

## СОСТОЯНИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА ПРИ АЛИМЕНТАРНОМ ДЕФИЦИТЕ МАГНИЯ И ЕГО КОРРЕКЦИИ

М. С. Кравченко, М. В. Харитоновна

*НИИ фармакологии и кафедра фармакологии ВолГМУ*

По данным клинических и экспериментальных исследований, дефицит и нарушение разных этапов метаболизма магния является одним из ключевых звеньев патогенеза различных психических заболеваний [2, 14, 15]. Магний важен для регуляции обмена нейромедиаторов и модулирования функции рецепторов в центральной нервной системе (ЦНС), в том числе ответственных за формирование депрессивно-подобного и тревожного поведения у животных [18]. Рядом авторов было показано, что при дефиците магния изменяется чувствительность к действию фенамина [10] и серотонина [5]. Что касается уровня медиаторов в ЦНС у магнидефицитных животных, то мнения ученых по этому поводу расходятся [1, 7]. Кроме того, существует предположение, что различные соли магния обладают разной биодоступностью [9], которая может повышаться при комбинации солей с пиридоксином. При исследовании скорости компенсации алиментарного дефицита магния неорганическими и органическими солями магния [11] было показано, что наиболее активными в этом отношении из органических солей является Mg L-аспарагинат, а из неорганических – Mg хлорид. Однако в литературе не описано влияние данных солей магния, в том числе и в комбинации с витамином B<sub>6</sub> на нейромедиаторные процессы в ЦНС.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить состояние нейромедиаторной системы мозга при алиментарном дефиците магния и его коррекции органическими и неорганическими солями магния.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнялись на 201 крыс-самце массой 200–240 г. Первая "интактная" группа животных составляла контроль. У остальных крыс вызывали магнидефицитное состояние.

Для моделирования гипомagneзиемии использовали специальную магнидефицитную диету фирмы "ICN Biomedicals Inc." (Aurora, Ohio, США). Весь рацион готовился на деионизированной воде, эту же воду в ходе эксперимента использовали в качестве питьевой воды для животных, находящихся на диете. Интактные животные получали полноценную диету, содержащую 0,84 г MgO на 1 кг диеты, что соответствовало 0,5 г элементарного магния на кг диеты.

Скорость и глубину развития гипомagneзиемии контролировали, определяя содержание магния в плазме и эритроцитах животных спектрофотометрическим методом по цветной реакции с титановым желтым [3]. При снижении концентрации магния ниже 1,4 ммоль/л в эритроцитах и ниже 0,7 ммоль/л в плазме считалось, что у животных развилась гипомagneзиемия средней тяжести. После чего животным начинали вводить исследуемые соли магния: Mg L-аспарагинат, Mg хлорид и их комбинации с витамином B<sub>6</sub>, а также препарат сравнения "Магне B<sub>6</sub>" (Mg лактат в комбинации с витамином B<sub>6</sub>). Соли вводились перорально через зонд из расчета 50 мг элементарного магния на кг веса животного. Соотношение пиридоксина и элементарного магния составляло 1:10. Части животных, находившихся на диете, вводили деионизированную воду. Забор крови для определения концентрации магния в плазме и эритроцитах проводили сразу после установления выраженного дефицита магния, а затем на 1, 3, 6, 9 и 13-й день введения магниевых солей.

При достижении полной компенсации дефицита магния (на 14-й день введения солей) проводилось изучение центрального механизма действия магниевых солей по сравнению с магнидефицитными животными с использованием методик, основанных на взаимодействии с основными нейромедиаторами [1]. Влияние на моноаминергические системы мозга изучалось в тестах с фенамином, апоморфином, клофелином и 5-гидрокситриптамином; холинергическое действие изучалось по изменению эффектов никотина и ареколина [1, 12].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы "Statistica 6.0" с использованием непараметрического метода сравнения независимых групп по Краскел–Уоллис и Манн–Уитни, а также *t*-критерия Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований было показано, что у крыс, находящихся на безмагниевого диете, к концу 8-й недели наблюдалось достоверное снижение уровня магния в эритроцитах в среднем на 57 % – с (2,07±0,02) до (0,89±0,03) ммоль/л и в плазме в среднем на 47 % – с (1,28±0,03) до (0,67±0,03) ммоль/л по отношению к группе ин-

тактных крыс. В условиях алиментарного дефицита магния у животных наблюдались изменения показателей нейрофармакологических тестов.

Так, при оценке фенаминовой стереотипии у магнидефицитных животных отмечено уменьшение длительности латентного периода в среднем на 14,89 % и достоверное увеличение длительности фенаминовой стереотипии в среднем на 19,44 % по сравнению с интактными крысами. При изучении гиперкинеза, вызванного 5-окситриптофаном, в группе магниевого дефицита наблюдалось снижение выраженности его проявления вдвое ( $p \leq 0,05$ ). При введении ареколина у магнидефицитных животных происходило статистически значимое увеличение латентного периода в среднем на 164,33 %, а также уменьшение длительности тремора в среднем на 40,13 % ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с интактными крысами. По влиянию на гипотермический эффект клофелина и апоморфина, а также на судорожный эффект никотина достоверных различий между интактной группой и магнидефицитными животными обнаружено не было.

Таким образом, дефицит магния приводил к укорочению латентного периода и увеличению продолжительности фенаминовой стереотипии. Продолжительность ареколинового тремора, длительность гиперкинеза, вызванного 5-окситриптофаном, у магнидефицитных крыс была, напротив, меньше, чем в контрольной группе. Статистически значимых различий между группами дефицита и контроля при анализе результатов клофелинового, апоморфинового и никотинового тестов выявлено не было.

Тот факт, что в наших исследованиях в группе дефицита магния наблюдалось усиление фенаминовой стереотипии, согласуется с данными, полученными J. E. Holl с соавт. (1978) [10]. Данный феномен может объясняться усилением синтеза и накопления норадреналина в ЦНС у животных с врожденным дефицитом магния [4]. По мнению А. Влос (1999), магний является кофактором ферментов, участвующих в синтезе ацетилхолина, поэтому дефицит магния приводит к достоверному снижению уровня ацетилхолина в мозговой ткани, особенно в полосатом теле, мозжечке, промежуточном мозге [6]. Возможно, с этим связана меньшая выраженность тремора при введении ареколина магнидефицитным животным по сравнению с группой контроля. Результаты наших экспериментов согласуются с данными ряда авторов, показавших, что при дефиците магния происходит снижение интенсивности аудиогенных судорог у животных при введении 5-гидрокситриптофана (5-НТ). В частности, Р. Вас (1994) изучал различные аспекты серотонинергической нейротрансмиссии [5]. Он показал, что введение магнидефицитным животным ниаламида и флуоксетина снижает выраженность судорог.

После введения магниевых солей отмечалось восстановление уровня магния в плазме и эритроцитах животных. С целью ранжирования исследуемых солей по срокам компенсации дефи-

цита магния методом регрессионного анализа было рассчитано среднее время (в сутках), необходимое для полного устранения дефицита магния. При этом сроки полной компенсации алиментарного дефицита магния в эритроцитах для группы животных, получавших Mg L-аспарагинат и Mg хлорид в комбинациях с витамином B<sub>6</sub>, соответствовали 5 суткам, магне B<sub>6</sub><sup>®</sup> и Mg L-аспарагинат – 11 суткам, Mg хлорид – 15 суткам введения солей.

В условиях компенсации уровня магния в организме магнидефицитных животных наблюдалось и восстановление показателей нейрофармакологических тестов.

Отмечалось уменьшение длительности фенаминовой стереотипии в группе животных, получавших магне B<sub>6</sub><sup>®</sup>, в среднем на 39,78 % ( $p \leq 0,05$ ); Mg L-аспарагинат и Mg хлорид в комбинациях с витамином B<sub>6</sub> – на 30,84 % ( $p \leq 0,05$ ) и 26,46 % ( $p \leq 0,05$ ) соответственно; Mg хлорид – на 21,62 % ( $p \leq 0,05$ ) и Mg L-аспарагинат – на 20,17 % ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с магнидефицитными животными. При этом отличия от группы магне B<sub>6</sub><sup>®</sup> были достоверны для большинства солей, кроме Mg хлорида, а комбинация Mg L-аспарагината с витамином B<sub>6</sub> достоверно превосходила по активности Mg L-аспарагинат.

При оценке влияния на гиперкинез, вызванный введением 5-гидрокситриптофана, отмечено увеличение выраженности его проявления в группах Mg L-аспарагината и Mg хлорида в комбинациях с витамином B<sub>6</sub> в среднем в 2,5 ( $p \leq 0,05$ ) и 2 раза ( $p \leq 0,05$ ) соответственно, в группах Mg L-аспарагината и Mg хлорида – в среднем в 1,5 раза, магне B<sub>6</sub><sup>®</sup> – в 0,8 раза по сравнению с группой магниевого дефицита. Статистически значимых различий между группами, получавшими соли магния, обнаружено не было.

При введении ареколина во всех группах, получавших соли магния, отмечено достоверное уменьшение длительности латентного периода по сравнению с магнидефицитными животными: в группах Mg хлорида и его комбинации с витамином B<sub>6</sub> – на 71,04 и 78,67 % соответственно; в группах Mg L-аспарагината и его комбинации с витамином B<sub>6</sub> – на 75,29 и 75,24 % соответственно; для магне B<sub>6</sub><sup>®</sup> – на 73,65 %. По влиянию на ареколиновый тремор наибольшую эффективность проявили группы Mg хлорида и его комбинации с витамином B<sub>6</sub> – длительность тремора увеличилась на 27,12 и 33,47 % соответственно по отношению к животным с дефицитом магния. Для групп Mg L-аспарагината и его комбинации с витамином B<sub>6</sub>, а также магне B<sub>6</sub><sup>®</sup> данные изменения составили 24,83; 24,64 и 20,34 % соответственно.

Таким образом, компенсация дефицита магния в плазме и эритроцитах сопровождалась восстановлением показателей фенаминового, ареколинового, 5-НТ тестов до уровня, характерного для интактного контроля.

Возможный механизм влияния магния на нейротрансмиссию в ЦНС представлен на рисунке.

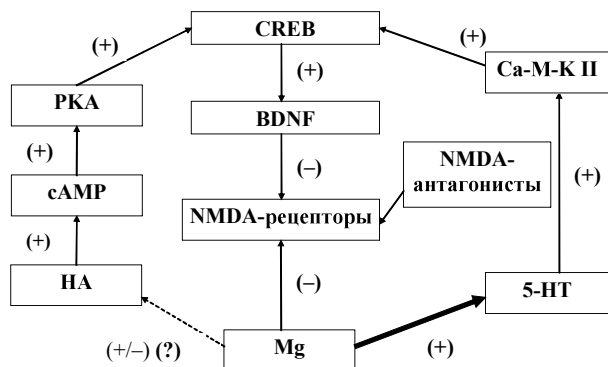


Схема возможных путей влияния магния на нейротрансмиссию в ЦНС (модифицированная схема по E. Poleszak, G. Nowak, 2006)

Как видно из рисунка, усиление норадренергической передачи приводит к стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов и повышению синтеза  $\beta$ -аминобутирата (сАМФ), как следствие – протеинкиназы А (РКА) и, в конечном итоге фосфорилированию белка, связывающегося с  $\beta$ -аминобутират-зависимым элементом (сАМФ response element-binding protein, CREB). По мнению J. E. Holl с соавт. (1978) [10] и на основании изложенных в данной статье результатов, магний, напротив, подавляет норадренергические влияния. С другой стороны, под действием ионов магния происходит увеличение концентрации серотонина (5-НТ), усиливается серотонинергическая нервная передача, что через повышение активности кальций-кальмодулин зависимой киназы (Ca-calmodulin dependent kinase II, CaM-KII) также ведет к активации CREB. Фосфорилированный CREB повышает концентрацию мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), который за счет угнетения NMDA-рецепторов и собственной активности оказывает нейропротекторное и антидепрессантное действие. Кроме того, магний сам по себе оказывает блокирующее действие на NMDA-рецепторы [17].

Следует отметить тесную взаимосвязь гомеостаза магния и пиридоксина, который, в свою очередь, критически важен в регуляции обмена нейромедиаторов. Например, магний входит в состав алкалинфосфатазы, необходимой для поступления пиридоксальфосфата в ткани [16], поэтому дефицит магния приводит к дефициту пиридоксина, который является важным фактором, определяющим продукцию в ЦНС серотонина, медиатора, ответственного за формирование депрессии, тревожности, формирование болевого восприятия. Дефицит пиридоксина у грызунов приводит к активации симпатической системы и гипертензии, что, возможно, отражает уменьшение образования медиаторов в ЦНС [13].

С другой стороны, витамин  $B_6$  ускоряет проникновение магния внутрь клетки и является необходимым для его внутриклеточной кумуляции [8]. Тем самым комбинирование с пиридоксином увеличивает биодоступность солей магния и способствует более выраженному восстановле-

нию нарушений у животных с дефицитом магния. Кроме того, сам витамин  $B_6$  необходим для синтеза индоламинов и катехоламинов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, магнидефицитная диета потенцирует показатели фенаминовой стереотипии, ослабляет гиперкинез, вызванный 5-окситриптофаном и ареколином. При этом чувствительность магнидефицитных и интактных животных к действию малых доз апоморфина и клофелина достоверно не различалась. Компенсация уровня магния в организме животных приводит к восстановлению вышеуказанных изменений до показателей у контрольных животных. При этом в большинстве случаев (влияние на фенаминовую стереотипию; гиперкинез, вызванный триптофаном; ареколиновый тремор) прослеживается тенденция к большей эффективности солей магния в комбинации с пиридоксином.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н. И. Методические указания по изучению антидепрессантной активности фармакологических веществ: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2000.
2. Громова О. А., Авдеенко Т. В., Бурцев Е. М. // Клини. фармакол. и терапия. – 1998. – Т. 7, № 3. – С. 52–57.
3. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987.
4. Amyard N., Leyris A., Monier C., et al. // Magnes. Res. – 1995. – Vol. 8, № 1. – P. 5–9.
5. Bac P., Pages N., Herrenknecht C., et al. // Там же. – 1994. – Vol. 7, № 2. – P. 107–115.
6. Bloc A., Bugnard E., Dunant Y. // Eur. J. Neurosci. – 1999. – № 11. – P. 1523–1234.
7. Chutkow J. G., Tyce G.M. // J. Neural. Transm. – 1979. – Vol. 44, № 4. – P. 297–302.
8. Durlach J., Durlach V., Bac P., et al. // Magnes. Res. – 1994. – Vol. 7, № 3–4. – P. 313–328.
9. Firoz M., Graber M. // Там же. – 2001. – Vol. 14, № 4. – P. 257–262.
10. Holl J. E., Resurreccion A. V., Park L. E., et al. // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. – 1978. – Vol. 22, № 3. – P. 501–512.
11. Iezhitsa I. N., Spasov A. A., Kravchenko M. S., et al. // J. Japan. Soc. Magnes. Res. – 2006. – Vol. 25, № 2. – P. 99 (153).
12. Janssen R. A., Niemegeers C. Y. // Arzneimittel. Forsch. – 1967. – P. 841–854.
13. McCarty M. F. // Med. Hypotheses. – 2000. – Vol. 54, № 5. – P. 803–807.
14. Mousain-Bosc M., Roche M., Polge A., et al. // Magnes. Res. – 2006. – Vol. 19, № 1. – P. 46–52.
15. Murck H. // Acta Neuropsychiatrica. – 2003. – № 15. – P. 227–241.
16. Planells E., Lerma A., Sanchez-Morito N., et al. // J. Am. Coll. Nutr. – 1997. – Vol. 16, № 4. – P. 352–356.
17. Poleszak E., Nowak G. // J. Element. (Biuletyn Magnezologiczny). – 2006. – Vol. 11, № 3. – P. 389–397.
18. Singewald N., Sinner C., Hetzenauer A., et al. // Neuropharm. – 2004. – № 47. – P. 1189–1197.