

Чучкова Н.Н., Канунников М.М., Сметанина М.В., Комиссаров В.Б.,
Соловьев А.А.

Сравнительное исследование эффективности применения таутомеров оротата магния для компенсации дефицита магния. Часть I. влияние таутомеров магния оротата на изолированные клетки лабораторных животных и человека

ФГБОУ ВО "Ижевская государственная медицинская академия" Минздрава России, г. Ижевск

Chuchkova N. N., Kanunnikov M. M., Smetanina M. V., Komissarov V. B., Solovyev A. A.

A comparative study of the effectiveness of magnesium orotate tautomers to compensate magnesium deficiency. part i. the influence of magnesium orotate tautomers on laboratory animals and humans isolated cells

Резюме

Объектами исследования являлись эритроциты и лимфоциты крыс и эпителиоциты буккального эпителия человека. Исследовались гемолиз эритроцитов и микроэлектрофоретическая подвижность клеток в физрастворе с таутомерами оротата магния. Подвижность эритроцитов в растворе с дигидрокси-формой показала отрицательную динамику (количество активных эритроцитов снижалось в 2 раза), активность клеток увеличивалась в растворе с гидроксид-формой: амплитуда колебаний эритроцитарной мембраны повышается более, чем в 2 раза. Кроме того, в растворах с гидроксид- и дигидрокси-формами появились активные формы лимфоцитов. В растворе с оксо-формой их нет. Аналогично реагируют клетки буккального эпителия. Амплитуда колебаний цитолеммы и ядерной мембраны выше в растворе с гидроксид-формой оротата магния. Активизация ядродержащих клеток буккального эпителия в растворах гидроксид-формы оротата магния выражена в большей степени, чем эритроцитов. Устойчивость эритроцитарной мембраны животных с экспериментальным дефицитом магния к действию гипотонического раствора восстанавливается на 10-й день после приема таутомеров и более выражена при приеме гидроксид-формы оротата магния. Таутомеры оротата магния имеют различные механизмы всасывания и участия в биохимических процессах.

Ключевые слова: таутомеры оротата магния, эпителиоциты, эритроциты, лимфоциты, микроэлектрофорез, гемолиз

Summary

The objects of the research were erythrocytes and lymphocytes of humans and rats and human buccal epitheliocytes. The hemolysis of erythrocytes and microelectrophoretic cell mobility in solutions of saline with the orotate magnesium tautomers was studied. The mobility of erythrocytes in the solution with the dihydroxy-form showed negative dynamics (the number of active erythrocytes decreased in 2 times), the activity of cells increased in hydroxy-forms solutions: the amplitude of vibrations of the erythrocyte membrane increased more than in 2 times. Moreover, in solutions with hydroxy- and dihydroxy-forms the active forms of lymphocytes appeared. In oxo-form solution this effect was not observed. Buccal epithelium cells react in a similar way. The amplitude cytolemma and the nuclear membrane vibrations is higher in solution with hydroxy-form magnesium orotate. Activation of nucleated buccal cells in solutions of hydroxy-form are more pronounced than activation of red blood cells. The stability of the erythrocyte membrane of animals with experimental magnesium deficiency to the action of a hypotonic solution is restored on the 10th day after taking tautomers and is more pronounced when taking the hydroxyl-form of magnesium orotate. Magnesium orotate tautomers have different mechanisms of absorption and have different properties in relation to participation in biochemical processes.

Key words: magnesium orotate tautomers; epitheliocytes, erythrocytes, lymphocytes, microelectrophoresis, hemolysis.

Введение

Изучению последствий магниевых дефицитов (МД) посвящено большое число исследований. Диапазон заболеваний, для которых показана взаимосвязь патологии и МД, очень широк, что объясняется важной физиологической ролью магния, его участием в биохимических реакциях клетки, как кофактора ферментов. Различные аспекты действия препаратов для коррекции патологий описаны в многочисленных работах [1,2,3]. Установлено, что эффективность препаратов магния существенно различается, а литературные источники часто содержат противоречивые сведения о биодоступности магния в этих препаратах [4,5].

В ряде работ [5, 6] проведено сравнительное исследование скорости компенсации алиментарного дефицита магния (Mg) на фоне магнидефицитной и магниесбалансированной диеты после введения 8 неорганических и 12 органических солей магния: Mg хлорида, Mg сульфата, Mg оксида, Mg нитрата, Mg тиосульфата, Mg гидрофосфата, Mg карбоната, Mg трисиликата, Mg L-, D- и DL-аспарагината, Mg L-, и DL-пироглутамата, Mg сукцината, Mg глицината, Mg оротата, Mg таурината, Mg лактата. Показано, что терапевтическая эффективность препаратов определяется природой аниона и оптической изомерией магниевой соли. Наибольшую эффективность в компенсации дефицита магния продемонстрировал Mg L-аспарагинат. Магния оротат занимает 8 место в списке из 21 препарата [6].

Соли оротовой кислоты имеют три изомерных (таутомерных) структуры – оксо-, гидроксо-, дигидроксо-формы. В составе таблетированных препаратов оротат магния находится в наиболее устойчивой оксо-форме.

Целью данной работы явилось сравнительное исследование фармакологической активности таутомеров оротата магния: оксо-, гидроксо- и дигидроксо-форм.

Материалы и методы

Объектами исследований являлись клетки буккального эпителия человека, эритроциты и лимфоциты лабораторных крыс.

Клетки буккального эпителия получали путем соскоба с внутренней поверхности слизистой оболочки щеки от здоровых студентов-доноров (№ 30). Манипуляция производилась с добровольного информированного согласия каждого из участвующих в эксперименте, одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Кровь лабораторных белых крыс (№ 12) массой 180-200 г забирали транскардиальной пункцией в первой половине дня под эфирным наркозом. Все эксперименты проводились в осенний период, в первой половине дня. Работа с экспериментальными животными проводилась с соблюдением требований, изложенных в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» (1989), одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава РФ.

Гидроксо- и дигидроксо-формы оротата магния получены методом механоактивации в шаровой планетарной мельнице АГО-2 (ОСФП ФТИ УрО РАН). Анализ атомной и электронной структуры таутомеров магния проводился спектроскопическими методами. Различия структурного состояния механоактивированных таутомерных форм сохраняется в водном растворе в течение нескольких часов [7].

Микроэлектрофоретическую подвижность клеток изучали с помощью прибора «Цито-Эксперт», создающего знакопеременное, многовекторное и симметрическое электрическое поле [8]. Под микроскопом при увеличении в 100 и 400 крат исследовалась подвижность клеток в физрастворе с добавлением таутомеров оротата магния (5 вес.%). Активность клеток определяли по возвратно-поступательным движениям клетки, цитолеммы, кариолеммы. Для оценки амплитуды колебаний использовали окулярную линейку, цену деления которой определяли в зависимости от кратности увеличений объективов и окуляров.

Осмотическую резистентность эритроцитов (ОРЭ) оценивали по степени гемолиза клеток в растворах с разной концентрацией натрия хлорида по сравнению со степенью гемолиза в образце с дистиллированной водой, который принимали за 100%, учитывая, что оптическая плотность надосадочных жидкостей образцов имеет прямую зависимость от степени гемолиза [9]. Степень гемолиза определялась по формуле: $H=100 \cdot E_{оп}/E_{к}$, где H – степень гемолиза (%); 100 – степень гемолиза в образце с дистиллированной водой; $E_{оп}$ – оптическая плотность надосадочной жидкости в образце; $E_{к}$ – оптическая плотность надосадочной жидкости в пробирке с дистиллированной водой.

Уровень спонтанного гемолиза определяли по Ягеру [10]. Метод основан на определении экстинкции при 540 нм внеэритроцитарного гемоглобина, поступающего в среду вследствие спонтанного лизиса мембран эритроцитов, вызванного пероксидным окислением липидов кислородом воздуха. Расчет проводили по формуле $X=(E_1 + E_2) \cdot 100/2 \cdot E_3$, где X – степень гемолиза, %; E_1 и E_2 – экстинкции первой и второй проб; E_3 – экстинкция третьей пробы.

Для оценки действия лекарственного вещества использовалась методика, предложенная в [11]. Для этого в рабочую кювету вводится лекарственный препарат в концентрации 10-6 М/л, инкубировался в течение 10 мин. при температуре 24°C. Затем проводилась стандартная процедура гемолиза.

Модель гипомagneзиемии (ГМ) формировалась у 32 беспородных белых крыс массой 180-200 г. по методике [12]. Для формирования гипомagneзиемии крысам внутрибрюшинно вводили лазикс (фуросемид) в дозе 30 мг/кг в течение 14 дней. Для коррекции магниевых дефицита в течение двух недель крысы перорально через зонд получали оротат магния. Группа №1 получала оксоформу, а группа №2 – гидроксо-форму из расчета 50 мг элементарного магния на 1 кг массы животного. Уровень сыровоточного магния и цитологический анализ крови

Таблица 1. Показатели биоэлектрической активности клеток крови

Таутомерная форма оротата магния в физрастворе	Показатели биоэлектрической активности клеток крови	
	Доля активных эритроцитов, %	Амплитуда колебаний (мкм)
Физраствор	36,7±1,7	4,6±0,5
Оксо-форма	68,4±2,9	5,6±1,1
Гидроксид-форма	76,7±2,8*	6,7±0,8*
Дигидроксид-форма	66,3±2,5	5,0±1,8

* – различия достоверны в сравнении с исходной оксо-формой ($p \leq 0,05$)

Таблица 2. Показатели биоэлектрической активности клеток буккального эпителия

Таутомерная форма оротата магния в физрастворе	Показатели биоэлектрической активности клеток буккального эпителия			
	Доля активных клеток, %	Амплитуда колебаний		
		ядра	цитолеммы	клетки
Физраствор	16,2±3,0	0	0	0,8±0,3
Оксо-форма	28,0±3,6	0	1,0±0,2	1,0±0,3
Гидроксид-форма	100,0±12,0*	6,0±0,4*	1,9±0,3*	2,7±0,3*
Дигидроксид-форма	100,0±2,1*	1,0±0,2*	0,6±0,1*	1,5±0,2*

* – различия достоверны в сравнении с исходной оксо-формой ($p \leq 0,05$)

регистрировались на 6-й, 10-й и 14-й дни приема препаратов. В эти же дни проводили исследование осмотического гемолиза эритроцитов. Цитологический анализ крови выполнялся на автоматическом анализаторе XL-200 с использованием тест-систем фирмы ARKREY.

Для оценки адсорбции различных форм магния исследовали распределение таутомеров оротата магния в системе октанол-вода. Количество оротата магния, перешедшего из водного раствора в октанол, определяли атомно-эмиссионным методом на спектрометре Spectroflame (ОСФП ФТИ УрО РАН).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета Statistica 6.1. Полученные результаты представляли в виде медиан и интерквартильных интервалов. Оценку значимости полученных результатов осуществляли с использованием непараметрического критерия (U) Манна-Уитни. Различия между показателями считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Распределение таутомеров оротата магния в системе вода-октанол. Одним из условий взаимодействия активного вещества с рецептором является транс-порт его к месту действия, который связан с проникновением веществ через клеточные мембраны.

В настоящее время существуют различные методы оценки способности вещества проходить через мембрану. Поскольку октанол по полярности и строению близок к фосфолипидной мембране, распределение в системе октанол-вода является удобной моделью для оценки липофильности исследуемых соединений. Доля магния, перешедшего из водного раствора оксо-формы оротата магния в октанол, составляет 14%, из водного раствора гидроксид-формы оротата магния – 20%, а из водного раствора дигидроксид-формы оротата магния – 26%. Таким образом, растворимость в октанолу возрастает в ряду оксо-гидроксид-дигидроксид-форм оротата магния.

Окончательно процесс адсорбции магния в кишечном эпителии не изучен. Известно, что он обеспечивается в основном параклеточными и активными транспортными механизмами [13, 14]. Повышение растворимости в октанолу свидетельствует о возрастании роли трансцеллюлярного всасывания.

Электрокинетические свойства клеток крови и буккального эпителия. Количество активных красных клеток крови в растворе с гидроксид-формой оротата магния по сравнению с раствором оксо-формы возрастает на 10,8% (76,7±2,8 и 68,4±2,9 соответственно). Амплитуда колебаний эритроцитарной мембраны увеличивается в 1,19 раз (5,6±1,1 мкм и 6,7±0,8 мкм соответственно) (таблица 1). В растворе гидроксид-формы исчезают эхиноциты (эритроциты, имеющие неровную мембрану с различного размера выростами), однако присутствует анизохромия, свидетельствующая о разной степени окрашиваемости клеток, а, следовательно, и степени насыщенности эритроцитов гемоглобином. Активность лимфоцитов наблюдается только после добавления в раствор гидроксид-формы оротата магния. В растворе оксо-формы подвижности клеток лимфоцитарного ряда не отмечается.

Доля активных клеток буккального эпителия в растворе оксо-формы оротата магния составляет 28,0±3,6%, тогда как в растворе гидроксид-формы возвратно-поступательные движения осуществляли все эпителиоциты (100%). Повышаются также показатели биоэлектрической активности кардио- и цитолеммы. Амплитуда колебаний клетки в целом увеличивается в 2,7 раза (от 1,0±0,3 мкм в растворе оксо-формы магния оротата до 2,7±0,3 мкм в растворе гидроксид-формы), в 1,9 раз увеличивается и амплитуда движения цитолеммы (таблица 2). Особенно активно проявляется воздействие гидроксид-формы магния оротата на ядро эпителиальных клеток. Так, если в растворах оксо-формы движения кариолеммы не происходило совсем, то в растворе гидроксид-формы амплитуда колебаний составляет 6,0±0,4 мкм.

Таким образом, исследование электрокинетических свойств клеток крови под влиянием различных тауомерных форм оротата магния показало, что наибольшая доля активных клеток, максимальные амплитуды колебаний мембраны ядра и цитолеммы клеток наблюдаются в растворах гидрокси-формы оротата.

Электрокинетический потенциал клеток обеспечивается структурным состоянием поверхности клеток, обусловленных скоростью протекания метаболических процессов в клетке, ионообменными свойствами частиц и т.п. [15]. Увеличение количества внеклеточного магния влияет на заряд мембраны, изменяя ее заряд. В связи с этим подвижность цитолеммы и кариолеммы меняется.

Осмотическая резистентность эритроцитов. С целью изучения непосредственного действия ОМ на мембрану эритроцитов мы исследовали ОРЭ лабораторных животных после инкубации их крови с разными формами оротата магния (оксо- и гидрокси-формы).

Исследование осмотической устойчивости эритроцитов показало, что при добавлении оротата магния, независимо от его тауомерной формы, количество лизированных клеток возрастает как в изотоническом, так и в гипотоническом растворах. В изотоническом растворе процент гемолиза эритроцитов повышается до $3,65 \pm 1,5\%$ независимо от тауомерной формы оротата магния по сравнению с гемолизом в физрастворе ($2,0 \pm 0,5\%$). В гипотоническом растворе количество разрушенных эритроцитов также увеличивается: на $33,2 \pm 6,5\%$ при добавлении исходной оксо-формы, на $27,0 \pm 5,8\%$ при добавлении гидрокси-формы.

Можно предположить, что при увеличении концентрации магния в растворе независимо формы оротата магния концентрация его внутри эритроцита оказывается ниже, что приводит к увеличению ионного тока и ионной проницаемости. Тем самым создаются условия для повышения осмотического давления гемоглобина и увеличения объема эритроцита; последнее может приводить к набуханию эритроцитов даже в физиологическом растворе [16]. Имеются факты прямого цитотоксического действия магния на мембраны эритроцитов. Авторы показывают, что гемолиз при воздействии магния проявляется в буферном растворе и зависит от его концентрации в среде [17].

Исследование уровня спонтанного гемолиза по Ягеру показало, что уровень естественной оксидации мембран эритроцитов при добавлении в раствор всех тауомерных форм оротата магния имеет тенденцию к увеличению: у интактных животных процент гемолиза составляет $74,17 \pm 2,83$, при добавлении оксо-формы – $81,0 \pm 3,4$, при добавлении гидрокси-формы – $83,3 \pm 4,2\%$ ($p > 0,05$).

Осмотическая резистентность эритроцитов крыс с экспериментальной гипомagneзиемией (ГМ) снижается по сравнению с интактными животными, эритроциты становятся более «хрупкими». Наблюдается прямая зависимость числа разрушенных эритроцитов от длительности введения фуросемида и степени формирования магниевых дефицита. Так, через 7 дней после введения

диуретика при осмотической нагрузочной пробе процент разрушенных эритроцитов увеличивается по сравнению с исходным на $2,7 (74,0 \pm 2,5\% - \text{контроль}, 76,0 \pm 11,3\% - \text{опыт})$, через 14 дней – на $5,27\% (77,9 \pm 15,4\%)$.

На 6-й день введения оротата магния количество лизированных эритроцитов практически не изменяется, оставаясь выше исходных цифр. Так, в гипотонической среде после введения исходного оротата магния ОРЭ составляет $81,6 \pm 10,2\%$ (увеличено в сравнении с контролем на $10,3\%$, $p \leq 0,05$). При введении гидрокси-формы оротата магния ОРЭ составляет $79,9 \pm 6,8\%$, что выше исходного на $7,9 \pm 2,2\%$ ($p \geq 0,05$). Нормализация показателя наступает на 10-й день введения оротата магния животным: степень гемолиза клеток в ответ на действие гипотонического раствора составляет при введении оксо-формы $76,9 \pm 12,6\%$, при введении гидрокси-формы $75,0 \pm 10,5\%$. Таким образом, более выражена положительная динамика в группе, получавшей гидрокси-форму магния оротата.

Обнаруженная активация гемолиза у магнидефицитных животных объясняется несколькими причинами. Согласно данным литературы, магний влияет на натрий-калиевый насос клеточной мембраны, регулируя распределение ионов калия и натрия [18], что вызывает набухание клеток в условиях гипотонической среды и приводит к резкому увеличению ионной проницаемости, в частности, для одно- и двухвалентных катионов [19]. В работах ряда авторов [20,21,22] приведены данные о зависимости уровня магния в эритроцитах/плазме крови и уменьшения осмотической резистентности. Второй причиной снижения устойчивости эритроцитов может быть изменение метаболизма липидов в клетках [23]. Регуляция объема эритроцитов и эластичность мембран отражает адаптацию к осмотическому и механическому стрессу. Способность клеток к деформации и устойчивости в гипотонической среде обеспечивается процессами фосфорилирования белков. Эту реакцию катализирует фермент спектриназа, активность которой зависит от ионов магния [24]. В работе [25] показано, что величина биологической активности лекарственного препарата в значительной степени будет определяться эффективностью связывания фармакофорной части молекулы с рецептором. Остальные атомы, которые не взаимодействуют с рецептором, могут играть роль «балластной» части молекулы. Введение препаратов животным с ГМ стабилизирует мембрану эритроцита, что сопровождается снижением процента лизированных клеток, более выраженным при приеме гидрокси-формы оротата магния.

Таким образом, исследования на изолированных клетках показали наибольшую биологическую активность гидрокси-формы оротата магния. Однако следует иметь в виду, что при введении тауомеров в организм, активность может проявлять не только само вещество, но и продукты его метаболизма или активация задействованных систем организма.

Заключение

Повышенная биологическая активность гидрокси-формы оротата магния, по-видимому, обусловлена

одновременным присутствием в структуре молекулы дополнительных функциональных групп -ОН и =О, что расширяет возможности для взаимодействия оротат-аниона с рецепторами мембраны клетки за счет увеличения количества мест связывания с мембранными белками и участия в биохимических процессах.

Полученные данные по увеличению растворимости в октаноле отражают повышение активности трансцеллюлярного транспорта гидроксид-формы оротата магния оротата, что наряду с пассивным, параклеточным путем транспорта, увеличивает объем лекарственного вещества, поступающего в организм. ■

Авторы выражают благодарность Собенниковой

М.В. (ФТИ УрО РАН) за проведение атомно-эмиссионного анализа на спектрометре Spectroflame.

Н.Н. Чучкова, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой медицинской биологии ИГМА, **М.М. Канунников**, студент СПбГМУ им. академика И.П.Павлова, **М.В. Сметанина**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры медицинской биологии ИГМА, **В.Б. Комиссаров**, аспирант кафедры медицинской биологии ИГМА, **А.А. Соловьев**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ИГМА, Автор, ответственный за переписку - Чучкова Наталья Николаевна, 426033, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281, e-mail: mig05@inbox.ru

Литература:

1. Long S., Romani A.M. Role of cellular magnesium in the human diseases. *Austin J., Nuts Food* 2014; 2 (10): 1051-61.
2. Lonsdale D. Thiamine and magnesium deficiencies: keys to disease. *Med Hypotheses*. 2015; 84 (2): 129-34.
3. Kieboom B.C.T., Ligthart S., Dehghan A. (et al.). Serum magnesium and the risk of prediabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2017; 60(5): 843-53.
4. Барсук А.Л. Биодоступность оксида и других соединений магния при пероральном приеме (обзор). *Российский медицинский журнал*. 2014; 22(10): 744-47.
5. Спасов А.А., Петров В.И., Озеров А.А. (и соавт.). Сравнительная фармакологическая активность органических и неорганических солей магния в условиях системной алиментарной гипомagneзиемии. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2010; 2: 29-37.
6. Иежица И.Н. Фундаментальные аспекты создания на основе минерала бишофит магниесодержащих лекарственных средств (Диссертация доктора биологических наук). Волгоград; 2008: 315.
7. Канунникова О.М., Карбань О.В., Чучкова Н.Н., Мухгалин В.В., Комиссаров В.Б., Гильмутдинов Ф.З. Получение, физико-химические и биологические свойства таутомерных наночастиц препарата «магнерот». *Нанотехнологии: наука и производство*, 2014; 4: 80-85.
8. Никитин Е.Н., Соловьев А.А., Кутявина С.В., Голендухин А.Н. «Способ микроэлектрофореза клеток крови и эпителиоцитов и устройство для его осуществления». Патент РФ №2168176, 2001.
9. Горшкова М.А., Миллер Д.А., Егорова Е.Н., Федотова Т.А. Способ определения осмотической резистентности эритроцитов. Патент на изобретение РФ № № 2328741. Опубликовано 10.07. 2008, Бюлл. № 19.
10. Строев Е.А., Макарова В.Г. Практикум по биологической химии. 1986.127с.
11. Смирнов А.Ю., Смирнова О.И. Способ диагностики лекарственной непереносимости. Патент на изобретение: патент РФ № 2292550 27.01.2007
12. Желтова А.А. Фармакологическая коррекция дисфункции эндотелия и ишемии миокарда в условиях экспериментального дефицита магния. (Диссертация кандидата медицинских наук). Волгоград; 2012: 189.
13. Beggs M.R., Appel L., Svenningsen P., Skjodt K., Alexander R.T., Dimke H. Expression of Trans- and Paracellular Calcium and Magnesium Transport Proteins in Renal and Intestinal Epithelia During Lactation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017; May 24:ajprenal.00680.2016. doi: 10.1152/ajprenal.00680.2016.
14. Quamme G.A., Dirks J.H. in: Maxwell & Kleeman's clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. 5th edition (R.G. Narins, ed.) McGraw-Hill, Inc. 1994. p. 373-398.
15. Крылов В. Н., Дерюгина А.В., Плескова С. Н. Электрофоретическая подвижность и морфометрия эритроцитов крыс при стрессовых воздействиях. *Современные Технологии в Медицине*. 2010; 4:23-35.
16. Потапенко А.Я., Кязова А.А., Тихомиров А.М. Осмотическая устойчивость эритроцитов. ГРМУ; 2006.
17. Zhen Z., Liu X., Huang T., Xi T., Zheng Y. Hemolysis and cytotoxicity mechanisms of biodegradable magnesium and its alloys. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2015 Jan;46:202-6.
18. Спиридонов В.Н., Борисов Ю.А., Левыкина Е.Н. и соавт. Кислотная, осмотическая и ультразвуковая резистентность эритроцитов больных, получавших лечение регулярным гемодиализом. *Нефрология*. 2004; 8(3): 22-31.
19. Васильева И.М. Биохимические особенности эритроцита. Влияние патологии (обзор литературы). *Биомедицинская химия*. 2005; 51(2):118-126.
20. Фастова И.А., Паришин А.С., Фастова Е.А. Осмотическая резистентность эритроцитов, уровень магния в эритроцитах и плазме крови, при экспериментальном перитоните у крыс. *Журнал научных статей «здоровье и образование в XXI веке» (серия медицина)*. 2012; 14(1):246-7.
21. Мальцева И.В. Характеристика резистентности эри-

- троцитов у кардиохирургических больных с различной степенью выраженности постперфузионного гемолиза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12(1):69-74.
22. Боровская М.К., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Корякина Л.Б., Курильская Т.Е., Пивоваров Ю.И. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменения при патологиях разного генеза. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2010; 3(73):334-354.
23. Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Ткаченко С.Б. Эритроцит при патологии: размышления у электронного микроскопа. *Архив патологии*. 2004; 3: 53-61.
24. Wallis C.J., Babitch J.A., Wenegieme E.F. Divalent cation binding to erythrocyte spectrin. *Biochemistry*. 1993; 18;32(19):5045-50.
25. Гришина М.А. Анализ и прогноз биологической активности соединений на основе физико-химических закономерностей (диссертация). Уфа, 2012: 250.

Чучкова Н.Н., Сметанина М.В., Комиссаров В.Б., Канунникова О.М.,
Аксенова В.В., Кормилина Н.В.

Сравнительное исследование эффективности применения таутомеров оротата магния для компенсации дефицита магния. Часть II. Влияние оксо- и гидроксиформы оротата магния на элементный состав крови и тканей органов лабораторных животных

ФГБОУ ВО "Ижевская государственная медицинская академия" Минздрава России, г. Ижевск

Chuchkova N. N., Smetanina M. V., Komissarov V. B., Kanunnikova O. M., Aksenova V.V.,
Kormilina N.V.

A comparative study of the effectiveness of magnesium orotate tautomers to compensate magnesium deficiency. II. The influence of oxo- and hydroxyforms of magnesium orotate on laboratory animals blood and tissues elemental composition

Резюме

Гидроксиформа оротата магния показывает более высокую скорость компенсации дефицита магния в крови по сравнению с оксоформой в условиях моделируемой фуросемид-обусловленной гипомagneзиемии крыс. Фуросемидная нагрузка сопровождается не только гипомagneзиемией, но также развивающимся дисэлементозом организма. Изменения элементного статуса органов крыс разнонаправлены. При фуросемидной нагрузке содержание магния снижается в сыворотке крови, не изменяется в сердце, повышается в селезенке и тимусе. Введение гидроксиформы магния оротата выравнивает соотношение микро- и макроэлементов в плазме крови и ткани органов лабораторных крыс. Магний дефицит сопровождается признаками иммуновоспалительной реакции, лейко- и лимфоцитозом, эозинофилией, снижением количества эритроцитов и понижением уровня гемоглобина. В группе животных, которым вводили гидроксиформу магния оротата наблюдается более раннее и полное восстановление цитологических показателей в крови лабораторных животных

Ключевые слова: таутомеры оротата магния, гипомagneзиемия, макроэлементы, микроэлементы, дисэлементоз

Summary

Under furosemide-induced hypomagnesaemia in animals, the hydroxy form of magnesium orotate shows a higher rate of compensation for magnesium deficiency in the blood compared to the oxo form. Furosemide load is accompanied not only by hypomagnesaemia, but also by the development of diselementosis of the body. Changes in elemental status are different depending on the organ. The amount of magnesium in the furosemide load decreases in serum, does not change in the heart, rises in the spleen and thymus. The injection of the hydroxy form of magnesium orotate levels the ratio of micro- and macronutrients in blood plasma and organ tissues. Magnesium deficiency is accompanied by signs of immuno-inflammatory reaction, leuko- and lymphocytosis, eosinophilia, a decrease in the number of erythrocytes and a decrease in the level of hemoglobin. An earlier and complete restoration of cytological parameters is noted in the group of animals with the introduction of hydroxy form of magnesium orotate.

Key words: magnesium orotate tautomers; hypomagnesaemia; macro elements, microelements, diselementosis