнтів [11]. Крім того, обсерваційне когортне дослідження, в якому взяли участь 283 пацієнти з ХЗН, повідомило про зв'язок високого рівня магнію з меншою ендотеліальною дисфункцією [12].

Одне подвійне сліпе рандомізоване дослідження, контрольоване плацебо, вивчало ефективність перорального оксиду магнію (440 мг тричі на тиждень протягом 6 місяців) на ендотеліальну функцію у пацієнтів з HD [13]. У той час як добавки магнію значно зменшували товщину інтими сонної артерії, не було значного впливу на С-реактивний білок або розподілену за потоком дилатацію, тобто функціональний ендотеліальний маркер [13]. Дослідження було обмежене невеликим розміром вибірки (менше 30 пацієнтів) і значним базовим дисбалансом інтими товщини артерії між групами. Інше невелике дослідження за участю 47 пацієнтів з діалізом, рандомізованих без терапії або цитрату магнію 610 мг перорально через день протягом 2 місяців, також відзначило зниження товщини інтими сонної артерії [14]. Таким чином, більш перспективні інтервенційні дослідження виправдані для оцінки потенційних переваг добавок магнію при судинній дисфункції та кальцифікації.

5.6.2 Магній і серцево-судинні захворювання

Мета-аналіз 19 проспективних досліджень, включаючи 532 979 учасників, виявив значний зворотний зв'язок між споживанням магнію та / або його рівнем у сироватці та ризиком серцево-судинних захворювань (ССЗ), у різних популяціях пацієнтів [15]. Цей зв'язок був підтриманий комплексним дослідженням на 7216 пацієнтах з високим ризиком серцево-судинних захворювань. Знову ж таки, був відзначений зворотний зв'язок між дієтичним споживанням магнію і смертністю від усіх причин [16].

Хоча наведені вище дослідження не були зосереджені на пацієнтах з ХЗН, кілька менших досліджень це зробили. У 80 пацієнтів з діабетичними ХЗН 2-4 стадії низький рівень магнію в сироватці крові був визначений як значний фактор ризику підвищеного тиску та серцево-судинної смертності [17]. Аналізи у 191 діабетика з 1-3 стадією ХЗН ще більше підкреслили актуальність цього висновку, оскільки більш низький рівень магнію пов'язаний зі збільшенням смертності та прискореним прогресуванням ниркової хвороби [18]. Третє обсерваційне когортне дослідження за участю 283 пацієнтів з ХЗН також ідентифікувало магній як незалежний предиктор майбутніх серцево-судинних проблем. Нарешті, ці результати були підтверджені в недавньому когортному дослідженні на основі реєстру 142 555 пацієнтів, яке знову ідентифікувало низький рівень магнію в сироватці крові як значний предиктор серцево-судинної смертності [3].

Таким чином, обсерваційні дослідження послідовно визначають низький рівень магнію в сироватці крові як предиктор або фактор ризику судинної патології, серцево-судинної захворюваності та смертності від усіх причин.

5.6.3 Магнієво-кістково-мінеральний обмін

Зв'язок між магнієвим і мінеральним метаболізмом був недавно досліджений в декількох дослідженнях на тваринах. Щоб з'ясувати вплив магнію на фосфатний гомеостаз, щурів годували або нормальною, або магнієво-дефіцитною дієтою. Дефіцит магнію викликав високий рівень FGF-23 в сироватці крові, що, можливо, сприяло зниженню реабсорбції ниркового фосфору [19]. Хоча прямий вплив магнію на FGF-23 недостатньо встановлений, введення ацетату кальцію / карбонату магнію (CaMg), що містить фосфатний засіб у пацієнтів з діалізом, знизило як сироватковий фосфат, так і FGF-23. В іншому дослідженні оксид магнію також знижив рівень FGF-23 у пацієнтів з діалізом. Встановлено зниження рівня фосфатів у відповідь на завантаження магнію в моделях мишей [20]. Це вказує на важливість збалансованого споживання магнію з точки зору регульованого рівня фосфору.

Клінічні дослідження продемонстрували ефективність магнієвмісних фосфатних сполучних речовин. Однак, виникла деяка стурбованість тим, що високий рівень магнію в сироватці крові може перенапружити секрецію паратиреотропного гормону (ПТГ). У цьому контексті важливе дослідження *in vitro* з неушкодженими парашитовидними залозами щурів, яке показало, що вони чутливі до гальмівного ефекту магнію тільки тоді, коли була присутня помірно низька концентрація кальцію [21]. Загальна популяція хворих на діалізі, однак, не має низьких концентрацій кальцію, і це питання вимагає більшої кількості клінічних досліджень.

Магній впливає на синтез і метаболізм вітаміну D [22]. Багато епідеміологічних досліджень показують, що низький статус вітаміну D може бути пов'язаний з підвищеним ризиком смертності від усіх причин. Важливо відзначити, що діяльність трьох основних ферментів, що визначають рівень

25-гідроксивітаміну D3 (25(OH)D3) і вітамін D-зв'язуючого білку залежні від магнію. Дійсно, когортне дослідження, в якому взяли участь 12 157 учасників, показало, що зворотні зв'язки між рівнем 25 (OH) D3 у сироватці і ризиком смертності можуть бути змінені рівнем споживання магнію [22].

Хоча рандомізовані контрольовані дослідження відсутні, важливість магнію для мінерального метаболізму здається ймовірною.

Різні автори припустили, що магній може сприяти остеомаляції та / або нирковій остеодистрофії, зокрема, шляхом інгібування ПТГ [23]. Однак підтвердження *in vivo* цього у пацієнтів з діалізом відсутнє, і в даний час немає переконливих доказів того, що введення магнію при ХЗН пов'язане з адинамічним захворюванням кісток. Епідеміологічні дослідження в популяціях, які не є ХЗН, пов'язують дефіцит магнію з низькою кістковою масою та остеопорозом [24].

5.6.4 Магній і гіпертонія

Попередні дослідження ризику гіпертонії та ішемічної хвороби серця показали лише скромний ефект або непослідовні результати щодо кореляції з дієтичним споживанням магнію і рівнем магнію в сироватці крові. В основному це було пов'язано з відсутністю прямих заходів фактичного поглинання магнію. Рівень магнію в сироватці крові лише слабо корелює з його споживанням, якщо не переважають екстремальні умови (наприклад, надмірне пероральне введення солей магнію). Результати недавнього перспективного популяційного когортного дослідження з 5511 учасниками, вільними від гіпертонії на початковому рівні, показали, що виведення сечового магнію було обернено пов'язане з ризиком розвитку гіпертонії [25]. Та ж дослідницька група вивчала зв'язок між поглинанням магнію та ішемічною хво-

робою серця у 7664 учасників, вільних від відомих ССЗ на початковому рівні. Знову ж таки, низька екскреція сечового магнію була незалежно пов'язана з більш високим ризиком захворюваності [26]. Автори припускають, що збільшення споживання дієтичного магнію, зокрема у осіб з низькою зовнішньою кількістю магнію, може знизити ризик ішемічної хвороби серця, знизити кров'яний тиск і запобігти гіпертонії [25, 26]. Перехресне дослідження, в якому взяли участь 175 здорових суб'єктів, підтримує запропоновану патофізіологічну роль магнію в розвитку гіпертонії: тут більш низька концентрація магнію була єдиним значним параметром в багатовимірному аналізі між прегіпертензивними і нормотензивними суб'єктами [27]. Однак до цих пір клінічні випробування не виявили значних антигіпертензивних ефектів тільки від добавок магнію. Є припущення, що магній може збільшити реакцію на антигіпертензивні препарати.

5.6.5 Магній і цукровий діабет

Діабет є найчастішою основною причиною ХЗН. Гіпомагніємія виникає з частотою 14-48% серед пацієнтів з діабетом 2 типу (T2DM) в порівнянні з 3-15% серед осіб без діабету. Недавній мета-аналіз тринадцяти проспективних когортних досліджень за участю 536 318 учасників і 24 516 випадків діабету надав додаткові докази того, що споживання магнію обернено пов'язане з ризиком T2DM [відносний ризик (RR) 0,78 (95 % ДІ 0,73-0,84)]. Дефіцит магнію також був пов'язаний з розвитком захворювання, а також його тяжкістю: чим нижче рівень магнію, тим швидше погіршення функції нирок у пацієнтів з T2DM [28].

Корекція гіпомагніємії за допомогою дієтичних добавок магнію покращила реакцію інсуліну у літніх та не інсулінозалежних діабетиків та чутливість до інсуліну, а також ме-

таболічний синдром у пацієнтів з Т2ДМ зі зниженим рівнем магнію в сироватці крові. Зв'язок між споживанням магнію і метаболічними параметрами був додатково досліджений в перехресному дослідженні за участю 210 літніх пацієнтів з Т2ДМ, з яких 89% демонстрували низьке споживання магнію і 37% мали гіпомагнезіємію. Метаболічний синдром і депресія були пов'язані з низьким споживанням, але не з метаболічними параметрами (низьким рівнем холестерину високої щільності та тригліцеридів) і артеріального тиску.

Відомий зв'язок між більш низьким рівнем магнію в сироватці крові і порушенням функції нирок. Це підтверджується результатами перехресного дослідження за участю 51 пацієнта з Т2ДМ. Показано, що ХЗН супроводжувалися гіпомагнезіємією, включаючи низький внутрішньоклітинний вміст магнію в еритроцитах, швидше за все, в результаті низького споживання [29].

Як відомо, Т2ДМ значно збільшує ризик шлуночкових аритмій, які є серйозною проблемою у пацієнтів з ХЗН. Результати недавнього перехресного обстеження 750 дорослих з високою поширеністю Т2ДМ показали, що у діабетиків коефіцієнт шансів передчасних шлуночкових комплексів становив 0,24 (95 % ДІ 0,06-0,98), якщо магній у сироватці крові був вище 0,70 ммоль/л порівняно з тими, де він був $\leq 0,70$ ммоль/л [30]. Таким чином, субнормальний сироватковий магній може сприяти аритмії серед пацієнтів з Т2ДМ, і, можливо, добавки магнію у дорослих з Т2ДМ можуть надати захист від шлуночкових аритмій.

Незважаючи на зростаючу кількість доказів про зв'язок між гіпомагнезіємією та резистентністю до інсуліну в Т2ДМ, молекулярна етіологія цього явища погано вивчена. Транзиторний рецептор потенційної мембрани меластину (ТРПМ)-6 є іонним каналом, який має вирішальне значення для гомеостазу магнію і відіграє важливу роль в епітеліально-

му транспорту магнію, а також в активній реабсорбції магнію в кишечнику і нирках. Два рідкісних одиночних нуклеотидних поліморфізми в TRPM6 (V1393I, K1584E) дали сприйнятливості до T2DM, але тільки в тому випадку, якщо споживання магнію було низьким (<250 мг/добу). Інсулін стимулює активність TRPM6 за рахунок підвищення експресії поверхні клітини TRPM6, але цей механізм не співпадає з наведеними вище генетичними варіантами TRPM6. Таким чином, ці дослідження виявляють прямий молекулярний зв'язок між діабетом і магнієм і, таким чином, потенційно пов'язують гомеостаз магнію з діабетичними проблемами.

5.6.6 Магній і втома / депресія

Втома пов'язана із загальною, розумовою та фізичною втомою, зниженням мотивації та активності. Це один з найбільш частих симптомів, пов'язаних з діалізом, з поширеністю від 60 до 97%. Втома часто супроводжується депресією і основні депресивні розлади також дуже поширені серед пацієнтів з ХЗН: 20% пацієнтів з ХЗН порівняно з поширеністю 2-10% у загальній популяції. Лише меншість постраждалих пацієнтів з ХЗН (~20 %) отримує адекватний діагноз та лікування депресії. Тобто, це серйозна проблема для розробки клінічних стратегій, кращого розуміння та управління депресією в цій популяції.

Фундаментальні дослідження показують участь іонів магнію в шляхах, які пов'язані з відомою патофізіологією депресії. N-метил-d-аспартат (NMDA)-ергічна система отримала помітну увагу в контексті розробки нових сполук для розладів настрою в останні роки. Іон магнію є природним антагоністом NMDA-рецепторів і знижені внутрішньоклітинні іони магнію можуть бути відповідальними за підвищену чутливість рецепторів NMDA. Крім цілей NMDA, що беруть

участь в антидепресивній дії магнію, є нейротрофічні фактори мозку (BDNF) і глікогенсинтаза кіназа-3 (GSK-3). Магній підвищує BDNF і пригнічує активність GSK-3, ферменту, що бере участь в механізмах дії антидепресантів. Магній також є кофактором триптофаної гідроксилази, яка каталізує синтез серотоніну. Отже, рівень серотоніну і BDNF збільшується в присутності магнію, що призводить до зменшення інтенсивності депресивних симптомів.

Показано, що короточасне введення магнію володіє потужними антидепресантоподібними властивостями в тесті на примусове плавання у мишей. Після тривалого лікування не спостерігалось розвитку толерантності.

Дослідження у не ниркових пацієнтів з хронічною втомою дійсно відзначало низький рівень внутрішньоклітинного магнію, а добавки магнію призвели до деякого клінічного поліпшення. Додаткові докази були отримані в одному рандомізованому контрольованому дослідженні, яке порівнювало ефективність пероральних добавок магнію зі стандартним антидепресантом іміпраміном в 12-тижневому лікуванні нещодавно діагностованої депресії у двадцяти трьох літніх людей з T2DM і гіпомагнеземією. Тут пероральні добавки магнію з $MgCl_2$ (еквівалентно 450 мг елементарного магнію) були настільки ж ефективними, як 50 мг іміпраміну щодня [31]. Однак, слід зазначити, що жодне дослідження магнію досі спеціально не стосувалося втоми та депресії, пов'язаної з ХЗН. З огляду на недостатність даних про безпеку наявних в даний час антидепресантів у пацієнтів з ХЗН, добавки магнію за умови контролю рівня магнію в сироватці крові можуть стати безпечним терапевтичним варіантом у цій популяції.

Клінічна роль магнію з точки зору користі і шкоди більш високого або нижнього рівня магнію в сироватці крові продовжує привертати все більшу увагу в дослідженнях, про що

свідчить зростаюча література, доступна на цю тему. У пацієнтів з ХЗН кальцифікація судин, гіпертонія, діабет і діабетична нефропатія є поширеними супутніми ситуаціями, пов'язаними зі збільшенням смертності. На всі ці фактори потенційно впливає магній і є накопичені докази корисного впливу добавок магнію і трохи підвищеного рівня магнію. Однак важливо підкреслити, що в більшості досліджень, обговорюваних вище, причинність не може бути виведена з асоціацій, про які повідомлялося. Наприклад, багато зв'язків між споживанням магнію і наслідком можуть представляти справжні відносини, але також можуть бути змішані споживанням магнію, що відображає різні загальні та / або дієтичні звички в стилі життя. Таким чином, потрібні дослідження втручання, щоб підтвердити або спростувати гіпотези, отримані з цих асоціацій.

Зокрема, такі інтервенційні дослідження вже існують. Так, при гіперфосфатемії, пов'язаної з ХЗН, фосфатні сполучні речовини часто необхідні для обмеження всмоктування дієтичних фосфатів. Показано, що комбінація ацетату кальцію і карбонату магнію настільки ж ефективна і однаково добре переноситься, як севеламер гідрохлорид на додаток до зниження споживання кальцію в порівнянні з чистими фосфатними сполучними речовинами на основі кальцію [32]. У дослідженні на тваринах подальший помірно підвищений рівень магнію призвів до позитивного впливу з точки зору кальцифікації. Клінічні дані також продемонстрували, що СаМg не впливає негативно на здоров'я кісток і навіть може допомогти зберегти його, не викликаючи змін кісткового обміну. З огляду на вищенаведене обговорення, терапія СаМg у пацієнтів з гіперфосфатемічним ХЗН пропонує перспективний варіант оцінки благотворного впливу магнію на проблеми зі здоров'ям [33].

Література

1. Luft C. Magnesium — a versatile and often overlooked element: new perspectives with a focus on chronic kidney disease. 2012. *Clin. Kidney J.* V. 5 (Suppl 1).
2. Hypomagnesemia and the risk of death and GFR decline in chronic kidney disease. S. Van Laecke et al. *Am. J. Med.* 2013. V. 126(9). P. 825–831.
3. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. Y. Sakaguchi et al. *Kidney Int.* 2014. V. 85(1). P. 174–181.
4. Hypomagnesemia as a risk factor for the non-recovery of the renal function in critically ill patients with acute kidney injury. S.C. Alves et al. *Nephrol. Dial Transplant.* 2013. V. 28(4). P. 910–916.
5. Floege J. Magnesium in CKD: more than a calcification inhibitor? *J. Nephrology.* 2015. V. 28. P. 269–277.
6. Foley R.N., Parfrey P.S. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J. Nephrol.* 1998. V.11(5). P. 239–245.
7. Shanahan C.M. Vascular calcification — a matter of damage limitation? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. V. 21(5). P. 1166–1169.
8. London G.M. Mechanisms of arterial calcifications and consequences for cardiovascular function. *Kidney Int. Suppl.* 2013. V. 3. P.442–445.
9. Massy Z.A., Drüeke T.B. Magnesium and outcomes in patients with chronic kidney disease: focus on vascular calcification, atherosclerosis and survival. *Clin Kidney J.* 2012. V. 5(Suppl 1). P. 52–61.
10. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. K.L. Tyson et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. V. 23(3). P. 489–494.

11. The relation between hypomagnesaemia and vascular stiffness in renal transplant recipients. S. Van Laecke et al. *Nephrol Dial. Transplant.* 2011. V. 26(7). P. 2362–2369.

12. Relationship between serum magnesium levels and cardiovascular events in chronic kidney disease patients. M. Kanbay et al. *Am. J. Nephrol.* 2012. V. 36(3). P. 228–237.

13. Effect of magnesium supplementation on carotid intima–media thickness and flow-mediated dilatation among hemodialysis patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. M. Mortazavi et al. *Eur. Neurol.* 2013. V. 69(5). P. 309–316.

14. Magnesium supplementation helps to improve carotid intima media thickness in patients on hemodialysis. F. Turgut et al. *Int. Urol. Nephrol.* 2008. V.40(4). P. 1075–1082.

15. Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. X. E. Qu et al. *PLoS ONE.* 2013. V. 8(3). e57720.

16. Dietary magnesium intake is inversely associated with mortality in adults at high cardiovascular disease risk. M. Guasch-Ferré et al. *J. Nutr.* 2014. V.144(1). P. 55–60.

17. Magnesium and FGF-23 are independent predictors of pulse pressure in pre-dialysis diabetic chronic kidney disease patients. A. Fragozo et al. *Clin. Kidney. J.* 2014. V. 7(2). P. 161–166.

18. Magnesium and mortality in patients with diabetes and early chronic kidney disease. A.P. Silva et al. *J. Diabetes Metab.* 2014. V. 5. 347.

19. Matsuzaki H., Kajita Y., Miwa M. Magnesium deficiency increases serum fibroblast growth factor-23 levels in rats. *Magnes. Res.* 2013. V. 26(1). P. 18–23.

20. CaSR-mediated interactions between calcium and magnesium homeostasis in mice. S.J. Quinn et al. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013. V.304(7). E724–E733.

21. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expressions at moderately low calcium concentration. M.E. Rodríguez-Ortiz et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. V. 29(2). P. 282–289.

22. Magnesium, vitamin D status and mortality: results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III. X. Deng et al. *BMC Med.* 2013. V.11. 187.

23. Cunningham J., Rodríguez M., Messa P. Magnesium in chronic kidney disease stages 3 and 4 and in dialysis patients. *Clin. Kidney J.* 2012. V. 5(Suppl 1). i39–i51.

24. Rude R.K., Singer F.R., Gruber H.E. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency. *J. Am. Coll. Nutr.* 2009. V.28(2). P. 131–141.

25. PREVEND Study Group Urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. M.M. Joosten et al. *Hypertension.* 2013. V. 61(6). P. 1161–1167.

26. PREVEND Study Group Urinary and plasma magnesium and risk of ischemic heart disease. M.M. Joosten et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013. V.97(6). P. 1299–1306.

27. Moran M., Guerrero-Romero F. Hypomagnesemia and prehypertension in otherwise healthy individuals. *Eur. J. Intern. Med.* 2014. V. 25(2). P. 128–131.

28. Lower serum magnesium levels are associated with more rapid decline of renal function in patients with diabetes mellitus type 2. P. C. Pham et al. *Clin. Nephrol.* 2005. V. 63(6). P. 429–436.

29. Influence of magnesium status and magnesium intake on the blood glucose control in patients with type 2 diabetes. C.H. Sales et al. *Clin. Nutr.* 2011. V. 30(3). P. 359–364.

30. Low serum magnesium concentrations are associated with a high prevalence of premature ventricular complexes in obese

adults with type 2 diabetes. L. C. Del Gobbo et al. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012. V.11. 23.

31. Barragán-Rodríguez L., Rodríguez-Morán M., Guerrero-Romero F. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial. *Magnes. Res.* 2008. V.21(4). P. 218–223.

32. Calcium acetate and magnesium carbonate association: a good alternative of calcium-based phosphate binders. F. Maduell et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. V. 27(2). 506.

33. Бабієнко В.В., Мокієнко А.В. Магній і хронічні захворювання нирок. *Актуальні проблеми транспортної медицини.* 2023. №4. С. 138-146.

5.7 Магній і ментальні розлади

За оцінками, психіатричні розлади вражають понад один мільярд людей у всьому світі. В останніх звітах стверджується, що глобальний тягар психічних захворювань становить до однієї третини років, прожитих з інвалідністю (YLDs), і 13% життя з поправкою на інвалідність (DALY). Ці цифри пов'язані з високим економічним тягарем, оскільки глобальні прямі та непрямі економічні витрати від психічних розладів оцінюються в 2,5 трильйона доларів США [1].

Більшість психіатричної фармакотерапії необхідно продовжувати роками або навіть довічно. Це викликає серйозні побічні ефекти і коштує дорого [2]. Тому існує велика потреба в нових терапевтичних засобах, які виявилися б ефективними, безпечними та доступними для пацієнта.

Показано, що пероральні харчові добавки покращують клінічні результати госпіталізованих пацієнтів і є економічно ефективними. Останніми роками спостерігається різке зростання кількості досліджень у так званій харчовій психіатрії

[3], де дослідники зосереджуються не лише на впливі загальних модифікацій дієти на деякі психіатричні захворювання, зокрема розладів настрою, а й на потенційній ролі добавок окремих мікроелементів у пацієнтів із психічними розладами [4]. Найбільш вагомими доказами ефективності цих втручань є добавки n-3 поліненасичених жирних кислот (n-3 ПНЖК) при депресії, які через кілька років, ймовірно, стануть частиною стандартної терапії цього захворювання.

Серед мікроелементів магній (Mg^{2+}) відіграє вирішальну роль у роботі мозку та настрої, оскільки він необхідний для оптимальної нервової передачі та бере участь у формуванні мембранних фосфоліпідів. Це пояснює його фундаментальну роль у правильному функціонуванні центральної нервової системи [5].

Зокрема, для психічних захворювань було проведено кілька досліджень, у яких оцінювали рівні магнію в сироватці крові в когортах пацієнтів з депресією [6], шизофренією (SCZ) [7], залежністю [8], тривожністю [9], дефіцитом уваги із гіперактивністю (attention deficit hyperactivity disorder ADHD) [10].

Магній також досліджувався у формі збагаченої дієти та в добавках у високих дозах як допоміжна терапія психічних розладів, зокрема тривожності [11] та розладів настрою [12]. Однак результати звітів щодо рівнів магнію та добавок при психічних захворюваннях часто суперечливі через методологічну неоднорідність, яка включає, серед іншого, методи вимірювання (позаклітинний проти іонізованого магнію) [13] та модальність добавок (доза, режим прийому, використана форма).

Оскільки магній може бути потенційно новою допоміжною терапією психічних розладів, слід вважати необхідною повну характеристику взаємозв'язку між магнієм і психічними розладами. Зокрема, це стосується відповідей на такі за-

питання: (а) Чи змінюються рівні магнію у пацієнтів із психічними розладами? (б) Чи є добавки магнію ефективними та безпечними для пацієнтів, які страждають на психічні захворювання? (в) Якщо так, чи можна визначити бажані дозу, режим прийому або форму елемента?

В огляді літератури [14] проведено аналіз всіх досліджень за участю пацієнтів із різноманітними психіатричними розладами, де оцінювали рівень магнію та/або результати прийому добавок магнію.

5.7.1 Біологічна обґрунтованість застосування магнію для лікування головного мозку та психічних розладів

Магній необхідний для забезпечення правильного функціонування всіх клітин людини, включаючи нейрони. Він бере участь у сотнях ферментативних реакцій, внутрішньоклітинній передачі, процесі мієлінізації, формуванні та підтримці синапсів, а також у регуляції серотонінергічної, дофамінергічної та холінергічної передачі. Тобто, магній є елементом, необхідним для підтримки здоров'я та життєздатності нейронів [15]. Деякі докази також свідчать про те, що магній бере участь у нейрогенетичних процесах і дозріванні новостворених нейронних клітин; ефективно посилює проліферацію нервових стовбурових клітин і ріст нейритів. Завдяки індукції синаптичної пластичності та посиленню синаптичної передачі в гіпокампі шурів магній покращує здатність до навчання, робочу пам'ять, а також коротко- та довготривалу пам'ять [16].

Антидепресивна дія магнію, ймовірно, опосередковується кількома механізмами. Найбільш важливим з них є блокада глутаматергічного рецептора N-метил-D-аспартату (NMDAR). Цікаво, що це та сама мішень для швидкодіючого антидепресанту кетаміну, який також є антагоністом

NMDAR. Однак, інші компоненти глутаматергічної передачі, такі як рецептор AMPA α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти, мабуть, також модулюються магнієм. Ще один відповідний висновок, який підтверджує уявлення про антидепресивну дію магнію, полягає в тому, що дефіцит магнію пов'язано з дисрегуляцією в системі гіпоталамус–гіпофіз–наднирники (НРА), яка, як відомо, бере участь у патогенезі тривожних розладів і депресії. І навпаки, було показано, що підвищення рівня магнію в мозку посилює (а) збереження пам'яті про зникнення страху через посилення передачі сигналів NMDA, (б) експресію нейротрофічного фактора (BDNF), і (в) синаптичну пластичність у префронтальній корі (ПФК). Примітно, що ці ефекти були відсутні в іншій області, тісно пов'язаній з патогенезом депресії, такий як базолатеральна мигдалина [17].

Антидепресивна дія магнію, принаймні частково, опосередковується модуляцією серотонінергічної системи. Насправді магній має синергічний ефект при введенні з молекулами класу селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), при цьому антидепресивна дія магнію послаблюється, коли тваринам попередньо вводять сполуку, яка пригнічує синтез серотоніну. Виявлено, що концентрації як магнію, так і цинку (Zn) були знижені в тканинах гіпокампу жертв самогубства разом зі зміненою глутаматергічною активністю NMDA в гіпокампі [18]. Крім того, кілька звітів показують, що магній є ключовим посередником ефективності антипсихотичних препаратів. Показано, що галоперидол і рисперидон підвищують рівень магнію всередині еритроцитів [19], і лікування психозу, спричиненого гіпопаратиреозом залежить від рівня магнію, причому гіпомагніємія викликає резистентність до антипсихотичних засобів [20].

Проведено комплексний пошук в базі даних PubMed усіх досліджень із застосуванням або аналізом впливу магнію на

психічні розлади за період із 1 січня 2019 р. по 30 березня 2020 р. Пошук повторювався щотижня, останній здійснювався 10 квітня 2020 року [14].

Для обмеження неоднорідності та зменшення упередженості відбору виключені: (1) дослідження, які не вивчали вплив магнію на психіатричні симптоми як основний результат; (2) доклінічні дослідження *in vitro* і *in vivo* (на тваринах); (3) випадок-контроль, серія випадків або звіти про випадки; (4) огляди та/або метааналізи.

Загалом виявлено 1104 цитування. Після видалення дублікатів було розглянуто 698 публікацій. Після першого перегляду на основі назви та анотації 621 видалено, 77 повних текстів статей оцінили на відповідність. Після другого процесу скринінгу 45 досліджень було виключено з таких причин: 11 були дослідженнями на тваринах; сім не повідомили про вплив магнію як про первинні результати; 18 не повідомили про рівні магнію в сироватці крові; три були рецензіями або метааналізами; чотири були доклінічними дослідженнями, а два досліджували не дорослих осіб. Нарешті, 32 статті було визнано відповідними для цього огляду.

Відповідні статті були отримані та включені до огляду, якщо (а) вони повідомляли про вплив магнію, (б) включали психіатричні симптоми як вимірювання результату та (в) залучали людей і повідомляли про випробування [14].

Більшість результатів розглянутих досліджень зосереджено на депресії та депресивних симптомах, і лише невелика кількість досліджень стосується інших психічних розладів.

5.7.2 Депресія

Розглянуто всі рандомізовані клінічні випробування (РКВ), які вивчали вплив магнію на депресивні розлади. Виявлено дванадцять досліджень, які показали в основному

позитивні результати, навіть якщо вони проводилися в різних популяціях і вимірювали симптоми різними інструментами.

Досліджували кілька мікроелементів, у тому числі сироватковий магній, у пацієнтів із депресією порівняно зі здоровими особами в контролі. Повідомлено про значне зниження концентрації магнію у пацієнтів з депресією, однак два дослідження, проведені серед жінок, не повідомили про значне зниження рівня магнію.

В трьох дослідженнях визначено кореляцію рівня магнію з тяжкістю симптомів, виміряних різними інструментами, але результати виявились неоднозначними.

Одне дослідження показало лише невелику кореляцію між психомоторною відсталістю та рівнем магнію в плазмі. Цікаво, що пацієнти з вищим рівнем магнію в плазмі на початку лікування показали більше покращення стану, ніж пацієнти із нижчим рівнем магнію на початку лікування.

Проаналізовано два дослідження на здорових популяціях, які оцінювали кореляцію між рівнем магнію та симптомами депресії. Зокрема, Tarleton et al. (2019) [21] розглянули результати Анкети здоров'я пацієнтів (PHQ) у великій когорті з 3604 здорових дорослих і показали значний зв'язок між вмістом магнію в сироватці крові та симптомами. Так само Salehi-Pourmehr et al. (2019) [22] провели дослідження вагітних жінок із надмірною вагою і також встановили позитивну значущу кореляцію.

Крім того, у п'ятьох РКД, де магній застосовували окремо або як додаткову терапію пацієнтів з депресією, повідомлено про контрастні результати. Зокрема, це три позитивні дослідження, які демонструють ефективність добавок магнію в лікуванні депресії. Навпаки, Fard et al. (2017) [23] показали, що магній не зменшує симптоми тривоги та депресії у жінок після пологів. Mehdi et al. (2017) [24] не виявили значного впливу сульфату магнію на депресію.

Підсумовуючи поточні дані про вплив магнію на депресію, слід підтвердити необхідність довгострокових досліджень з розширеним спостереженням, більшими розмірами вибірки та повторними психопатологічними оцінками в різний час.

5.7.3 Тривожні розлади

У процесі скринінгу визначено чотири дослідження, які аналізували концентрацію магнію у пацієнтів, які страждають на тривожні розлади. Три з них повідомили про відсутність істотних відмінностей у рівнях магнію в сироватці крові при генералізованому тривожному розладі (ГТР), панічному розладі та симптомах тривоги. Навпаки, Camardese et al. (2012) [25] припустили, що гіпомагніємія може відігравати певну роль у реагуванні на ліки у пацієнтів з депресією, оскільки є кореляція між нижчими рівнями магнію та поганими результатами лікування пацієнтів.

Garalejic et al. (2010) [26] також досліджували взаємозв'язок між показниками шкали тривоги Гамільтона (НАМА) та рівнями магнію. На відміну від інших дослідження розглядало рівні магнію в перитонеальній рідині серед 87 безплідних жінок, які проходили лапароскопію, виявивши сильну негативну кореляцію між вираженістю тривожних симптомів і концентрацією магнію в перитонеальній рідині. В результаті автори припустили, що зниження перитонеальної концентрації магнію може бути викликане більшою продукцією ендогенних катехоламінів (переважно адреналіну) у пацієнтів, які показують вищі бали при оцінці симптомів тривоги.

Що стосується використання добавок магнію в психофармакологічному лікуванні, виявлено одне дослідження щодо такого впливу на симптоми тривоги [23]. Симптоми

тривоги оцінювали за шкалою Спілбергера. Не спостерігалося статистично значущої різниці в середніх балах тривоги.

5.7.4 Обсесивно-компульсивний розлад (ОКР)

Існує дуже мало наукових даних про рівні мікроелементів у сироватці крові у пацієнтів з обсесивно-компульсивним розладом (ОКР). Знайдено лише одне дослідження [27], яке описало зниження рівня магнію разом із рівнями цинку та заліза у пацієнтів з ОКР у порівнянні зі здоровими особами контролю.

5.7.5 Шизофренія (SCZ)

Повідомлялось [28], що у пацієнтів із SCZ спостерігалося підвищення концентрації магнію в плазмі крові, а також зниження рівня магнію після введення галоперидолу. В одному дослідженні [29] вивчали концентрацію магнію у суїцидальних і несуйцидальних пацієнтів із SCZ. Встановлено вищу концентрацію магнію в тромбоцитах суїцидальних пацієнтів і більш високе співвідношення $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ у тромбоцитах несуйцидальних пацієнтів, як непрямий показник вищої концентрації Ca^{2+} . Однак, такий дисбаланс все ще потребує подальших досліджень, щоб з'ясувати участь Mg і Ca у SCZ, а також можливий зв'язок із антипсихотичною дією.

5.7.6 Розлади харчової поведінки

Велике ретроспективне дослідження Raj et al. (2012) [30] мало на меті визначити поширеність гіпомагніемії і клінічні характеристики підлітків, госпіталізованих з діагнозом розлад харчової поведінки DSM-IV. Вони виявили гіпомагніемію приблизно у 16% учасників.

5.7.7 Синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ)

У дослідженні випадок-контроль Mahmoud et al. (2011) [31] виявили, що рівень магнію був значно нижчим у дітей із СДУГ порівняно з контрольною групою. У нещодавній публікації Skalny et al. (2020) [32] також спостерігали значну різницю у вмісті магнію між пацієнтами з СДУГ та контрольною групою нейротипів відповідної статі та віку. Однак на закономірності рівнів мікроелементів і мінералів при СДУГ суттєво вплинули стать і вік.

5.7.8 Розлад аутистичного спектру (РАС)

Що стосується ролі мікроелементів у цій групі розладів, два дослідження не виявили статистично значущої різниці в рівнях магнію у дітей з діагнозом РАС порівняно з нейротиповими дітьми відповідного віку та статі, тоді як одне дослідження продемонструвало нижчі рівні Mg у великій когорті китайських дітей з діагнозом РАС.

В процесі обговорення автори [14] зауважують наступне.

Результати щодо зв'язку між психічними розладами та магнієм все ще є малопереконливими. Зокрема, виявлено велику кількість досліджень, що оцінюють рівень магнію в сироватці крові при різних психічних розладах, особливо депресії. Однак лише кілька РКД перевіряли ефективність магнію окремо або як додаткової терапії при лікуванні різних психічних розладів, і лише два дослідження досліджували присутність магнію в харчових звичках хворих на шизофренію та депресію відповідно. Примітно, що наявність багатьох досліджень депресії не є дивною, оскільки вико-

ристання магнію здебільшого зберігається для депресивних розладів через його участь в основних механізмах фізіопатології депресії. Крім того, попередні дані повідомляли про те, що потенційна ефективність магнію при депресії може бути пов'язана з модуляцією глутаматергічних сигналів, які відіграють ключову роль у нейропротекції, і з тим фактом, що магній діє як антагоніст NMDA-рецепторів [17]. Також показано, що магній може мати синергетичний ефект у поєднанні з антидепресантами. Дійсно, огляд, проведений Serefko et al. (2016) свідчить, що магній може підвищити ефективність стандартного лікування антидепресантами [33].

Роль магнію в депресії також була продемонстрована в кількох доклінічних дослідженнях. Poleszak et al. (2005) виявили, що магній підсилює антидепресивну дію іміпраміну у мишей за допомогою тесту примусового плавання (FST) [34]. Та ж дослідницька група в 2006 році показала, що поєднання субтерапевтичних доз Mg^{2+} з субтерапевтичними дозами іміпраміну призводить до значного антидепресивного ефекту у моделях на тваринах [35]. Singewald та ін. (2004) продемонстрували, що іміпрамін може змінити поведінку, схожу на депресію, у щурів із низьким рівнем магнію [36]. Poleszak et al. (2007) показали, що магній у поєднанні з антагоністом NMDA під назвою МК-801, який схожий на кетамін, посилює його антидепресивний ефект [37]. Murck et al. (2013) повідомили, що магній і кетамін мають подібну дію на синапси, тому у пацієнтів з депресією рівень магнію можна використовувати для прогнозування ефекту кетаміну [38].

Таким чином, необхідні подальші дослідження впливу антидепресантів на внутрішньоклітинну концентрацію магнію в нейронах. Дослідження щодо депресії підкреслило зв'язок між розвитком цієї інвалідизуючої хвороби та зниженням рівня магнію в плазмі крові, що узгоджується з попередніми оглядами та мета-аналізами [12]. У світлі цих

результатів кілька досліджень припустили, що для дорослих, які спостерігаються в закладах первинної медичної допомоги, нижчий рівень магнію в сироватці крові пов'язаний із симптомами депресії. Це зрештою підтверджує використання додаткового магнію як терапії. З цієї причини магній може вважатися ознакою патології або може представляти біомаркер відповіді на медикаментозне лікування у пацієнтів із розладами настрою, як також повідомлялося в попередньому огляді [39]. Дійсно, пацієнти з рефрактерною до терапії депресією мають нижчий рівень магнію в центральній нервовій системі порівняно з контрольною групою [25]. У спробі розробити дієтичну терапію для пацієнтів з депресією з низьким рівнем магнію, було б корисно використовувати його дозу в поєднанні зі стандартним лікуванням антидепресантами для покращення наслідків захворювання, забезпечуючи індивідуальний підхід до депресії.

Однак, лише кілька досліджень вивчали ефективність добавок магнію окремо або як доповнення до інших препаратів. Зокрема, з цих досліджень виявилось, що магній окремо, магній та інші мікроелементи, магній з вітаміном В6 або магній у комбінації з антидепресантами не можна вважати значно ефективними для лікування депресії, оскільки результати суперечливі. Встановлено, що внутрішньовенне введення магнію мало лише частковий незначний антидепресивний ефект у пацієнтів з депресією [24]. Можливим поясненням може бути особлива фармакокінетика магнію. Дійсно, загальна концентрація магнію є переважно внутрішньоклітинною, а концентрація вільних іонів не завжди корелює з загальною концентрацією.

Важливо, що супутні захворювання та інші фактори, такі як вік і географічне розташування, можуть сприяти отриманню суперечливих результатів. Крім того, інші фактори, пов'язані з психіатричними пацієнтами, можуть вплинути

на ці висновки, такі як малорухливий спосіб життя, нездоровий режим харчування, куріння, зловживання алкоголем або психоактивними речовинами та зниження відповідності лікуванню.

Подібним чином докази, що свідчать про взаємозв'язок між тривожними розладами та магнієм, все ще суперечливі, хоча цей зв'язок добре встановлений у науковій літературі [40]. Однак ці негативні результати можуть бути пов'язані з невеликою кількістю досліджень, які вивчали значення магнію при тривожних розладах за останні 10 років, що зрештою свідчить про необхідність майбутніх досліджень, зосереджених на з'ясуванні механізму дії магнію, щоб визначити, чи має він анксиолітичні властивості.

Крім того, неоднозначні результати також були отримані в дослідженнях зв'язку між режимом харчування та дефіцитом магнію чи інших елементів (наприклад, цинку, заліза) у пацієнтів із СДУГ. Деякі дослідження показали ефективність, а інші – ні. Ці різні результати можуть бути пов'язані з різними мінеральними добавками, а також з різними характеристиками пацієнтів за віком, тяжкістю та підтипом СДУГ.

Важливо, що цей огляд можна розглядати в світлі деяких обмежень, які впливають із неоднорідності включених досліджень з точки зору (1) типів добавок магнію, (2) цільової популяції (3), періоду спостереження (4), результату заходу (4), тяжкості хвороби (5), розміру вибірки, (6) супутніх захворювань та (7) способу життя. Усі ці фактори могли обмежити можливість узагальнення результатів і ускладнили їх порівняння.

Через відсутність узгодженості між доступними дослідженнями існує обмежена кількість доказів того, що магній, окремо або як додаткова терапія, корисний для лікування різних психічних розладів, навіть якщо велика кількість даних показала зниження рівня в плазмі, особливо у пацієнтів

з депресією. Тому для обґрунтування ролі та впливу магнію на психіатричні захворювання потрібні більш масштабні та однорідні дослідження [41].

Література

1. Doran C.M., Kinchin I. A review of the economic impact of mental illness. *Aust. Health Rev.* 2019. V. 43. P. 43–48.

2. Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review. S.-M. Wang et al. *Chonnam Med. J.* 2018. V. 54. 101.

3. Sarris J. Nutritional Psychiatry: From Concept to the Clinic. *Drugs.* 2019. V. 79. P. 929–934.

4. The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: A meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. J. Firth et al. *World Psychiatry.* 2019. V. 18. P. 308–324.

5. Magnesium and health outcomes: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational and intervention studies. N. Veronese et al. *Eur. J. Nutr.* 2020. V. 59. P. 263–272.

6. Hypomagnesaemia linked to depression: A systematic review and meta-analysis. W. Cheungpasitporn et al. *Intern. Med. J.* 2015. V. 45. P. 436–440.

7. Magnesium in schizophrenia. M. Ordak et al. *Pharmacol. Rep.* 2017. V. 69. P. 929–934.

8. Nechifor M. Magnesium in addiction — A general view. *Magnes. Res.* 2018. V. 31. P. 90–98.

9. The Role of Elements in Anxiety. K. Młyniec et al. *Vitam. Horm.* 2017. V. 103. P. 295–326.

10. Magnesium status and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis. M. Effatpanah et al. *Psychiatry Res.* 2019. V. 274. P. 228–234.

11. Boyle N.B., Lawton C., Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress-A Systematic Review. *Nutrients*. 2017. V. 9. 429.

12. Phelan D., Molero P., Martínez-González M.A., Molendijk M. Magnesium and mood disorders: Systematic review and meta-analysis. *BJPsych Open*. 2018. V. 4. P. 167–179.

13. Level of magnesium in psychiatry—What is the cause of ambiguous results? M. Ordak et al. *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2018. V.1. 136.

14. The Role and the Effect of Magnesium in Mental Disorders: A Systematic Review. A. Botturi et al. *Nutrients*. 2020. V. 12(6). 1661.28.

15. Yamanaka R., Shindo Y., Oka K. Magnesium is a key player in neuronal maturation and neuropathology. *Int. J. Mol. Sci*. 2019. 20.

16. Magnesium promotes the viability and induces differentiation of neural stem cells both in vitro and in vivo. C. Wu et al. *Neurol. Res*. 2019. V. 41. P. 208–215.

17. Effects of elevation of brain magnesium on fear conditioning, fear extinction, and synaptic plasticity in the infralimbic prefrontal cortex and lateral amygdala. N. Abumaria et al. *J. Neurosci*. 2011. V. 31. P. 14871–14881.

18. Zinc, magnesium and NMDA receptor alterations in the hippocampus of suicide victims. M. Sowa-Kućma et al. *J. Affect. Disord*. 2013. V. 151. P. 924–931.

19. The influence of some antipsychotics on erythrocyte magnesium and plasma magnesium, calcium, copper and zinc in patients with paranoid schizophrenia. M. Nechifor et al. *J. Am. Coll. Nutr*. 2004. V. 23. 549S–551S.

20. Ang A.W.K., Ko S.M., Tan C.H. Calcium, magnesium, and psychotic symptoms in a girl with idiopathic hypoparathyroidism. *Psychosom. Med*. 1995. V. 57. P. 299–302.

21. The Association between Serum Magnesium Levels and Depression in an Adult Primary Care Population. E.K. Tarleton et al. *Nutrients*. 2019. V. 11. 1475.

22. Screening of depression in overweight and obese pregnant women and its predictors. H. Salehi-Pourmehr et al. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019. V. 45. P. 2169–2177.

23. Effects of zinc and magnesium supplements on postpartum depression and anxiety: A randomized controlled clinical trial. F.E. Fard et al. *Women Health*. 2017. V. 57. P. 1115–1128.

24. Double-blind, randomized crossover study of intravenous infusion of magnesium sulfate versus 5% dextrose on depressive symptoms in adults with treatment-resistant depression. S.M. Mehdi et al. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2017. V. 71. P. 204–211.

25. Plasma magnesium levels and treatment outcome in depressed patients. G. Camardese et al. *Nutr. Neurosci.* 2012. V. 15. P. 78–84.

26. Hamilton anxiety scale (HAMA) in infertile women with endometriosis and its correlation with magnesium levels in peritoneal fluid. E. Garalejić et al. *Psychiatr. Danub.* 2010. V. 21. P. 64–67.

27. Alterations of serum zinc, copper, manganese, iron, calcium, and magnesium concentrations and the complexity of interelement relations in patients with obsessive-compulsive disorder. H. Shohag et al. *Biol. Trace Elem. Res.* 2012. V. 148. P. 275–280.

28. Effects of haloperidol on human plasma magnesium. K. Jabotinsky-Rubin et al. *J. Psychiatr. Res.* 1993. V. 27. P. 155–159.

29. Ruljancic N., Mihanovic M., Cepelak I., Bakliza A. Platelet and serum calcium and magnesium concentration in suicidal and non-suicidal schizophrenic patients. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2013. V. 67. P. 154–159.

30. Raj K.S., Keane-Miller C., Golden N.H. Hypomagnesemia in adolescents with eating disorders hospitalized for medical instability. *Nutr. Clin. Pract.* 2012. V. 27. P. 689–694.

31. Mahmoud M.M., El-Mazary A.A., Maher R.M., Saber M.M. Zinc, ferritin, magnesium and copper in a group of Egyptian children with attention deficit hyperactivity disorder. *Ital. J. Pediatr.* 2011. P. 37. 60.

32. Serum zinc, copper, zinc-to-copper ratio, and other essential elements and minerals in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A.V. Skalny et al. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2020. V. 58. 126445.

33. Serefko A., Szopa A., Poleszak E. Magnesium and depression. *Magnes. Res.* 2016. V. 29. P. 112–119.

34. Effects of acute and chronic treatment with magnesium in the forced swim test in rats. E. Poleszak et al. *Pharmacol. Rep.* 2005. V. 57. P. 654–658.

35. Immobility stress induces depression-like behavior in the forced swim test in mice: Effect of magnesium and imipramine. E. Poleszak et al. *Pharmacol. Rep.* 2006. V. 58. P. 746–752.

36. Magnesium-deficient diet alters depression- and anxiety-related behavior in mice-influence of desipramine and *Hypericum perforatum* extract. N. Singewald et al. *Neuropharmacology.* 2004. V. 47. P. 1189–1197.

37. NMDA/glutamate mechanism of antidepressant-like action of magnesium in forced swim test in mice. E. Poleszak et al. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2007. V. 88. P. 158–164.

38. Murck H. Ketamine, magnesium and major depression—from pharmacology to pathophysiology and back. *J. Psychiatr. Res.* 2013. V. 47. P. 955–965.

39. Effects of Magnesium Supplementation on Unipolar Depression: A Placebo-Controlled Study and Review of the Importance of Dosing and Magnesium Status in the Therapeutic Response. B. Ryszewska-Pokraśniewicz et al. *Nutrients.* 2018. V.10.1014.

40. Association between magnesium intake and depression and anxiety in community-dwelling adults: The Hordaland Health Study. F.N. Jacka et al. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2009. V. 431. P. 45–52.

41. Бабієнко В. В., Мокієнко А. В., Комлевой О. М., Горошков О. В. Магній і ментальні розлади. *Вісник морської медицини*. 2022. №4(97). С. 85-93.

5.8 Магній і стрес

На початку двадцятого століття Уолтер Кеннон започаткував дослідження щодо важливості симпатичної нервової системи в адаптації організму. Клод Бернар був першим, хто визначив термін «*mieu interieur*» як «сталість внутрішнього середовища». Уолтер Кеннон ввів терміни «гомеостаз» і «fight-or-flight response» — «відповідь боротьба або втеча». Згодом Ганс Сельє в 1936 році запропонував концепцію загального адаптаційного синдрому як неспецифічну реакцію організму на будь-яку вимогу до змін. Він складається з трьох стадій адаптації: початкова короткочасна тривожна реакція, тривалий період опору, стадія виснаження і смерті. Незважаючи на відсутність загальноприйнятого визначення, стрес можна розуміти як складну адаптивну біохімічну, фізіологічну, психологічну та генетичну зміну експресії організму (реакція на стрес), викликану стимулом (стресором), який мозок сприйняв як небезпечний.

Нейроендокринна реакція на стрес ініціює гіпервентиляцію, підвищення артеріального тиску, прискорене серцебиття, судомоторну реакцію (потовиділення), посилений приплив крові до скелетних м'язів і порушення функції кишечника (захисна реакція «боротьби або втечі»), щоб дати можливість тілу вижити. Крім того, активуються нейрони в гіпокампі та неокортексі, де загрозові стимули асоціюються

зі страхом для адаптації майбутньої поведінки, щоб уникнути небезпеки.

Для подальшого уточнення концепції стресу Sterling and Eyer (1981) запропонували термін алостазис для опису процесу досягнення стабільності через зміни. Порівняно з гомеостатичними значеннями (кисень крові, рН крові та температура тіла), які мають бути у вузькому діапазоні, алостатичні медіатори (гормони гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, катехоламіни та цитокіни) можуть відрізнитися під час повсякденних і сезонних справ.

Нині глибокі наслідки стресу для патології людини одноставно визнаються і представляють собою динамічну область досліджень. Існує постійний інтерес до виявлення нових можливостей для полегшення стресу та покращення якості життя в сучасному світі, що швидко змінюється.

Ідея про те, що добавки магнію (Mg) змінюють ефект хронічного стресу, виникла в 1981 році (Classen, 1981) [1]. Ця гіпотеза, безумовно, можлива, враховуючи повсюдне поширення та роль магнію в організмі [2].

5.8.1 Взаємодія магнію зі стресовими шляхами

Показано, що гострий стрес пов'язаний із підвищенням рівня магнію в плазмі крові та збільшенням екскреції магнію з сечею [4]. Переміщення магнію з внутрішньоклітинного простору в позаклітинний спочатку відіграє захисну роль, щоб зменшити несприятливі наслідки стресу, але тривалі періоди стресу призводять до прогресуючого дефіциту магнію та шкідливих наслідків для здоров'я. Крім того, стрес і гіпомagneмія потенціюють негативні ефекти один одного в патогенному замкнутому колі. Низьке співвідношення Mg/Ca посилює вивільнення катехоламінів у відповідь на стрес. Жирні кислоти, що утворюються в результаті

адренергічного ліполізу, формують недисоційовані магнієві мила, що ще більше посилює дефіцит магнію. Дефіцит Mg також сприяє вивільненню судинозвужувальних факторів і факторів агрегації тромбоцитів (похідних від метаболізму жирних кислот і ендотелію), збільшує співвідношення тромбоксану В2 до простагландину І2 (ТхВ2/РgІ2) і посилює внутрішньосудинне згортання крові [5-7]. Найцікавіше те, що дефіцит Mg сам по собі не викликає певної патології, але знижує толерантність до вторинного стресу [8].

Активні транспортні системи між плазмою та спинномозковою рідиною забезпечують підвищені та відносно постійні концентрації магнію в спинномозковій рідині (зазвичай 1,1 ммоль/л у спинномозковій рідині порівняно з 0,8 ммоль/л у плазмі) [4]. Є повідомлення про те, що парентеральне введення сульфату магнію збільшує концентрацію магнію в цереброспинальній рідині приблизно на 20-25% приблизно за 4 години [9, 10].

Що стосується механізмів дії, Mg впливає на ряд нейромедіаторних систем. Він пригнічує вивільнення збуджувальних нейротрансмітерів, а також діє як електричний антагоніст рецептора глутамату, N-метил-D-аспартату (NMDA). Mg також перешкоджає проникненню кальцію через напругозалежні канали всіх типів. На додаток до прояву агоністичних властивостей рецепторів γ -аміномасляної кислоти А, він є антагоністом рецепторів ангіотензину II. Mg пригнічує нейротрансмісію, пов'язану з кальцієм/протеїнкіназою С, збільшує зворотне захоплення глутамату шляхом стимуляції Na^+/K^+ -АТФ-ази та бере участь у активності мітохондріальних АТФ-залежних калієвих каналів [4, 9, 11, 12]. Крім того, Mg пригнічує активність фосфорилування глікогенсинтази-кінази-3 (GSK-3), збільшує експресію нейротрофічного фактора мозку (BDNF) і посилює зв'язування цАМФ (CREB)/BDNF в серотонінергічній системі. Всі ці

механізми пов'язані з антидепресивною активністю цього іона [13].

Також зростає кількість доказів, які вказують на те, що психологічний стрес сприяє окислювальному стресу, головним чином шляхом автоокислення катехоламінів. Він посилює перекисне окислення ліпідів, збільшує вироблення маркерів окислювального пошкодження ДНК (8-оксо-7,8-дигідрогуанін) і знижує антиоксидантну активність плазми [14]. Багатьом із цих процесів протидіє Mg [9].

Стресовий фактор (фізичний або психологічний) спочатку активує гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову (НРА) вісь і вегетативну нервову систему. Активація цих систем призводить до вивільнення катехоламінів із симпатичних нервів і мозкової речовини надниркових залоз, а також кортикотропін-релізінг-фактора (CRF) і вазопресину (AVP) із парвоцелюлярних нейронів. Через кілька секунд адренкортикотропний гормон (АКТГ) виділяється з передньої частки гіпофіза і стимулює вивільнення глюкокортикоїдів з кори надниркових залоз. CRF є нейромедіатором, який бере участь у координації ендокринної, вегетативної, поведінкової та імунної відповідей на стрес, і введення якого викликає ефекти, схожі на стрес. Магній прямо чи опосередковано взаємодіє з діяльністю ряду цих нейромедіаторів і нейрогормонів. Mg стабілізує зв'язування з рецептором CRF і безпосередньо корелює з кількістю сайтів зв'язування CRF. З іншого боку, Mg стимулює Na^+/K^+ -АТФазу, що знижує чутливість CRF-рецепторів [15].

Mg також зменшує вивільнення АКТГ і модулює чутливість кори надниркових залоз до цього гормону. Оскільки інтрацеребровентрикулярне введення ангіотензину II (АТІІ) збільшує секрецію АКТГ і AVP через CRF, припускають, що Mg індукує пригнічення активності НРА-осі, принаймні

частково, через антагонізм ефектів АГПІ [4]. У стресових ситуаціях введення $MgSO_4$ зменшує вивільнення AVP [16], нейропептиду, який відіграє важливу роль у генеруванні емоцій, соціальній поведінці (агресії), а також у навчанні та пам'яті [17].

Інший шлях, на який впливає Mg, це серотонінергічна система. Mg діє як кофактор для триптофангідроксилази, втручається в зв'язування серотонінових рецепторів *in vitro* та виявляє прямий посилюючий вплив на передачу серотонінових рецепторів 5-HT_{1A} [13, 18]. Дослідження мікродіалізу показали, що стресори можуть змінювати позаклітинні рівні серотоніну в різних областях мозку. Серотонін бере участь у нейроендокринній регуляції стресу через вплив на пролактин, окситоцин, AVP, CRF та активність АКТГ [19]. Порушення регуляції осі НРА та сенсibiliзація опосередкованої рецептором 5-HT₂ сигналізації, індукованої ХНН, вказує на те, що хронічний стрес є причиною депресії та тривоги [13, 20].

Є гіпотеза, що захисний ефект естрогенів під час стресу частково опосередковується Mg [15]. Наприклад, відомо, що естрогени опосередковують переміщення Mg із плазми в клітини та підвищують внутрішньоклітинні рівні Mg. Подібним чином, сироваткові рівні Mg^{2+} і загального магнію були обернено пропорційні рівню концентрації естрогену. У жінок у постменопаузі замісна терапія естрогеном пригнічує реакцію осі НРА на емоційний стрес.

Крім кортизолу, пролактин розглядається як вимірний маркер стратегії подолання «психологічного стресу» [21]. Крім того, Mg діє як позитивний алостеричний модулятор для зв'язування окситоцину з рецептором, і таким чином полегшує дію нейропептиду для полегшення стресу [22].

5.8.2 Дефіцит магнію, стрес і різні патології

Клінічні прояви гіпомагніємії включають нервово-м'язову дратівливість, слабкість, тремор, фасцикуляції, тетанію, головні болі, фокальні судоми, гіперемоційність, генералізовану тривожність, панічні атаки, безсоння, втому та астенію. Для симптоматичних пацієнтів слід оцінити рівень магнію в плазмі, магній в еритроцитах, кальцій у плазмі та добову магнезіурію, кальційурію та тест на затримку магнію. Полегшення клінічних проявів пероральним прийомом 5 мг магнію/кг/день підтверджує діагноз. Експериментальні дані показують, що щури з дефіцитом магнію демонструють дещо підвищений рівень кортикостерону в плазмі, підвищену дратівливість і агресивну поведінку, а також вищу смертність порівняно з контрольною групою. Дослідження генетичної схильності до дефіциту магнію показали, що гени і пов'язані, і непов'язані з основним комплексом гістосумісності (МНС) (HLA і H-2), є факторами, що сприяють статусу Mg. Також виявлено цікавий зв'язок між HLA-B35, типом особистості А і низьким статусом Mg²⁺. Люди HLA-B35 частіше зустрічаються серед чутливих до стресу суб'єктів поведінки типу А та демонструють нижчий рівень магнію в еритроцитах, ніж неносії. Більше того, ці особи демонструють порушення цитотоксичності та вищі титри антитіл після вакцинації проти грипу, що підтверджує зв'язок між генетичним фоном, дефіцитом Mg, стресом та аутоімунітетом. Загальновизнано, що у відповідь на психологічний стресор люди типу А виявляють підвищене вивільнення катехоламінів і кортизолу, що, як наслідок, знижує рівень Mg і підвищує ризик серцево-судинних захворювань порівняно з поведінкою типу В.

Експериментальний дефіцит Mg також пов'язаний з порушенням режиму сну. У щурів дефіцит Mg пов'язаний

із збільшенням амплітуди добових коливань сну та дельта-потужності повільного сну, а також, як було зазначено, скорочує тривалість життя та знижує репродуктивну здатність [23]. У людей хронічна депривація сну пов'язана з прогресивним зниженням рівня внутрішньоклітинного Mg, скороченою тривалістю серцево-легеневих вправ і підвищеною гіперчутливістю хронотропної відповіді на симпатичну нервову стимуляцію [24]. Цікаво, що дефіцит Mg пов'язаний зі зниженням рівня мелатоніну, а його додавання полегшує симптоми [25]. У пацієнтів літнього віку введення Mg (10 ммоль і 20 ммоль кожного протягом 3 днів, а потім 30 ммоль протягом 14 днів) значно підвищувало повільний сон, рівні реніну протягом ночі та рівні альдостерону в другій половині ночі, але знижувало рівні кортизолу в першій частині ночі [26].

Світлочутливий головний біль є ще одним станом, який посилюється стресом і дефіцитом Mg. Навіть носіння затемнених окулярів у приміщенні вважається дійсним показником психологічного розладу. Пацієнти, найбільш сприйнятливі до розвитку цього стану, включають фотофобію у вигляді офтальмологічного дискомфорту під час візуальних навантажувальних тестів. Показано, що люди, які страждають на мігрень з аурою або без неї, а також на головні болі напруги, демонструють значно нижчі рівні концентрації магнію в сироватці крові та слині. Гіпомагніємія підвищує чутливість церебральних артерій до CO₂, що, у свою чергу, сприяє церебральному вазоспазму та головному болю. Незважаючи на суперечливість, деякі автори рекомендують внутрішньовенне введення 1 грама MgSO₄ для лікування мігрені [27].

Фіброміалгія вважається розладом, пов'язаним зі стресом, причому як початок, так і загострення синдрому пов'язані з інтенсивними стресовими періодами. Пацієнти

з фіброміалгією часто демонструють хронічний, поширений біль [28]. Показано, що існує зворотна кореляція між рівнями магнію та клінічними параметрами у пацієнтів з фіброміалгією [29]. Сприятлива роль Mg при цій патології, імовірно, ґрунтується на його антагоністичній дії на NMDA-рецептори, які залучені в процес центральної сенсибілізації. Різні дослідження також показали, що пацієнти з хронічною втомою, тісно пов'язаною з фіброміалгією, демонструють низькі рівні Mg, які корелюють із загальною антиоксидантною здатністю крові та концентрацією GSH, але не з перекисним окисленням ліпідів *in vitro*. У цих пацієнтів щотижневі ін'єкції 1 грама MgSO₄ призвели до значного покращення рівня енергії, болю та емоційних реакцій за шкалою здоров'я Nottingham [4]. Є думка, що фіброміалгія та синдром хронічної втоми є клінічними формами дефіциту магнію, пов'язаного з дисфункцією біологічного годинника.

Повідомлялося про цікаву кореляцію між дефіцитом магнію та синдромом дефіциту уваги/гіперактивності (СДУГ). Підвищений рівень суб'єктивного стресу та непереносимість стресу часто згадується як частина клінічної картини СДУГ і часто ці пацієнти мають високі постстресові концентрації кортизолу [30]. У дослідженні, яке обстежувало 116 дітей, у 95% дітей з цією патологією був дефіцит Mg. Хоча докази щодо покращення симптомів СДУГ за допомогою добавок Mg неоднозначні, деякі дослідження показують, що прийом Mg-B₆ протягом принаймні двох місяців значно пом'якшував гіперактивність і гіперемоційність/агресивність і покращував увагу в школі [31]. Цікаво, що симптоми СДУГ знову з'являються через кілька тижнів після припинення лікування разом зі зниженням рівня Mg в еритроцитах. Mg-B₆ також виявився ефективним у лікуванні синдрому Туретта, який пов'язаний із підвищеною враз-

ливістю до стресу, а дефіцит магнію вважається основним провокуючим фактором. Гіпомагніємія пов'язана із заго-стренням нервової збудливості, підвищеною тривожністю, пізньою орофациальною дискінезією та мігренню. Ці симптоми полегшуються введенням комбінації 0,5 мекв/кг Mg та 2 мг/кг вітаміну B₆ [32]. Виявлена зворотна кореляція між аудіогенним стресом і рівнями Mg в еритроцитах. Низький рівень Mg пов'язаний із чутливістю до шуму, спричиненими шумом емоційною лабільністю та відчуттям напруги. Тривалий вплив шуму дорожнього руху як у дітей, так і у дорослих призводить до підвищення нічної секреції норадреналіну та кортизолу порівняно з контрольною групою. Застосування Mg є ефективним у зменшенні ототоксичності [18], а також у зменшенні стресу під час транспортування [8]. Холодовий стрес також викликає зниження рівня Mg у спинномозковій рідині та підвищує частоту клінічних проявів. Описана кореляція між рівнями Mg (у сироватці крові та перитонеальній рідині) та сприйняттям стресу [33, 34] у відносно здорових дорослих жінок, які не можуть завагітніти, але без визначених органічних причин.

Зараз добре відомо, що дефіцит магнію сприяє епілептиформним розрядам у зрізах гіпокампу і при аудіогенних нападах. Нейрони гіпокампу більш чутливі до низького рівня Mg, ніж нейрони з інших областей мозку, і їх реакція на дефіцит Mg відрізняється залежно від періоду розвитку [35]. Дослідження на людях показують, що стрес збільшує частоту та важкість нападів у хворих на епілепсію [36].

Стрес також впливає на схильність до нейродегенеративних розладів, таких як розсіяний склероз і хвороба Альцгеймера. Прозапальні ефекти, пов'язані зі стресом, посилюються та чинять шкідливу дію на нейрони, включаючи підвищення рівня IL6, який ініціює активацію мікроглії. Крім того, дефіцит магнію збільшує надходження кальцію

в нейрони і, отже, збільшує вироблення NO, що пов'язано з цитотоксичними ефектами [12]. Останні дані також вказують на можливий зв'язок між гострим і раптовим психологічним стресом і появою злоякісних пухлин головного мозку [37]. Крім того, люди після перенесеного раку мозку продовжують відчувати підвищений рівень стресу, оскільки з часом зростає страх перед рецидивом. Епідеміологічні дані описують зворотний зв'язок між вмістом Mg у питній воді та захворюваністю на деякі види раку [38].

Особи з серцево-судинною патологією найбільш сприйнятливі до впливу стресу та дефіциту Mg. Інотропна та хронотропна реакція, викликана вивільненням катехоламінів, викликає кисневий борг у міокарді. У гіпоксичній тканині Mg переміщується з внутрішньоклітинного простору в позаклітинний, а кальцій проникає в клітини, що призводить до підвищеного ризику аритмій і погіршення серцевої діяльності. Відомо, що $MgSO_4$ успішно використовується при лікуванні феохромоцитоми, захворювання, пов'язаного з надмірним виділенням катехоламіну. У цій ситуації Mg виявляє одночасний бета-агоністичний ефект і альфа-адренергічний антагоністичний ефект, покращує діастолічну дисфункцію та зменшує епізоди аритмії [39]. Обнадійливі результати також були отримані за допомогою терапії магнієм при двох описаних кардіоміопатичних синдромах: синдромі Іруканджі та стресовій кардіоміопатії. Синдром Іруканджі спричинений отруєнням медузами (*Carukia barnesi*), що викликає надмірне вивільнення ендогенних катехоламінів. Застосування $MgSO_4$ полегшує біль і серцево-судинну реакцію при синдромі Іруканджі, але все ще існує потреба в науково обґрунтованих рекомендаціях щодо лікування цього стану [40]. Стрессова кардіоміопатія (також відома як кардіоміопатія Такоцубо або транзиторний апікальний балонний синдром лівого шлуночка) — це гостра оборотна дисфунк-

ція шлуночка, спровокована підвищеним рівнем катехоламінів. Ці гормони стресу уможливають зміщення сигналу трансдукції β_2 -адренорецепторів від протеїну Gs до протеїну Gi, викликаючи негативні інотропні ефекти. Хоча немає спеціального лікування для цього стану, деякі автори повідомили про позитивні результати введення Mg [41].

5.8.3 Стрес і мозок

Мозок дуже сприйнятливий до стресу, головним чином тому, що кортикостерон зв'язується на цьому рівні з високоафінними мінералокортикоїдними [18] і глюкокортикоїдними рецепторами (GR). Спричинене стресом підвищення рівня кортикостероїдів модулює короткочасну пам'ять, сприяючи збереженню інформації, яка емоційно пов'язана зі стресовою подією, але пригнічуючи інформацію, яка з нею не пов'язана. Глюкокортикоїди сприяють консолідації контекстуального обумовлення страху, але також можуть призводити до погіршення пам'яті [42]. Неможливість запам'ятати важливі дані посилює стрес і робить суб'єкт ще більш вразливим. У той час, як гострий стрес впливає на пам'ять оборотним чином, хронічний стрес призводить до шкідливих змін у гіпокампі, особливо до атрофії дендритів пірамідних нейронів в області СА3 гіпокампу та в інших областях мозку (префронтальна кора, мигдалеподібне тіло, стовбур мозку та міст). Антагонізуючи рецептори NMDA, Mg запобігає гострому впливу глюкокортикоїдів на нейрогенез [43]. Дефіцит магнію є важливим фактором у патогенезі старіння, що визначається зниженням адаптивності до стресу, зміною функціонування гіпокампу, нездатністю відключити гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь і гіперадреноглюкокортицизмом.

Вплив стресу призводить до тривалої сенсibiliзації осі НРА до наступних нових стресових факторів. Вплив одного

стресора викликає CRF-залежну депресію постсинаптичних NMDA-рецепторів, що дозволяє глутаматним синапсам у паравентрикулярному ядрі гіпоталамуса піддатися короткочасній потенціації (STP) [44]. Зростає кількість доказів того, що Mg відіграє важливу роль у синаптичній пластичності та бере участь у довгостроковій потенціації (LTP) і довгостроковій депресії (LTD) синаптичної передачі. Складні взаємодії між процесами LTP і LTD в гіпокампі сприяють зберіганню емоційних спогадів і амнезії, викликаной стресом [45].

5.8.4 Магній в період розвитку

Як експериментальні, так і клінічні дані свідчать про те, що дефіцит магнію у плода (як наслідок дефіциту у матері) і стрес під час критичних періодів розвитку залучені до патогенезу синдрому раптової смерті немовлят [46]. Підкреслено важливість хронопатологічного стресу через первинну гіпофункцію біологічного годинника та дисфункцію епіфізу. Серед екзогенних стресорів, які можуть призвести до цього синдрому, варто згадати куріння батьків, алкоголізм матері, забруднювачі навколишнього середовища, годування з пляшечки, положення під час сну, постільна білизна, укутування та температура навколишнього середовища [46]. Крім того, доведено, що лікування матері $MgSO_4$ перед передбачуваними передчасними пологами знижує ризик розвитку церебрального паралічу у немовлят, які вижили [47]. Враховуючи «антистресові» властивості Mg, це ще раз підкреслює важливість материнського статусу Mg для нейронних, гормональних і поведінкових результатів немовлят.

Нарешті, діти, госпіталізовані з приводу респіраторної патології та яких спорадично відвідували батьки, демонстрували нижчий рівень Mg у сироватці крові та підвищену

екскрецію цього катіону порівняно з дітьми, які отримували постійну підтримку батьків. Є також дані, які свідчать про те, що дефіцит Mg у дітей, які виховуються в стресових умовах дитячого будинку, може призводити до зниження коефіцієнта інтелекту [48].

5.8.5 Магній і шкідливі звички

Щоб краще справлятися зі стресом, люди виявляють різні поведінкові реакції, починаючи від покращення способу життя до самопошкодження (наприклад, куріння, вживання алкоголю, переїдання) або ризику. Добре відомо, що сприйнятливність до стресу серед населення різноманітна, і є меншість, яка демонструє екстремальну реакцію на стрес щодо інтенсивності, особливостей і тривалості. Безліч індивідуальних відмінностей щодо реакцій на стрес є в основному результатом генетичного фону, процесів розвитку (як внутрішньоутробного, так і післяпологового) і життєвого досвіду.

Особи, які зловживають алкоголем, більш схильні до гіпомагніємії, оскільки сам алкоголь виснажує організм Mg [49]. Розлади харчової поведінки також часто пов'язані з гіпомагніємією, яка може бути пов'язана або не пов'язана з гіпокаліємією, гіпокальціємією та гіпофосфатемією. Це особливо хвилює там, де звичайна західна дієта вже має низький вміст магнію. Наприклад, у більшості країн рекомендована норма магнію для жінок коливається від 240 до 400 мг/день, а для дорослих чоловіків – від 310 до 420 мг/день. Однак споживання Mg у 70% західного населення становить менше 400 мг Mg^{2+} на день, а приблизно для 20% населення це споживання становить менше половини рекомендованої дози [3, 12]. Особи з неадекватним харчуванням, яке часто супроводжує хронічний стресовий спосіб життя,

потребують добавок Mg, оскільки підвищене споживання вуглеводів, жирів, надмірне споживання кави та газованих напоїв знижують рівень Mg в організмі [3].

Застосування магнію може сприяти зниженню сприйнятливості рецидивів, спричинених стресом. Mg знижує активність центральних глутаматергічних синапсів і демонструє модуляторний ефект для зв'язування опіоїдних рецепторів. Крім того, введення магнію опосередковано впливає на нейрогенез гіпокампу через його вплив на кортикостероїдні гормони, і таким чином може зменшити поведінку, спрямовану на пошук наркотиків у наркозалежних осіб [50].

5.8.6 Магній і речовина P

Декілька авторів нещодавно припустили, що багато наслідків дефіциту Mg під час стресу можна пояснити вивільненням речовини P. Речовина P є нейропептидом, який переважно активує рецептори тахікініну NK1. Вважається, що він бере участь як у ранній (4-7 днів), так і в пізній (3 тижні) фазах системної відповіді на дефіцит Mg. У перші дні після початку дієти з обмеженням магнію низькі концентрації цього катіону зменшують блокування каналів NMDA-рецепторів Mg, що призводить до вивільнення субстанції P і пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, із сенсорних C-волокон. Підвищені циркулюючі рівні цих нейропептидів ініціюють важливе «нейрогенне запалення», що характеризується підвищенням рівня запальних клітин, запальних цитокінів і збільшенням виробництва активних форм кисню та азоту [51]. Таким чином, субстанція P зараз вважається залученою до клінічного прояву стресу.

Незважаючи на результати попередніх досліджень, багато аспектів магнію все ще залишаються неясними та чекають

з'ясування. Безсумнівно, майбутнє відкриє нові сполуки Mg, що мають медичну цінність, охарактеризує Mg як загальний фактор патологій, пов'язаних зі стресом, і призведе до відкриття більшої кількості транспортерів Mg, а також кращих методів для визначення внутрішньоклітинних рівнів магнію. Це прокладе шлях для покращення простої діагностики справжнього дефіциту Mg²⁺ [52].

Література

1. Classen H.G. Effect of the current magnesium status on the development of stress ulcers and myocardial necroses. *Fortschr Med.* 1981. V. 99. P. 1303–1306.

2. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases. Linked to Its Deficiency. D. Fiorentini et al. *Nutrients.* 2021. V. 13(4). 1136.

3. Cuciureanu M. D., Vink R. Magnesium and stress. Magnesium in the Central Nervous System [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507250/#ch19>.

4. Murck H. Magnesium and affective disorders. *Nutr Neurosci.* 2002. V.5. P. 375–389.

5. Franz K.B. A functional biological marker is needed for diagnosing magnesium deficiency. *J. Amer. Coll. Nutr.* 2004. V. 23. P. 738S–741S.

6. 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. V.99. P. 586–593.

7. Sontia B., Touyz R.M. Role of magnesium in hypertension. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007. V.458. P. 33–39.

8. Effects of supplementing two levels of magnesium aspartate and transportation stress on pork quality and gene

expression of microcalpain and calpastatin of finishing pigs. R. Tang et al. *Arch Animal Nutr.* 2008. V. 62. P. 415–425.

9. Muir K.W. Magnesium in stroke treatment. *Postgrad. Med. J.* 2002. V.78. P.641–645.

10. Magnesium neuroprotection is limited in humans with acute brain injury. J.A. McKee et al. *Neurocrit Care.* 2005. V.2. P. 342–351.

11. Bednarczyk P., Dolowy K., Szewczyk A. Matrix Mg²⁺ regulates mitochondrial ATP-dependent potassium channel from heart. *FEBS Lett.* 2005. V.579. P. 1625–1632.

12. Eby G.A., Eby K.L. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med Hypotheses.* 2006. V. 67. P. 362–370.

13. Antidepressant activity of zinc and magnesium in view of the current hypotheses of antidepressant action. B. Szewczyk et al. *Pharmacol Rep.* 2008. V. 60. P. 588–599.

14. Oxidative stress in university students during examinations. M. Sivonova et al. *Stress (Amsterdam, Netherlands).* 2004. V. 7. P. 183–188.

15. Carrasco G.A., Van de Kar L.D. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur. J. Pharmacol.* 2003. V. 463. P. 235–272.

16. Jee D., Lee D., Yun S., Lee C. Magnesium sulphate attenuates arterial pressure increase during laparoscopic cholecystectomy. *Brit J Anaesth.* 2009. V. 103. P. 484–489.

17. Neumann I.D., Veenema A.H., Beiderbeck D.I. Aggression and anxiety: social context and neurobiological links. *Front. Behav. Neurosci.* 2010. V. 4. P. 12.

18. Long-term administration of magnesium after acoustic trauma caused by gunshot noise in guinea pigs. L. Abaamrane et al. *Heart Res.* 2009. V. 247. P. 137–145.

19. Jorgensen H.S. Studies on the neuroendocrine role of serotonin. *Dan. Med. Bull.* 2007. V. 54. P. 266–288.

20. CRF receptor 1 regulates anxiety behavior via sensitization of 5-HT₂ receptor signaling. A.C. Magalhaes et al. *Nat. Neurosci.* 2010. V. 13. P. 622–629.

21. Sobrinho L.G. Prolactin, psychological stress and environment in humans: adaptation and maladaptation. *Pituitary.* 2003. V. 6. P. 35–39.

22. Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder. I. Labuschagne et al. *Neuropsychopharmacol.* 2010. V. 35. P. 2403–2413.

23. Magnesium involvement in sleep: genetic and nutritional models. D. Chollet et al. *Behav. Genet.* 2001. V. 31. P.413–425.

24. Heart-rate response to sympathetic nervous stimulation, exercise, and magnesium concentration in various sleep conditions. K. Omiya et al. *Int. J. Sport Nutr. Exercise Metabol.* 2009. V. 19. P. 127–135.

25. Billyard A.J., Eggett D.L., Franz K.B. Dietary magnesium deficiency decreases plasma melatonin in rats. *Magnes Res.* 2006. V. 19. P. 157–161.

26. Oral Mg²⁺ supplementation reverses age-related neuroendocrine and sleep EEG changes in humans. K. Held et al. *Pharmacopsychiatry.* 2002. V. 35. P. 135–143.

27. Headache due to photosensitive magnesium depletion. J. Durlach et al. *Magnes Res.* 2005. V. 18. P.109–122.

28. Ablin J.N., Buskila D. Emerging therapies for fibromyalgia: an update. *Expert Opin Emerging Drugs.* 2010. V. 15. P. 521–533.

29. The relationship between serum trace element levels and clinical parameters in patients with fibromyalgia. O.F. Sendur et al. *Rheumatol. Int.* 2008. V.28. P.1117–1121.

30. High self-perceived stress and many stressors, but normal diurnal cortisol rhythm, in adults with ADHD

(attention-deficit/hyperactivity disorder). T. Hirvikoski et al. *Horm Behav.* 2009. V. 55. P. 418–424.

31. Rucklidge J.J., Johnstone J., Kaplan B.J. Nutrient supplementation approaches in the treatment of ADHD. *Expert Rev Neurother.* 2009. V. 9. P. 461–476.

32. New therapeutic approach to Tourette Syndrome in children based on a randomized placebo-controlled double-blind phase IV study of the effectiveness and safety of magnesium and vitamin B₆. R. Garcia-Lopez et al. *Trials.* 2009. V. 10. P. 16.

33. Associations of serum Ca and Mg levels with mental health in adult women without psychiatric disorders. K.I. Jung et al. *Biol. Trace Element Research.* 2010. V. 133. P. 153–161.

34. Hamilton anxiety scale (HAMA) in infertile women with endometriosis and its correlation with magnesium levels in peritoneal fluid. E. Garalejic et al. *Psychiatria Danubina.* 2010. V. 22. P. 64–67.

35. Furukawa Y., Kasai N., Torimitsu K. Effect of Mg²⁺ on neural activity of rat cortical and hippocampal neurons in vitro. *Magnes Res.* 2009. V. 22. P. 174S–181S.

36. Sawyer N.T., Escayg A. Stress and epilepsy: multiple models, multiple outcomes. *J. Clin. Neurophysiol.* 2010. V. 27. P. 445–452.

37. Links between private habits, psychological stress and brain cancer: a case-control pilot study in France. C. Cabaniols et al. *J. Neurooncol.* 2010. V. 103. P. 307–316.

38. Insights into the mechanisms involved in magnesium-dependent inhibition of primary tumor growth. J.A. Maier et al. *Nutr. Cancer.* 2007. V. 59. P. 192–198.

39. James M.F. Magnesium: an emerging drug in anaesthesia. *Brit. J. Anaesth.* 2009. V. 103. P. 465–467.

40. Irukandji syndrome case series from Australia's Tropical Northern Territory. C.P. Nickson et al. *Ann. Emerg. Med.* 2009. V. 54. P. 395–403.

41. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. Y.J. Akashi et al. *Circulation.* 2008. V. 118. P. 2754–2762.

42. A clinical profile of memory impairment in humans due to endogenous glucocorticoid excess. J. Leon-Carrion et al. *Clin. Endocrinol.* 2009. V.70. P. 192–200.

43. Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium. I. Slutsky et al. *Neuron.* 2010. V. 65. P.165–177.

44. Stress-induced priming of glutamate synapses unmasks associative short-term plasticity. J.B. Kuzmiski et al. *Nat. Neurosci.* 2010. V. 13. P. 1257–1264.

45. The temporal dynamics model of emotional memory processing: a synthesis on the neurobiological basis of stress-induced amnesia, flashbulb and traumatic memories, and the Yerkes-Dodson law. D.M. Diamond et al. *Neural. Plast.* 2007. V. 2007. 60803.

46. New data on the importance of gestational Mg deficiency. J. Durlach et al. *Magnes Res.* 2004. V. 17. P. 116–125.

47. Marlow N. Review: antenatal magnesium sulphate prevents cerebral palsy in preterm infants. *Evid. Based Med.* 2009. V. 14. 141.

48. Magnesium supplementation during cardiopulmonary bypass to prevent junctional ectopic tachycardia after pediatric cardiac surgery: a randomized controlled study. A.M. Manrique et al. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010. V. 139. P. 162–169.

49. Romani AM. Magnesium homeostasis and alcohol consumption. *Magnes. Res.* 2008. V.21. P. 197–204.

50. Reduction of adult hippocampal neurogenesis confers vulnerability in an animal model of cocaine addiction. M.A. Noonan et al. *J. Neurosci.* 2010. V. 30. P. 304–315.

51. Neurogenic inflammation and cardiac dysfunction due to hypomagnesemia. J.H. Kramer et al. *Am. J. Med. Sci.* 2009. V. 338. P. 22–27.

52. Магній і стрес. В.В. Бабієнко, А.В. Мокієнко, О.М. Комлевой, О.В. Горошков. *Актуальні проблеми транс-спортної медицини.* 2022. № 4(70). С. 7-17.

ПІСЛЯМОВА

Аналіз важливості магнію для підтримки хорошого стану здоров'я свідчить, що це есенційний метаболіт, мікронутрієнт та фактор суттєвого впливу на різні біохімічні процеси та фізіологічні функції.

Слід вважати обґрунтованими поширення дієтичних стратегій, які задовольняють добову рекомендовану норму магнію, та важливість надійних та мінімально інвазивних методів швидкого виявлення дефіциту магнію в різних частинах тіла, або для точного моніторингу ефективності добавок для запобігання та протидії захворюванням, пов'язаним з дефіцитом магнію.

Дані багатьох досліджень показують, що приблизно у 60% дорослих споживання магнію з їжею є недостатнім і субклінічний дефіцит магнію є широко поширеним захворюванням серед західного населення. Отже, слід приділяти більше уваги профілактичній ролі магнію щодо соціальних патологій, заохочуючи адекватніше дієтичне споживання магнію і харчових добавок. Випробування магнію показали, що добавки магнію добре переносяться і загалом покращують стан при багатьох захворюваннях.

Аналіз наших досліджень показує, що станом на 2021 рік (тобто до війни) особи працездатного віку отримували третину від рекомендованої норми магнію. Оскільки війна надзвичайно загострила цю проблему внаслідок стресу та інших соціальних проблем, слід вважати обґрунтованими необхідність анкетування різних категорій населення та корекції магнієвого дефіциту із включенням цієї складової у програми медичної, фізичної та психологічної реабілітації осіб, постраждалих під час війни.

В 2017-2018 рр. в Україні проведено експертизу нового бальнеологічного засобу «Магнієва олія», результати якої свідчать про його високу ефективність при профілактиці та лікуванні різних захворювань. Розроблено та затверджено інструкції щодо зовнішнього та внутрішнього застосування, отримано патенти, опубліковано інформаційні листи.

Слід вважати доцільними розробку та впровадження програми визначення та корекції дефіциту магнію, яка передбачає вжиття заходів із профілактики та раннього виявлення захворювань; здійснення контролю за перебігом захворювань та запобігання їх несприятливим наслідкам; мотивацію населення до здорового харчування та вживання магнієвмісних вод та препаратів; запровадження заходів із реабілітації; організацію спеціальних заходів із медичного забезпечення за окремими класами захворювань та нозологічними формами.

Реалізація магнієвої програми передбачає виконання, зокрема анкетування населення різних категорій за розробленою анкетною та розробка уніфікованих протоколів корекції дефіциту магнію із профілактичною метою та при різних патологічних станах.

Наприкінці автори висловлюють щире подяку директору компанії Dr. Magnesium Василю Івановичу Кравчуку за неймовірно важливу справу – заохочення до надзвичайно актуального вивчення проблеми під назвою «Магній і життя».

Наукове видання

**БАБІЄНКО Володимир Володимирович,
МОКІЄНКО Андрій Вікторович,
ПОЛЮЛЯХ Оксана Анатоліївна**

**Магній як есенційний мікронутрієнт:
гігієнічні та медико-біологічні аспекти**

Монографія

Головний редактор
Комп'ютерна верстка

Й. О. Бурчо
О. В. Замойська

Формат 60 x 84 1/16. Ум. друк. арк. 17,44. Наклад 500 прим. Зам.

Оригінал-макет виготовлено
в редакційно-видавничій фірмі «Прес-кур'єр».
Свідоцтво про внесення видавця до Державного реєстру видавців,
виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серія ДК № 3764
від 22.04.2010 р.
(65076, м. Одеса, пл. Б. Дерев'янка, 1, оф. 717,
тел./факс (0482) 64-96-58, e-mail: pk.gazeta.odessa@gmail.com

Віддруковано з готового оригінал-макета.
Видавництво і друкарня «Астропринт»
65091, м.Одеса, вул. Разумовська, 21. Тел. 7-855-855.
www.astroprint.ua e-mail: astro_print@ukr.net
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК №1373 від 28.05.2003 р.