

РОЛЬ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Майлян Д. Э., Коломиец В. В.

В обзоре представлены данные о влиянии дефицита магния на компоненты патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Особое внимание отдавалось его роли в регуляции сосудистого тонуса, эндотелиальной функции, процессов атерогенеза и атеротромбоза, а также функции проводящей системы сердца, нарушение которых обуславливает инициацию и прогрессирование таких заболеваний, как эссенциальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца. Также были систематизированы данные о роли коррекции гомеостаза данного элемента в профилактике и лечении данных патологий.

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 167–172

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-167-172>

Ключевые слова: дефицит магния, сердечно-сосудистые заболевания, патогенез.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Донецкая народная республика.

Майлян Д. Э.* — ассистент кафедры внутренних болезней, Коломиец В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
majlyan@narod.ru

Ca — кальций, Mg — магний, NYHA — (New York Heart Association) Нью-Йоркская ассоциация сердца, RDA — рекомендованная норма потребления, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХС — холестерин, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рукопись получена 31.01.2017

Рецензия получена 16.02.2017

Принята к публикации 23.02.2017

MAGNESIUM DEFICIENCY IN PATHOGENESIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES: RECENT DEVELOPMENTS

Maylian D. E., Kolomiets V. V.

The review focuses on the influence of magnesium deficiency on a variety of cardiovascular pathogenetic chains. The issues especially considered are vessel tone regulation, endothelial function, atherogenesis and atherothrombosis, as the functioning of cardiac conduction system. These mechanisms, disordered, lead to initiation and progression of the disorders as essential hypertension, chronic heart failure and coronary heart disease. Also, the data systematized, on the role of magnesium homeostasis correction for prevention and treatment of these pathologies.

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 167–172

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-167-172>

Key words: magnesium deficiency, cardiovascular diseases, pathogenesis.

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Donetsk Peoples Republic.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди причин летальных исходов населения среднего и пожилого возраста [1]. Разработке методов профилактики и лечения этой группы заболеваний уделяется много внимания. Известно, что четкую этиологию большинства из них выделить невозможно. Потому существует необходимость изучения патогенетических механизмов возникновения, прогрессирования и поиска точек приложения, влияние на которые позволило бы остановить развитие ССЗ. В условиях высокой коморбидности в последнее время внимание уделяется изучению состояния обмена электролитов, таких как магний (Mg) и кальций (Ca), обеспечивающих функционирование многих систем организма. Традиционно обмен Mg рассматривается как в отношении патологии костной ткани, почек, так и сердечно-сосудистой системы в качестве одного из звеньев патогенетической цепи. Установлено, что дисгомеостаз Mg может оказывать влияние

на сосудистый тонус, агрегацию тромбоцитов, систему коагуляции, эндотелиальную функцию, липидный обмен и проводящую систему сердца [2], что обуславливает актуальность данной проблемы для практического здравоохранения.

Основные причины дефицита Mg

Mg-дефицитные состояния могут возникать по нескольким причинам. Первой является дефицит экзогенного поступления Mg, чаще всего обусловленный потреблением малого количества фруктов и овощей, а также наличие патологий желудочно-кишечного тракта, вызывающих синдром мальабсорбции [3]. Кроме того, диеты, богатые продуктами животного происхождения, приводят к ацидозу и увеличивают экскрецию данного элемента с мочой. Главные пищевые источники Mg — зеленые овощи, хлопья, орехи, бобы сои, моллюски, а также пищевые добавки и витамины.

Институт медицины национальной академии наук США в рекомендациях по питанию Dietary Reference Intakes, предложил использовать три основных показателя, отражающих состояние потребления Mg с пищей:

- рекомендованная норма потребления (RDA), которая устанавливает среднесуточное потребление, достаточное для обеспечения потребности в данном макроэлементе для всех здоровых людей;

- адекватное потребление, которое определяет величину потребления для поддержания адекватного алиментарного статуса в группах определенного возраста и пола;

- максимальное переносимое потребление, которое указывает на максимальное безопасное суточное потребление элемента.

Было установлено, что RDA Mg составляет 420 мг для мужчин и 320 мг для женщин старше 31 года, а в ситуациях с повышением потребности, таких как беременность или физический рост, рекомендуется дополнительно 300 мг в день. При сравнении уровня реального потребления Mg гражданами США в 21 веке и соответствующими показателями в конце 20-го, было выявлено значимое снижение этого показателя с 430 до 150-170 мг/сут., что составляет всего 35-40% RDA [3, 4]. Такого аргумента достаточно для поиска путей оптимизации диагностики дисгомеостаза данного элемента и определения показаний к заместительной терапии с целью коррекции риска сердечно-сосудистых осложнений, а также подтверждения важности соответствующих исследований в пределах стран Содружества Независимых Государств, в том числе Российской Федерации.

Второй причиной является повышенное потребление Mg тканями, возникающее при беременности и физиологическом росте организма в подростковом возрасте. Также не менее важным является увеличение потерь данного элемента, возникающие при кровотечениях, усиленном потоотделении и применении медикаментозных препаратов, таких как петлевые и тиазидные диуретики, аминогликозиды, дигоксин и стероиды. Увеличение магнийуреза может быть вызвано повышением сыровоточного уровня адреналина вследствие нервно-психического перенапряжения. Сахарный диабет также связан с дефицитом Mg, главным образом из-за его повышенной экскреции [3]. Другими патологиями, которые вызывают дефицит данного элемента, являются цирроз печени, заболевания щитовидной железы, паращитовидных желёз и патология почек. У пожилых пациентов, особенно, с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или хронической сердечной недостаточностью (ХСН), причины снижения уровня Mg являются многофакторными.

Дефицит Mg характеризуется многими клиническими симптомами, включая тремор, головокружение, атаксию, тетанию, конвульсии и органический мозговой синдром.

Способы оценки гомеостаза Mg

В организме человека с массой 70 кг содержится 20-24 г Mg (60% в костях [3]), 1/3 которого является взаимозаменяемой и входит в резервуар обеспечения его высокого потребления. Почти 35% этого элемента расположено в тканях с высокой метаболической активностью, таких как мышцы, мозг, сердце, почки и печень, при этом 1% всего Mg тела находится в экстрацеллюлярной жидкости и всего лишь 0,3% — в сыворотке крови, причем 35% неспецифически связано с альбумином, в то время как 65% находится в форме ионов [5]. В норме существует равновесие между абсорбцией данного элемента в тонком кишечнике и его элиминацией почками. Приблизительно 35-40% потребления Mg происходит в тонком кишечнике, а выводится, главным образом, через почки. Более 65% почечной реабсорбции Mg происходит в толстом сегменте восходящего колена петли Генле.

Поскольку только 0,3% всего Mg организма человека находится в сыворотке, измерение его концентрации не может достоверно оценивать состояние гомеостаза данного элемента. В то время как гипомagneзиемия отражает низкое общее содержание элемента в организме, нормомagneзиемия не обязательно является маркером его нормального или высокого содержания [6].

Более точной мерой Mg, которая также отражает содержание элемента в кардиомиоцитах, являются его интралимфоцитарный (более точный) и интраэритроцитарный (менее точный и зависит от возраста клетки) уровни. Наиболее точным тестом, результаты которого высоко коррелируют с интрамиокардиоцитарным содержанием Mg, является EXAtm, который заключается в определении концентрации данного элемента в клетках буккального эпителия. Этот метод невыгоден, поскольку возможность его выполнения существует только в лаборатории IntraCellular Diagnostics Inc., Калифорния (США). Кроме того, электроды для измерения свободного содержания Mg доступны, но до сих пор нет консенсуса относительно референсных значений и не проведена стандартизация [3].

Еще одним методом оценки гомеостаза Mg является тест на определение задержки Mg после пероральной или внутривенной нагрузки. Он достаточно точно определяет состояние обмена данного элемента, но включает в себя необходимость сбора мочи до нагрузки и в течение нагрузочного теста и как минимум двукратный забор крови перед введением нагрузки и к моменту ее полного выведения у здоровых людей [3, 7]. Результаты могут указать на нарушение состояния обмена Mg, такие как снижение его депо и нарушение экскреции. Несмотря на информативность, как выполнение, так и интерпретация результатов нагрузочного теста вызывает сложности, что оставляет возможность его проведения только для научно-исследовательских центров. Следует отметить, что результаты теста являются неин-

формативными у пациентов с хронической болезнью почек и у пациентов с тяжелой коморбидностью [8].

Роль Mg в регуляции сосудистого тонуса и эндотелиальной функции

Mg является физиологическим блокатором кальциевых каналов. Он уменьшает высвобождение Ca из саркоплазматического ретикулума и защищает клетки от перегрузки Mg в условиях ишемии [9]. Вследствие этого, Mg уменьшает системное и легочное сосудистое сопротивление с последующим уменьшением системного АД и небольшим увеличением сердечного индекса, а также препятствует кальцификации сосудов [10].

Повышение уровня внеклеточного Mg снижает тонус артериол, большинства артерий [10] и потенцирует дилатирующее действие некоторых эндогенных (аденозина, калия и некоторых простагландинов) и экзогенных (изопроterenоло и нитропруссиды) вазодилаторов. Таким образом, Mg оказывает умеренный гипотензивный эффект [3], может уменьшать постнагрузку и, таким образом, разгружать ишемизированный миокард левого желудочка. Применение данного элемента также может быть эффективным в купировании стресс-индуцированной стенокардии у пациентов с вариантной стенокардией, по всей вероятности, в результате улучшения регионального миокардиального кровотока, которое связано с дилатацией коронарных артерий.

Отдельного внимания заслуживает влияние Mg на процессы кальцификации гладкомышечных клеток, которые ведут к снижению эластичности сосудов. В экспериментальном исследовании Montes AO, et al. (2014) [11] было выявлено, что Mg в концентрации 1,4–3,0 ммоль/л ингибировал кальцификацию и остеотрансформацию гладкомышечных клеток сосудов *in vitro*, причем добавление ингибитора клеточного транспорта Mg 2-аминоэтоксидифенилбората приводило к повторной индукции внутриклеточного отложения Ca. Помимо этого, было выявлено, что высокие концентрации Mg приводили к снижению транскрипции остеогенных факторов Cbfa-1 и Osterix, и, наоборот, увеличивали экспрессию ингибиторов кальцификации остеопротегерина и матриксного Gla-протеина. Также дефицит Mg через потенцирование увеличения активности клеточного Mg может быть ответственным за артериальную гипертензию, которая сопровождает токсикоз беременных. Доказанная эффективность парентеральной терапии препаратами Mg при токсикозе беременных [12], вероятно, обусловлена его антагонизмом Ca.

Shechter M, et al. (2003) [13] выявили, что интралимфоцитарные уровни Mg у пациентов с ИБС после инфаркта миокарда и/или операций по коронарному шунтированию имели сильную прямую корреляционную связь с длительностью физических нагрузок, длительностью сердца и обратную корреляцию с показате-

лем двойного произведения (частота сердечных сокращений $\times$ систолическое артериальное давление). Также было установлено значительное увеличение толерантности к физическим нагрузкам, длительности физических нагрузок, ишемический порог и качество жизни у пациентов со стабильной стенокардией на фоне применения пероральных препаратов Mg в течение 6 месяцев. Еще одно исследование [14] подтвердило эти результаты, установив, что пероральное дополнительное потребление этого макронутриента значительно улучшает его внутриклеточные уровни, максимальное потребление кислорода, фракцию выброса левого желудочка, и снижает стресс-индуцированную частоту сердечных сокращений.

Эндотелий сосудов является активным паракринным, эндокринным и аутокринным органом, который играет решающую роль в сосудистом гомеостазе, секретируя медиаторы, регулирующие тонус и диаметр сосудов, факторы коагуляции, сосудистого воспаления, пролиферацию клеток и миграцию, во взаимодействии и активности тромбоцитов и лейкоцитов, а также в формировании тромба [15]. Поэтому эндотелиальная дисфункция признана основным фактором в развитии атеросклероза, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности и по праву может считаться дополнением к классическим сердечно-сосудистым факторам риска [16].

Было выявлено, что эндотелиальная функция коррелирует с внутриклеточным уровнем Mg, измеренным в клетках подязычного эпителия, при этом терапия препаратами Mg приводит к значимому ее улучшению, а также увеличению толерантности к физическим нагрузкам. Также было установлено, что гипомagneзиемия выборочно ингибирует высвобождение оксида азота (NO) из эндотелия коронарных артерий. Paravicini TM, et al. (2009) [17] продемонстрировали значимое повышение АД при снижении внутриклеточного содержания Mg по сравнению с его нормальным гомеостазом. Низкие внутриклеточные уровни данного элемента ассоциированы со сниженной эндотелиальной функцией на фоне снижения сывороточной концентрации NO и эндотелиальной NO синтазы по сравнению с нормальными и/или высокими внутриклеточными концентрациями Mg. Поскольку NO является мощным эндогенным вазодилатором и ингибитором агрегации тромбоцитов, гипомagneзиемия может способствовать вазоконстрикции и тромбозу коронарных артерий.

Дефицит Mg активно способствуют воспалительной реакции эндотелия сосудов. Потребление данного макронутриента обратно пропорционально маркерам системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у здоровых [18] и женщин постменопаузального возраста [19].

Роль Mg в инициации и развитии атеросклероза

Эпидемиологические исследования, проведенные в различных странах, таких как США, Южная Африка,

Финляндия, Франция, Англия, Канада, Германия и Нидерланды [3], продемонстрировали связь между содержанием Mg в питьевой воде и смертностью от ИБС.

Исследование риска атеросклероза [20], в котором принимали участие 11740 изначально здоровых пациентов без ИБС, выявило, что, несмотря на коррекцию традиционных факторов риска ССЗ, самый высокий риск ИБС, а также внезапной сердечной смерти, был у испытуемых с самым низким уровнем Mg сыворотки, и наоборот.

Amighi J, et al. (2004) [21] при исследовании 323 пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий и перемежающейся хромотой в течение 2 лет, выявили увеличение риска возникновения острых цереброваскулярных событий у пациентов с низкой концентрацией Mg сыворотки крови.

Есть данные, что эффект Mg в профилактике ССЗ может быть частично связан с уменьшением воспалительного ответа. В исследованиях, проводимых на животных, экспериментально вызванный дефицит Mg индуцировал воспалительный ответ, который характеризовался активацией лейкоцитов и макрофагов, секрецией провоспалительных цитокинов и белков острой фазы в дополнение к чрезмерному высвобождению свободных радикалов [22-24]. Увеличение внеклеточной концентрации этого элемента приводило к уменьшению иммунного ответа, в то время как ее снижение — к активации фагоцитов и эндотелиальных клеток. Воспаление, индуцированное на фоне экспериментального дефицита Mg, является механизмом, который вызывает гипертриглицеридемию и атерогенные изменения в липидном профиле. Как было указано ранее, дефицит Mg потенцирует эндотелиальную дисфункцию, что играет важную роль в атерогенезе.

Магний также играет роль в регуляции обмена липидов, хотя механизм остается до конца не изученным [3]. Он является важным кофактором двух ферментов, которые участвуют в липидном обмене: лецитинхолестеринацилтрансфераза и липопротеинлипаза. В экспериментальных исследованиях на животных было выявлено, что добавление терапевтических доз данного макронутриента практически не влияло на изменение липидного профиля при применении гиперхолестериновой диеты, хотя в условиях нормальной диеты на фоне недостаточного потребления Mg отмечалось значимое повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов с пропорциональным снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) при сравнении с нормальным гомеостазом Mg [25]. Другими исследователями было выявлено значимое повышение антиатерогенных фракций холестерина (ХС), таких как ХС ЛПВП, ЛПВП-2, ЛПВП-3 при потреблении высоких концентраций данного макронутриента, хотя корреляция с уровнем аполипопротеина А1 отсутствовала [26].

Отдельное внимание стоит обратить на работу, в которой определялось влияние потребления животными морской глубоководной воды, богатой неорганическими элементами, Mg в том числе. Исследователи выявили, что потребление высокой концентрации Mg отрицательно коррелировало с концентрацией общего ХС, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), а также с сывороточным уровнем вторичных продуктов перекисного окисления липидов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой у гиперхолестеринемических особей [27].

Активация тромбоцитов является основным фактором, приводящим к острому сосудистому тромбозу, который имеет главенствующее значение в патогенезе острого инфаркта миокарда и осложнениях коронарной баллонной ангиопластики и стентирования. Исследования продемонстрировали, что Mg может подавлять активацию тромбоцитов за счет ингибирования тромбоксана А2 или потенцирования синтеза антитромбоцитарных факторов, таких как простаглицлин (PGI₂). Взаимодействие фибриногена и гликопротеина IIb-IIIa регулируется двухвалентными катионами. Повышение сывороточного уровня Mg может препятствовать соединению фибриногена и гликопротеина IIb-IIIa за счет изменения структуры рецептора. Это может быть вызвано антагонизмом ионов Mg и Ca на кальций-связывающей субъединице гликопротеина IIb. Так как связывание фибриногена с оболочкой тромбоцитов и поверхностная экспрессия Р-селектина требует предварительной клеточной активации, ингибирующее действие Mg, по-видимому, связано с прямым вмешательством катиона во взаимодействие рецептора и агониста или во внутриклеточную трансдукцию сигнала [3].

Внутривенное введение Mg здоровым волонтерам подавляло как АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов (на 40%), так и связывание фибриногена или поверхностную экспрессию GMP 140 и гликопротеина IIb-IIIa на 30% [28]. Таким образом, фармакологические концентрации данного элемента эффективно ингибируют функцию тромбоцитов *in vitro* и *ex vivo*.

Rukshin V, et al. (2002) [29] продемонстрировали, что внутривенное введение сульфата Mg приводило к время-зависимому ингибированию острого тромбоза стента без каких-либо гемостатических или значительных гемодинамических осложнений *ex vivo*. Другая группа исследователей выявила, что дефицит Mg был ассоциирован с острыми коронарными событиями, в том числе вследствие ретромбоза, у пациентов с инфарктом миокарда после имплантации стента с лекарственным покрытием [30].

Роль Mg в проводящей системе сердца

Дефицит Mg также ассоциирован с внутриклеточной гипокалиемией, гипернатриемией и увеличением возбудимости клеток. Он оказывает незначительное влияние на электрофизиологические процессы: удли-

няет фактическое и скорректированное время восстановления функции синусового узла, атриовентрикулярное проведение, относительный и эффективный рефрактерные периоды, несколько увеличивает продолжительность QRS. Было установлено, что дефицит Mg увеличивает риск возникновения фибрилляции предсердий после кардиохирургических интервенционных вмешательств и может быть рекомендован для применения у данной группы пациентов. Mg успешно использовался для купирования резистентной желудочковой тахикардии, желудочковой экстрасистолы, индуцированной токсическим действием препаратов наперстянки и эпизодов желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes* [31].

Mg также может быть эффективным при купировании эпизодов наджелудочковой аритмии, таких как мультифокусная предсердная тахикардия. Не так давно препараты Mg были рекомендованы Американской ассоциацией сердца, как средство третьей линии (после амиодарона и лидокаина) для возвращения к жизни пациентов с беспульсовой желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков [3]. Терапия препаратами Mg может увеличить эффективность коррекции гипокалиемии, так как данный элемент является кофактором молекулы АТФ [32].

Роль Mg в развитии ХСН

У пациентов с ХСН также отмечается дефицит Mg. Причем, было выявлено, что возникновение ХСН при Mg-дефицитных состояниях у пациентов с ССЗ встречается в 2,5 раза чаще, и в 1,66 раза чаще при наличии факторов риска развития ССЗ. Кроме вышеперечисленных патогенетических механизмов, которые могут оказывать комплексное влияние на риск инициации ХСН, дисгомеостаз Mg у данной группы пациентов усугубляет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и применение диуретиков, которые совместно или по отдельности приводят к повышенным потерям калия и Mg [32]. Дефицит данного элемента стимулирует синтез и секрецию альдостерона, в то время как избыточное поступление Mg ингибирует поступление Ca в клетку и тем самым уменьшает синтез альдостерона [33]. Кроме того, нарушение обмена Mg играет решающую роль в нарушении синтеза и метаболизма витамина D, дефицит которого в последнее время рассматривается в качестве самостоятельного фактора риска развития ССЗ, в том числе ХСН [34]. Активность 25-гидроксилазы, 1 α -гидроксилазы и 24-гидроксилазы, которые регулируют концентрацию 25 гидроксивитамина D, а также связывающий белок витамина D, являются Mg-зависимыми. Поэтому дефицит Mg может приводить к снижению концентрации 1,25-дигидроксивитамина D и потенцировать общепринятые факторы риска развития ХСН [35]. При этом, 1,25 гидроксивитамин D непосредственно регулирует как всасывание, так и экскрецию Mg.

Кроме того, в исследовании на животных было выявлено, что краткосрочный дефицит Mg индуцирует оксидативное повреждение кардиомиоцитов, увеличивает образование 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина, а также повышает экспрессию нейтральной сфингомиелиназы и p53 на мышечных клетках аорты и сердца [36], что может приводить к дисфункции левого желудочка. Имеющиеся данные позволяют предположить, что комбинация механизмов может действовать совокупно или даже синергически, обеспечивая протекцию кардиомиоцитов, что может объяснить необходимость использования Mg в комбинированной терапии у пациентов с ССЗ, в том числе для первичной и вторичной профилактики ХСН [3, 37]. Назначение экзогенного Mg призвано предотвратить истощение внутриклеточного Mg, калия и высокоэнергетических фосфатов, улучшить миокардиальный метаболизм, предотвратить внутримитохондриальное накопление Ca и, соответственно, уменьшить уязвимость от кислород-зависимых свободных радикалов. Также в одном из исследований было выявлено, что коррекция гомеостаза Mg может потенцировать улучшение эндотелиальной функции и диастолической функции левого желудочка у пациентов с эссенциальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью, получающих в составе комплексной терапии диуретик торасемид [38].

Также было выявлено [39], что у пациентов с ХСН III функционального класса (ФК) по классификации New York Heart Association (NYHA) низкий сывороточный уровень Mg (≤ 2 мЭкв/л) был связан с увеличением сердечно-сосудистой смертности, хотя не имел связи с количеством госпитализаций по поводу ХСН, по сравнению с пациентами контрольной группы, у которых Mg сыворотки крови находился в референсных пределах. Причем, было замечено что большинство летальных исходов имели аритмическую природу. Кроме того, Stepura OV, et al. (2009) [40] продемонстрировали, что применение препаратов Mg в комбинированной терапии пациентов с ХСН IV ФК по NYHA увеличивало показатель годичной выживаемости, а также улучшало клинические симптомы и качество жизни по сравнению с группой плацебо. В недавнем исследовании, в котором принимали участие пациенты с ЭГ и ХСН III-IV ФК по NYHA, удалось выявить не только улучшение качества жизни, клинических симптомов и толерантности к физическим нагрузкам, но и значимое снижение маркера прогрессирования ХСН NT-pro-BNP на фоне терапии оротатом Mg. Данный показатель снизился с 4761 ± 2284 до 3516 ± 2114 пг/мл ($p < 0,01$) в течение 1 недели [41, 42]. Исходя из вышеперечисленных данных можно предположить, что терапия препаратами Mg у пациентов с тяжелой ХСН возможна в комбинации со стандартной терапией и может увеличивать выживаемость пациентов, улучшать клинические симптомы и качество жизни. Открытым остается

вопрос о необходимости и эффективности коррекции дисгомеостаза данного элемента у пациентов с ХСН I-II ФК по NYHA, что несомненно открывает перспективы для дальнейших исследований.

Заключение

Магний играет важную роль в патогенетических механизмах развития ССЗ, оказывая влияние на сосудистый тонус, эндотелиальную функцию, процессы

атерогенеза, агрегацию тромбоцитов, систему коагуляции и проводящую систему сердца. Представленные данные указывают на необходимость оценки гомеостаза данного элемента в условиях практического здравоохранения и его коррекции с целью оптимизации профилактики и лечения ССЗ. Несмотря на обширность имеющихся данных, остаются нерешенные вопросы, что открывает перспективы для дальнейших исследований.

Литература

- Russia in figures. 2016: Statistical handbook. Moscow: Rosstat, 2016. p. 545. Russian (Россия в цифрах. 2016: Краткий статистический сборник. Москва: Росстат, 2016. 545 с.)
- Starostin IV. Place of Magnesium Salts in the Treatment of Cardiovascular Disease. *Cardiology* 2012; 52(8): 83-8. Russian (Старостин И. В. Место магния в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология* 2012; 52(8): 83-8).
- Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients* 2015; 7(9): 8199-226.
- Nielsen FH, Johnson LA. Data from Controlled Metabolic Ward Studies Provide Guidance for the Determination of Status Indicators and Dietary Requirements for Magnesium. *Biol Trace Elem Res*. 2016; published online 24 Oct 2016. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12011-016-0873-2>. DOI: 10.1007/s12011-016-0873-2.
- Jahnen-Dechent J, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J* 2012; 5: 3-14.
- Gröber U. Magnesium. In *Micronutrients: Metabolic Tuning-Prevention-Therapy*, 1st ed. Stuttgart, Germany: MedPharm Scientific Publishers, 2009: 159-66.
- Cohen L. Physiologic assessment of magnesium status in humans: a combination of load retention and renal excretion. *IMAJ* 2006; 2: 938-9.
- Gröber U. Interactions between drugs and micronutrients. *Med Monatsschr Pharm* 2006; 29: 26-35.
- Gromova OA, Torshin Iu, Yudina NV et al. Magnesium Deficiency and Dysregulation of Vascular Tone. *Cardiology* 2014; 7: 66-72. Russian (Громова О.А., Торшин И.Ю., Юдина Н.В. и др. Дефицит магния и нарушения регуляции тонуса сосудов. *Кардиология*. 2014; 7: 66-72).
- Kircelli F, Peter ME, Ok ES, et al. Magnesium reduces calcification in bovine vascular smooth muscle cells in a dose-dependent manner. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(2): 514-21.
- Montes AO, Guerrero F, Martinez-Moreno JM, et al. Magnesium Inhibits Wnt/ β -Catenin Activity and Reverses the Osteogenic Transformation of Vascular Smooth Muscle Cells. *PLoS One* 2014; 9(2): e89525.
- Das M, Ray Chaudhuri P, Mondal BC, et al. Assessment of serum magnesium levels and its outcome in neonates of eclamptic mothers treated with low-dose magnesium sulfate regimen Indian J Pharmacol 2015; 47(5): 502-8.
- Shechter M, Bairey Merz CN, Stuehlinger HG, et al. Oral magnesium supplementation improves exercise duration and quality of life in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 91: 517-21.
- Pokan R, Hofmann P, von Duvillard SP, et al. Oral magnesium therapy, exercise heart rate, exercise tolerance, and myocardial function in coronary artery disease patients. *Br J Sports Med*. 2006; 40: 773-8.
- Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function cardiac events. *Circulation* 2005; 111: 363-8.
- Shechter M, Sherer Y. Endothelial dysfunction: a crystal ball prediction for enhanced cardiovascular risk? *Isr Med Assoc J* 2003; 5: 736-8.
- Paravicini TM, Yogi A, Mazur A, Touyz RM. Dysregulation of vascular TRPM7 and annexin-1 is associated with endothelial dysfunction in inherited hypomagnesemia. *Hypertension* 2009; 53: 423-9.
- Song Y, Li TY, van Dam RM, et al. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85: 1068-74.
- Chacko SA, Song Y, Nathan L, et al. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. *Diabetes Care* 2010; 33: 304-10.
- Kieboom BC, Niemeijer MN, Leening MG, et al. Hoorn serum magnesium and the risk of death from coronary heart disease and sudden cardiac death. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(1): e002707.
- Amighi J, Sabeti S, Schlager O, et al. Low serum magnesium predicts neurological events in patients with advanced atherosclerosis. *Stroke* 2004; 35: 22-7.
- Pachikian BD, Neyrinck AM, Deldicque L, et al. Changes in intestinal bifidobacteria levels are associated with the inflammatory response in magnesium-deficient mice. *J Nutr* 2010; 140: 509-14.
- Lin CY, Tsai PS, Hung YC, Huang CJ. L-type calcium channels are involved in mediating the anti-inflammatory effects of magnesium sulphate. *Br J Anaesth* 2010; 104: 44-51.
- King DE. Inflammation and elevation of C-reactive protein: does magnesium play a key role? *Magnes Res* 2009; 22: 57-9.
- Kieboom BC, Niemeijer MN, Leening MG, et al. Hoorn Inadequate dietary magnesium intake increases atherosclerotic plaque development in rabbits. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(1): e002707.
- Fu ZY, Yang FL, Hsu HW, Lu YF. Drinking deep seawater decreases serum total and low-density lipoprotein-cholesterol in hypercholesterolemic subjects. *J Med Food* 2012; 15(6): 535-41.
- Chen Y, Wang X, Shen Z et al. Effects of dietary components on high-density lipoprotein measures in a cohort of 1,566 participants. *Lipids Health Dis*. 2015; 20: 14-34.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-65.
- Rukshin V, Shah PK, Cercek B, et al. Comparative antithrombotic effects of magnesium sulfate and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors tirofiban and eptifibatide in a canine model of stent thrombosis. *Circulation* 2002; 105: 1970-5.
- An G, Du Z, Meng X, et al. Association between low serum magnesium level and major adverse cardiac events in patients treated with drug-eluting stents for acute myocardial infarction. *PLoS One* 2014; 9(6): e98971.
- Vierling W, Liebscher DH, Mücke O, et al. Magnesium deficiency and therapy in cardiac arrhythmias: Recommendations of the German Society for Magnesium Research. *Deutsch. Med. Wochenschr* 2013; 138: 1165-71.
- Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res* 2010; 23: 194-8.
- Gao X, Peng L, Adhikari CM, et al. Spironolactone reduced arrhythmia and maintained magnesium homeostasis in patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2007; 13: 170-7.
- Povoroznyuk VV, Snezhitskiy VA, Yankouskaya LV, et al. Extraskeletal effects of vitamin D: role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Journal of the Grodno State Medical University* 2015; 2(50): 6-15. Russian (Поворознюк В.В., Снежицкий В.А., Янковская Л.В. и др. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2015; 2(50): 6-15.)
- Rosano A, Dai Qi, Shapses SA. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? *American Society for Nutrition. Adv Nutr* 2016; 7: 25-43.
- Shah NC, Shah JG, Li Z, et al. Short-term magnesium deficiency downregulates telomerase, upregulates neutral sphingomyelinase and induces oxidative DNA damage in cardiovascular tissues: relevance to atherogenesis, cardiovascular diseases and aging. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2014; 7: 497-514.
- Shechter M, Shechter A. Magnesium and myocardial infarction. *Clin Calcium* 2005; 11: 111-5.
- Kolomiets VV, Mailian DE, Tretyak LA, et al. Influence of renal calcium and magnesium egestion optimization on diuretics antihypertensive and cardioprotective properties. *Belgorod State University Scientific Bulletin Medicine Pharmacy* 2015; 10(207): 63-9. Russian (Коломиец В.В., Майлян Д.Э., Третьяк Л.А. и др. Влияние оптимизации почечной экскреции кальция и магния на антигипертензивные и кардиопротекторные свойства диуретиков. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация* 2015; 10(207): 63-9).
- Adamopoulos C, Pitt B, Sui X, et al. Low serum magnesium and cardiovascular mortality in chronic heart failure: A propensity-matched study. *Intern J Cardio* 2009; 136: 270-7.
- Stepura OB, Martynow AI. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH). *Intern J Cardiol* 2009; 131: 293-5.
- Kisters K, Gremmler B, Gröber U. Natriuretic peptides, hypertension, heart insufficiency and magnesium. *Adv Tech Biol Med* 2015; 3: 134.
- Kisters K, Gremmler B, Gröber U. Magnesium deficiency in hypertensive heart disease. *J Hypertens* 2015; 33: e273.