

СТАТЬИ

УДК 616.89-008.441.13+612.015.31

**АНАЛИЗ УРОВНЯ МАГНИЯ В КРОВИ
ПРИ СИНДРОМЕ ОТМЕНЫ ЭТАНОЛА****¹Кашленко А.М., ²Ефременко Е.С.**¹БОУ «Гимназия № 115», Омск;²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, e-mail: bx-osma@mail.ru

Проблемы, обусловленные высоким уровнем потребления алкогольсодержащих напитков, затрагивают различные сферы жизнедеятельности человека: здоровье, работу, социальную сферу. В медицинском плане важно, что нет практически ни одной системы организма, которая бы не страдала от острого или хронического воздействия этилового алкоголя. Патогенетически формирование клинических признаков зависимости от алкоголя сопряжено с нарушениями обменных процессов. Для осуществления корректной лечебной тактики важно знать, что зачастую на первый план выходят электролитные нарушения. В связи с этим была проведена оценка содержания магния в крови при экспериментальном синдроме отмены этанола с целью установления роли данного элемента в патогенезе нарушений метаболизма при алкогольной зависимости. Для воспроизведения состояния алкогольной зависимости животным подопытной группы (группа А, n = 7) вводили интрагастрально этанол в дозировке 8 г/кг/сут. В группе интактных животных проводили введение дистиллированной воды в эквивалентном объеме (группа К, n = 8). Определение уровня магния проводили по методике, в которой используется ксиллидиловый синий (индикаторный реактив). Оптическую плотность полученной пробы фотометрировали при длине волны 546 нм. Статистическая значимость оценивалась по непараметрическому критерию Манна – Уитни (U). Содержание магния выражали с использованием медианы, нижнего и верхнего квантилей. Было установлено, что концентрация магния в сыворотке крови у животных группы А составила 0,56 (0,77; 0,45) ммоль/л и была статистически значимо (pU = 0,03) ниже данных группы К на 37,8%. Полученные результаты свидетельствуют о снижении уровня магния в сыворотке крови в условиях моделирования физической зависимости от этанола, что может быть обусловлено: а) нарушением абсорбции магния из пищеварительного тракта; б) изменением транспорта магния в организме; в) нарушением реабсорбции магния в почечных канальцах.

Ключевые слова: алкоголь, алкоголизм, алкогольная интоксикация, электролиты, магний, минеральный обмен, патогенез, метаболизм

**ANALYSIS OF THE LEVEL OF MAGNESIUM
IN THE BLOOD IN ETHANOL WITHDRAWAL SYNDROME****¹Kashlenko A.M., ²Efremenko E.S.**¹Gymnasium № 115, Omsk;²Omsk State Medical University Ministry of Public Health of Russian Federation,
Omsk, e-mail: bx-osma@mail.ru

The problems caused by the high level of consumption of alcoholic beverages affect various spheres of human activity: health, work, social sphere. Medically, it is important that there is practically no system of the body that would not suffer from acute or chronic exposure to ethyl alcohol. Pathogenetically, the formation of clinical signs of alcohol dependence is associated with metabolic disorders. For the implementation of correct therapeutic tactics, electrolyte disorders often come to the fore. In this regard, an assessment of the magnesium content in the blood during an experimental ethanol withdrawal syndrome was carried out in order to establish the role of this element in the pathogenesis of metabolic disorders in alcohol dependence. To reproduce the state of alcohol dependence, the animals of the experimental group (group A, n = 7) were injected intragastrically with ethanol at a dosage of 8g/kg/day. In the group of intact animals, distilled water was administered in an equivalent volume (group K, n = 8). The determination of the magnesium level was carried out according to the method in which xylydyl blue (indicator reagent) is used. The optical density of the obtained sample was photometric at a wavelength of 546nm. Statistical significance was assessed by the nonparametric Mann-Whitney criterion (U). The magnesium content was expressed using median, lower and upper quantiles. It was found that the concentration of magnesium in the blood serum of group A animals was 0.56 (0.77; 0.45) mmol/L and was statistically significantly (pU = 0.03) lower than the data of group K by 37.8%. The results obtained indicate a decrease in the level of magnesium in the blood serum under conditions of modeling physical dependence on ethanol, which may be due to: a) impaired absorption of magnesium from the digestive tract; b) changes in magnesium transport in the body; 3) impaired magnesium reabsorption in the renal tubules.

Keywords: alcohol, alcoholism, alcohol intoxication, electrolytes, magnesium, mineral metabolism, pathogenesis, metabolism

Эпидемиологические данные показывают, что распространенность алкогольной зависимости в мире очень высока. По сведениям Всемирной организации здравоохранения, в России алкоголизмом страдает

3,4% населения. Актуальность настоящей работы сопряжена с тем, что этиловый алкоголь представляется основным фактором снижения количества населения России. По данным Общественной палаты Россий-

ской Федерации ежегодно от воздействия избыточного количества потребляемого алкоголя преждевременно уходят из жизни около полумиллиона человек. Также представлены данные о том, что в каждом четвертом случае смерти в России имеет место прямое или косвенное влияние приема спиртных напитков. Статистические показатели с большой уверенностью позволяют говорить о злоупотреблении алкоголем как о ведущей причине снижения продолжительности жизни населения в мире.

Достоверно установлено, что метаболические нарушения облигатно сопровождают даже случаи острой алкогольной интоксикации. Хроническая алкогольная интоксикация – состояние, которое часто ассоциировано с электролитными нарушениями: гипокалиемией, гипонатриемией, гипокальциемией, гипофосфатемией.

В связи с этим оценка показателей обмена веществ при алкогольной зависимости имеет существенное значение для диагностики заболевания, а в случае выявления электролитных нарушений – и для принятия адекватных ургентных терапевтических мер.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилась оценка содержания магния в крови при экспериментальном синдроме отмены этанола для установления роли магния в патогенезе алкогольной зависимости.

Материалы и методы исследования

Для воспроизведения состояния алкогольной зависимости животным подопытной группы (белые беспородные крысы-самцы массой 200 г) (группа А, n = 7) вводили интрагастрально 25%-ный раствор этанола в дозировке 8 г/кг/сут (половина полудетальной дозы) в течение пяти суток. Через сутки после заключительного введения алкоголя животные выводились из эксперимента путем цервикальной дислокации под эфирным наркозом. Данный способ форсированной алкоголизации, описанный А.Х. Абдрашитовым и соавт. (1983), позволяет смоделировать на животных состояние, эквивалентное физической зависимости от этанола у человека. В группе интактных животных проводили введение дистиллированной воды в аналогичном объеме в соответствии с массой животного (группа К, n = 8).

Определение уровня магния проводили по методике, в которой используется ксиллидовый синий (индикаторный реактив), с которым в щелочной среде связываются ионы магния. В результате происходит формирование окрашенного комплекса,

интенсивность окраски которого пропорциональна содержанию магния в пробе. Оптическую плотность полученной пробы измеряли при длине волны 546 нм.

Содержание магния выражали с использованием медианы, нижнего и верхнего квантилей. Статистическая значимость оценивалась по непараметрическому критерию Манна – Уитни (U). Уровень значимости соответствовал принятому в биологических исследованиях (0,05) [1, с. 11, 14, 17, 21].

Результаты исследования и их обсуждение

Концентрация магния в сыворотке крови у животных группы А составила 0,56 (0,77; 0,45) ммоль/л и была статистически значимо (pU = 0,03) ниже данных группы К на 37,8%.

Принято считать, что магний в сыворотке крови представляет собой электролит, относящийся к двухвалентным катионам. Особенности общего распределения магния в организме человека связаны с тем, что до 30% магния сосредоточено в компонентах костной ткани и до 20% в мышечных клетках.

В результате изучения электролитного состава крови установлено существование по крайней мере четырех форм присутствия магния:

- а) ионизированная форма (растворимый в воде магний, до 60% в крови);
- б) белковосвязанный магний (до 30% в крови);
- в) липид- и г) нуклеотидсвязанный магний (до 10% в крови, суммарно для двух форм).

Относительно вопроса внутри- и внеклеточного распределения магния известно, что магний – внутриклеточный катион. Это подтверждается данными о более высоком содержании магния в цельной крови по сравнению с плазмой. Также интраэритроцитарный уровень магния в три раза больше плазменного.

Гомеостаз магния в организме считается общим результатом процессов:

- 1) поступления магния с пищей;
- 2) абсорбцией в пищеварительном тракте;
- 3) его распределением между внутриклеточным и экстраклеточным пространством;
- 4) выделением из организма в составе мочи.

Рассмотрение участия магния в патогенезе развития симптомов алкогольной болезни в настоящей работе предлагается рассмотреть, во-первых, с позиций сформулированной в последние годы филогенетической теории общей патологии [2, с. 5]. Уместность данного подхода во многом об-

условлена наличием большого количества нерешенных вопросов изменения метаболизма при алкогольной патологии. Существующие воззрения вместе с принятыми социальными и экономическими мерами на федеральном уровне, безусловно, позволили снизить соответствующие статистические показатели. Однако не позволили довести до минимума или вообще искоренить существующую патологию, что, вероятно, связано с тем, что требуется комплексный подход к решению поставленной задачи с обязательным привлечением знаний фундаментальных наук о человеке, о патогенетических звеньях алкоголь-обусловленных нарушений обмена веществ.

В указанном аспекте стоит отметить, что важную часть предлагаемого подхода составляет применимость использования положений филогенетической теории общей патологии в случае, если распространенность заболевания в популяции составляет более 5%. Как было приведено выше, в России данная цифра составляет 3,4%. Однако необходимо учесть реальную ситуацию с потреблением алкоголя. Указанное значение отражает только количество пациентов с уже полностью сформированной зависимостью от алкоголя, кардинальным признаком которой является наличие клинически выраженного алкогольного абстинентного синдрома. Другие формы хронического потребления алкоголя в этом случае не подвергаются учету. В этой связи кажется очевидным, что принятие во внимание иных вариантов потребления спиртных напитков позволит существенно превысить пороговый уровень (5%) частоты заболевания, предлагаемый в качестве отправной точки для принятия решения о рассмотрении проблемы в контексте теории.

Существенное место в предлагаемой теории отводится представлениям о формировании на ступенях филогенеза и существовании в настоящее время семи биологических функций: 1) трофологии (питания), 2) гомеостаза, 3) адаптации, 4) эндоэкологии (биохимической «чистоты» межклеточной среды организма), 5) локомоции (движения), 6) продолжения вида и 7) интеллекта.

В аспекте обсуждения возможных причин выявленной гипомagneмии при эксперименте по воспроизведению токсических эффектов этанола и состояния физической зависимости от него в первую очередь необходимо упомянуть о нарушении поступления магния в организм с продуктами питания и водой, а следовательно, о нарушении биологической функции трофологии. Очевидно, что в организме человека и животных магний не синтезируется, он поступает

извне, поэтому его с уверенностью можно отнести к категории эссенциальных (незаменимых) веществ. Прежде чем говорить о непосредственном воздействии этанола на процесс поступления магния в организм, необходимо указать общемировые тенденции, приводящие к дефициту магния в клетках, но не связанные с приемом алкоголя.

Показано, что наиболее распространенными источниками магния являются продукты растительного происхождения: бобовые, зеленые овощи, зеленые съедобные части растений, орехи, миндаль, цельнозерновые культуры, цитрусовые, бананы. Зеленые части растений особенно богаты магнием, потому что он составляет структуру хлорофилла, входит в состав его порфириновой группы. Имеются данные о значении пищи животного происхождения (мясные продукты) в обеспечении организма ионами магния, благодаря наличию фосфата магния в мясной пище. Другим источником считается жесткая вода, которая, как было доказано в некоторых работах, приносит пользу здоровью человека. Например, жесткая вода может обеспечить организм до 100 мг магния в день. Более того, в районах с высоким потреблением жесткой воды она может фактически обеспечивать дневную норму магния. Исследование Madej et al. (2011) [3, с. 165–167] показало, что доля питьевой воды в потреблении магния от суточного потребления была низкой (4%) в наиболее промышленно развитых странах.

Вторым фактором формирования гипомagneмии в свете нарушений биологической функции трофологии при воздействии алкоголя на организм представляется формирование клинических признаков синдрома мальдигестии и мальабсорбции. Процессы переваривания и всасывания пищевых веществ составляют основу биологической функции трофологии (питания). В аспекте рассмотрения данной функции относительно пищевого магния следует указать на а) важность его поглощения энтероцитами; б) перенос к клеткам из пула внутрисосудистой (кровь), межклеточной жидкостей и первичной мочи. Данное обстоятельство сопряжено с тем, что обобщенные сведения о параметрах абсорбции магния позволяют говорить о том, что примерно 30% пищевого магния всасывается в тонком отделе кишечника.

Нарушение переваривания (мальдигестия) связано со структурными, алкоголь-индуцированными изменениями слизистой желудка, экзокринной части поджелудочной железы. Нарушение всасывания (мальабсорбция) обусловлено алкоголь-зависимыми изменениями функционирования энтероцитов.

Согласно сведениям литературы имеется существенный объем данных клинических и экспериментальных исследований о том, что злоупотребление алкогольсодержащими напитками представляется одной из основных причин снижения уровня магния в тканях организма человека. Последствием и выражением данного изменения считается четко выявляемая гипомагниемия во многих работах.

Так, С. Wu et al. (1996) выявлено снижение уровня ионизированного магния у пациентов, находившихся в состоянии алкогольного опьянения. Содержание общего магния в крови не имело существенных отличий от данных группы здоровых доноров. Важность полученных авторами результатов обусловлена тем, что именно в ионизированном состоянии магний считается функционально значимым при его нахождении во внеклеточных компартментах внутренней среды организма. Е. Hristova et al. (1997) показаны аналогичные изменения физиологически активной формы магния при употреблении алкоголя с высказанным уточнением о зависимости получаемых числовых данных от используемого метода определения магния.

В то же время в публикации Т. Princi et al. (1997) сообщается, что в ряде случаев сывороточный уровень магния может не отражать полной картины магниевго гомеостаза. Изучение ими интралимфоцитарного содержания указанного катиона показало отсутствие его вклада в формирование гипомагниемии при алкогольной зависимости. L. Cohen et al. (1985) при исследовании уровня магния в костной ткани было установлено снижение его содержания в условиях влияния этилового алкоголя, что может свидетельствовать о компенсаторном перераспределении магния в организме и его «выходе» из костной ткани. Аналогичная ситуация была выявлена J. Jones et al. (1969) при оценке уровня указанного катиона в мышечной ткани.

Наряду с данными результатами De Marchi et al. (1993) было установлено увеличение числовых параметров выведения магния в составе мочи, что, в совокупности с негативными изменениями поступления и абсорбции магния в пищеварительном тракте, может определять конечный результат исследования уровня магния в крови – гипомагниемия.

В работе [4, с. 273–275] также указано на определенную информационную недостаточность определения уровня магния в сыворотке крови. Однако делается акцент на присутствии магния в данном виде биологического материала в физиологически активной, ионизированной (растворимой)

форме в значительном процентном отношении (до 60%) от общего количества магния. В связи с этим предлагается дополнительно определять уровень ионизированного магния у больных алкоголизмом для более детальной оценки магниевго статуса.

В то же время диагностическая ценность определения общего магния даже в сыворотке крови подтверждается данными об уровне смертности в течение одного года после возникновения клинически выраженного алкогольного абстинентного синдрома. Так, в публикации [5, с. 13152] показана положительная взаимосвязь низкого уровня магния с более высокими показателями смертности пациентов в 84% случаев при первом факте развития алкогольного абстинентного синдрома и в 100% случаев при повторном его возникновении.

Считается, что при алкогольной патологии происходит включение адаптационных и компенсаторных механизмов в отношении нарушенных метаболических процессов. Однако имеющийся предел компенсаторных возможностей может быть преодолен. В результате происходят необратимые нарушения многих видов обмена веществ с клиническим выражением дезадаптации в форме алкогольной абстиненции (D. Maguire, 2019). Поэтому можно с уверенностью полагать, что снижение как сывороточного, так и интрацеллюлярного уровня магния может приводить к следующим последствиям:

1) нарушение тиамин-зависимых реакций, обусловленное необходимостью участия магния: а) в абсорбции витамина В₁ в пищеварительном тракте; б) в его переводе в метаболически активную форму – тиаминдифосфат (ТДФ); в) в обеспечении нормальной активности внутриклеточных тиаминзависимых процессов [6, с. 140–142];

2) состояние энергодефицита в клетках, связанное с вышеуказанным угнетением работы тиамин-зависимых ферментативных комплексов (пируват- и альфа-кетоглутаратдегидрогеназные комплексы, позволяющие обеспечить биосинтез АТФ (аденозинтрифосфата) на первом и втором этапах общего пути катаболизма основных пищевых веществ – окислительное декарбоксилирование пирувата и цикл трикарбоновых кислот соответственно;

3) изменение обмена глюкозы, сопряженное с участием Mg²⁺ в качестве кофактора в гексокиназной реакции активирования глюкозы с образованием ее основной формы в реакциях обмена веществ – фосфорного эфира глюкозы, глюкозо-6-фосфата [7, с. 679–746], а также активации фосфоглюкомутаза и пируваткиназы;

4) модификация биосинтеза белков из-за обеспечения активации аминокислот-РНКсинтетаз;

5) повышение активности NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторов в результате нарушения поддержания их в неактивном состоянии катионами магния, результатом чего будут являться клинические симптомы со стороны нервной системы при абстинентном синдроме;

6) нарушение активации длинноцепочечных высших жирных кислот и, соответственно, последующее угнетение их митохондриального β -окисления, вносящего существенный дополнительный вклад в формирование энергодефицитного состояния во всех клетках организма.

Заключение

Таким образом, основными причинами гипомagneмии при алкогольном абстинентном синдроме являются:

1) сниженное поступление магния в организм;

2) нарушение его абсорбции в пищеварительном тракте;

3) повышенные потери данного катиона в составе мочи,

что определяет первоочередное нарушение биологических функций трофологии, гомеостаза и адаптации.

Публикация подготовлена в рамках реализации проекта «Базовые школы РАН».

Список литературы

1. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М.: Издательство РАМН, 2000. 52 с.

2. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Каминная В.И., Алчинова И.Б. Методы клинической биохимии в объективной оценке степени перекармливания травоядным в филогенезе homo sapiens (пациентом) плотоядной, мясной пищи // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т. 64. № 1. С. 4–13.

3. Madej D., Kaluza J., Antonik A., Brzozowska A., Roszkowski W. Calcium, magnesium, iron and zinc in drinking water and status biomarkers of these minerals among elder people from Warsaw region. Roczn. Panstw. Zakl. Hig. 2011. Vol. 62. No. 2. P. 159–168.

4. Ordak M., Maj-Zurawska M., Matsumoto H., Bujalska-Zadrozny M., Kieres-Salomonski I., Nasierowski T., Muszynska E., Wojnar M. Ionized magnesium in plasma and erythrocytes for the assessment of low magnesium status in alcohol dependent patients. Drug Alcohol Depend. 2017. Vol. 178. P. 271–276.

5. Maguire D., Ross D., Talwar D., Forrest E., Naz Abbasi H., Leach J., Woods M., Zhu L., Dickson S., Kwok T., Waterson I., Benson G., Scally B., Young D., McMillan D. Low serum magnesium and 1-year mortality in alcohol withdrawal syndrome. Eur. J. Clin. Invest. 2019. Vol. 49. No. 9. e13152.

6. Peake R., Godber I., Maguire D. The effect of magnesium administration on erythrocyte transketolase activity in alcoholic patients treated with thiamine. Scott. Med. J. 2013. Vol. 58. No. 3. P. 139–142.

7. Pilchova I., Klacanova K., Tatarkova Z., Kaplan P., Racy P. The involvement of Mg^{2+} in regulation of cellular and mitochondrial functions. Oxid. Med. Cell Longev. 2017. Vol. 2017. P. 679–746.