

**І. С. Безверха**, Т. М. Пантелеймонова, Л. Б. Шарабура

*Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова  
НАМН України", 04114 Київ*

## **ДЕФІЦИТ МАГНІЮ ПРИЗВОДИТЬ ДО ПРИСКОРЕНОГО СТАРІННЯ? (огляд літератури)**

Інволюційні зміни в організмі можуть стати причиною виникнення дефіциту магнію, що в свою чергу впливає на темп старіння. На культурах різних типів клітин людей і лабораторних тварин встановлено, що нестача магнію призводить до прискореної експресії біомаркерів старіння, розвитку оксидативного стресу, зниження стабільності ДНК, укорочення тіломерів та апоптозу, що характерне для прискореного старіння. Молекулярні механізми прямої індукуючої дії нестачі магнію на старіння ще вивчаються, але вже одержані дані дозволяють припустити, що рівень магнію є критичним фактором, який визначає нормальний гомеостаз організму. Дефіцит магнію може бути ланкою, що пов'язує активацію запальних процесів і оксидативного стресу зі старінням та розвитком залежних від віку нейродегенеративних розладів, порушенням м'язової працездатності, резистентністю до інсуліну, серцево-судинними захворюваннями, остеопорозом, та ін. Дані, що одержані на епідеміологічному, клітинному та молекулярному рівнях, свідчать про те, що підтримання оптимального рівня магнію протягом життя сприятиме сповільненню старіння та профілактиці хронічних захворювань, пов'язаних з віком.

**Ключові слова:** дефіцит магнію, вплив на процес старіння, гіпомагнемія при залежній від віку патології.

"Дефіцит магнію, навіть не дуже значний, може стати причиною серцевих захворювань. Але істотна нестача цього мінералу веде до згубних наслідків — як правило, до серцевого інфаркту..." [86]. Автор цитати, американський біохімік і дієтолог, член Консультативної групи з захворювань серця при президенті Нікسونі, професор Р. Дж. Уільямс (1893–1988) без сумніву не переоцінював внесок магнію у збереження різно-

манітних функцій організму і небезпідставно застерігав від небезпеки дефіциту цього незамінного макроелемента. Однак на сучасному рівні, коли людство відходить від традиційних джерел харчування на користь більш вишуканих і часто бідних поживними речовинами продуктів, нестача магнію стає все більш поширеним явищем [24, 39]. Частота і тяжкість дефіциту магнію найбільш характерні для осіб із груп ризику, зокрема людей літнього віку, і супроводжує або стає причиною низки хронічних патологічних станів [24, 25, 30, 35, 41, 51]. З цих причин дослідження магнію залишаються актуальними в галузі фундаментальних наук і охоплюють широкий спектр різноманітної патології. Це наочно відображається в міжнародній базі даних, де фігурують кілька періодичних видань, повністю присвячених магнію та його ролі в організмі людини — *"Magnesium"* і *"Magnesium and Trace Elements"* (Швейцарія), *"Magnesium Research"* (Великобританія) та ін. [36]. Тож на сьогодні властивості і фізіологічна роль магнію вивчені досить добре і детально висвітлені у численних літературних джерелах [25, 35, 39, 41, 54, 60, 78, 88].

### Фізіологічна роль магнію

Відомо, що в організмі близько 55 % магнію входить структурним елементом до кісткової тканини (1/3 з якого вільно обмінюється), майже 45 % — міститься у м'яких тканинах з високою метаболічною активністю (з них 20 % — у скелетних м'язах) і близько 1 % — у сироватці крові [58]. Із загальної кількості 90 % магнію знаходиться всередині клітин у формі  $Mg^{2+}$ -АТФ (30 % у мітохондріях, 50 % у цитоплазмі, 10 % у ядрі клітин) [4]. Перебуваючи в комплексах з АТФ,  $Mg^{2+}$  забезпечує вивільнення енергії через активність магній-залежних АТФаз і таким чином виконує фундаментальну роль практично в усіх внутрішньоклітинних енергоутворюючих і енергоспоживаючих процесах. Відомо, що більшість ферментів гліколізу, циклу Кребса та дихального ланцюга є магній-залежними. Показано, що магній регулює мембранний транспорт глюкози через вплив на процеси фосфорилування/дефосфорилування, а модуляція цих реакцій може змінювати резистентність до інсуліну [26, 88]. Крім того, основні енергетичні шляхи зосереджені в мітохондріях, які є основним внутрішньоклітинним депо магнію. Виявлені та генетично охарактеризовані специфічні переносники магнію на внутрішній мембрані мітохондрій і доведено, що їх функціонування обов'язкове для виживання мітохондрій [88].

Магній може діяти або як алостеричний модулятор, або як кофактор (у вигляді  $Mg^{2+}$ -АТФ) численних ферментів, що регулюють різноманітні процеси в організмі (креатинкінази, аденілатциклази, фосфофруктокінази, енлази, піруваткінази, ферменти білкового синтезу та ін.) і безпосередньо впливати на процеси енергетичного, пластичного, електролітного обміну та терморегуляцію [20, 78, 88]. У якості природного антагоніста кальцію магній відіграє важливу роль у скороченні-розслабленні м'язового волокна, в тому числі міокарда і гладеньких м'язів судин, та збудливості нервово-м'язової системи [2, 8, 78]. Завдяки антагонізму з кальцієм і пригніченню реакцій, що активують коагу-

ляцію крові, магній знижує АДФ-індуковану агрегаційну здатність тромбоцитів, виступає як мембрано- та цитопротекторний фактор [15]. Велике значення магнію у нейрогормональній регуляції. Він бере участь у синтезі адреналіну і норадреналіну, ендорфіну, рилізінг-гормонів гіпоталамуса, нейропептиду Y, гальмує процеси збудження в центральній нервовій системі, знижує чутливість організму до зовнішніх подразників [1,3]. Магній виконує роль природного антистресорного фактора, тоді як дефіцит цього макроелемента сприяє стресу і дезадаптації [4, 53]. Магній пригнічує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і безпосередньо або через кальцій впливає на артеріальний тиск. Як антагоніст ендотеліну-1, магній разом з кальцієм регулює секрецію паратгормону, від магнію залежить синтез інсуліну, стероїдних гормонів, продукція лептину [11]. Зокрема, показано, що високі рівні лептину і нестача магнію є прозапальними факторами, що відіграють істотну роль у виникненні багатьох хронічних захворювань [22, 64]. Цей елемент є важливим компонентом імунної системи: він гальмує передчасну інволюцію тимусу, регулює фагоцитарну активність макрофагів, взаємодіє з T- та B-лімфоцитами [79].

Отже, магній відіграє провідну регулюючу роль у життєдіяльності організму і його нестача закономірно призводить до порушення численних біохімічних і фізіологічних процесів та може стати причиною виникнення різноманітної, в тому числі залежної від віку, патології.

### **Дефіцит магнію при старінні**

На сьогодні позиції фахівців щодо необхідної добової потреби в магнії дещо різняться. В дієтичних посібниках рекомендована добова норма магнію, достатня для задоволення потреб організму з урахуванням віку і статі, становить для чоловіків віком від 19 років і старших — 350 мг, для жінок — 280 мг на добу [5]. У США рекомендована норма магнію для осіб віком від 31 року і старших становить: для чоловіків — 420 мг, для жінок — 320 мг [60]. Разом з тим, результати досліджень свідчать, що раціон дорослих чоловіків і жінок не забезпечує організм рекомендованою кількістю магнію, причому з віком поступово споживання магнію зменшується, незалежно від статі і раси [24, 39]. Згідно з даними літератури, у різних регіонах США 64–67 % дорослого населення вживають магнію менше рекомендованої добової норми: 45 % — менше 75 % норми, 19 % — менше 50 % норми [39, 70, 72], у середньому 225 мг і 166 мг на добу, відповідно для чоловіків і жінок старшого віку [39]. У Європі 77 % жінок і 72 % чоловіків одержують з продуктами харчування магнію менше норми, при цьому 23 % жінок і 18 % чоловіків вживають менше 2/3 рекомендованої добової дози цього елемента. В РФ близько 30 % населення отримують менше 70 % добової потреби магнію (цит. за [4]). Подібна ситуація спостерігається в більшості країн Європи та у Китаї, не краща ситуація і в Україні.

Виявлення змін магнієвого гомеостазу в осіб літнього і старечого віку ускладнюється важкістю їх діагностики внаслідок нашарування симптомів клінічних порушень, що викликані супутньою патологією, і

віковими особливостями метаболізму. Очевидно, тому на сьогодні недостатньо переконливих даних щодо вікових відмінностей обміну цього макроелемента в процесі старіння. Однак більшість результатів зводиться до того, що при старінні спостерігається тенденція до зниження рівня магнію у сироватці крові [24, 35, 39]. В нормі у людей він коливається в середньому від 0,75 до 1,26 ммоль/л, в осіб 20–60 років — від 0,66 до 1,07 ммоль/л [12]. При зниженні концентрації магнію до 0,5 ммоль/л спостерігаються різного ступеня тяжкості порушення ЦНС, а починаючи з 0,2 ммоль/л — виникає загроза для життя внаслідок клонічних судом, що потребує інтенсивної замісної терапії препаратами магнію [11]. За даними Л. Н. Костюченко [7], в осіб віком від 50 років і старших клінічні наслідки дефіциту магнію спостерігаються при його концентрації в сироватці крові від 0,5 до 0,8 ммоль/л, що співпадає з даними R. Whang та K. Ryder [84], які виявили клініку магнієвого дефіциту при концентрації 0,74 ммоль/л. Про відносну забезпеченість магнієм більш інформативно свідчить його внутрішньоклітинний вміст, що в нормі в еритроцитах коливається в межах 1,65–2,55 ммоль/л [11]. E. Ford і A. Mokdad [39] у здорових осіб старших 65 років порівняно з особами молодшого віку (до 65 років) спостерігали значне зменшення внутрішньоклітинного магнію при відносно однаковій концентрації в плазмі крові. В тих же вікових групах осіб з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу також відзначався нижчий рівень внутрішньоклітинного магнію, ніж у здорових осіб відповідного віку.

Вміст магнію в організмі залежить від харчового раціону, активності абсорбції в кишечнику та реабсорбції в ниркових каналцях, гормональної регуляції та ін. Інволюційна перебудова органів травної системи, що розпочинається вже у віці 40–50 років і з часом набуває незворотного органічного характеру з явищами структурних змін тканин і органів та зниженням ефективності нервової і гормональної регуляції, на фоні недостатнього споживання магнію з раціоном є однією з важливих причин хронічного дефіциту магнію [5, 7, 35]. Крім того, у літніх людей збільшується ниркова екскреція магнію в результаті зменшення каналцевої реабсорбції та ослаблення функції нирок, що спостерігається з віком. Важливий внесок у виникнення хронічного дефіциту магнію у літніх людей вносить зменшення кісткової маси, як основного депо магнію в організмі. Отже, зниження надходження з продуктами харчування, а також порушення кишкової абсорбції магнію, зменшення депонування його в кістках та збільшення втрат з сечею — це основні механізми, що стають причиною виникнення вторинного дефіциту магнію при старінні, тоді як первинний дефіцит магнію пов'язують з генетичними дефектами [24].

Нерідко в осіб літнього віку причиною вторинного дефіциту магнію стають захворювання або втручання ендогенних чи ятрогенних факторів, що порушують його гомеостаз. Одним з таких факторів є хронічний емоційний стрес, що викликає зниження внутрішньоклітинної концентрації магнію, підвищення його рівня в сироватці крові та значне зростання екскреції з сечею [32]. Серед захворювань, що найчастіше

супроводжуються вторинним дефіцитом магнію у осіб літнього віку, в першу чергу слід назвати цукровий діабет. При порушенні толерантності до глюкози у літніх пацієнтів виявляється негативна кореляція між концентрацією магнію у еритроцитах і рівнем цукру в крові. Лікування такого дефіциту потребує корекції складних механізмів і не усувається додатковим надходженням магнію з раціоном [26]. Знижений рівень магнію виявляється у пацієнтів з гіпертензією, метаболічним синдромом, атеросклерозом [27, 41].

Вторинний ятрогенний дефіцит магнію можуть спричиняти лікарські препарати, що, як правило, застосовуються літніми людьми у значних кількостях. До втрати магнію призводять діуретики (тіазидні, але не калійзберігаючі), проносні засоби, антибіотики класу аміноглікозидів, протидіабетичні засоби, інгібітори протонної помпи, глюкокортикоїди та ін. [60]. Таким чином, старіння є фактором ризику виникнення дефіциту магнію, як і дефіцит магнію може бути одним з факторів ризику виникнення прискореного старіння.

### **Дефіцит магнію і прискорене старіння**

Враховуючи численні механізми участі магнію в клітинних процесах, можна припустити, що його нестача буде негативно впливати на метаболізм клітин та процеси старіння. Зроблене у 80-і роки припущення про регуляторну роль магнію у клітинній проліферації було пізніше підтверджено у роботах, які продемонстрували, що дефіцит магнію у середовищі культивування безпосередньо викликає зупинку росту клітин шляхом активації негативних модуляторів проліферації — інгібіторів клітинного циклу *p27*, *p21*, *p53* [76, 88, 89].

Дослідженнями *D. W. Killilea* та співавт. [54, 55] на культурі фібробластів протягом повного циклу життя клітин у середовищах з нормальним і зменшеним (13 % і 50 % норми) вмістом магнію показали, що клітини нормально розвивались і ділились, проте помітно швидше старіли. Про це свідчило підвищення активності β-галактозидази — біомаркера, асоційованого зі старінням, а також посилена втрата довжини тіломерів порівняно з клітинами, що культивувались у середовищі з нормальним рівнем магнію. Ті ж автори на культурі ендотеліальних клітин в умовах коротко- і довготривалого дефіциту магнію в середовищі культивування спостерігали збільшення активності β-галактозидази, експресії інтерлейкіну 1α та інгібітора активатора плазміногену-1 (*PAI-1*), що зазвичай свідчать про ендотеліальне старіння та про швидку витрату клітиною ресурсів, призначених для її довготривалого розвитку. Механізми цих процесів остаточно не встановлені, однак допускають, що в умовах дефіциту магнію в різних типах клітин, включаючи людські, виникає оксидативний стрес, який призводить до дисфункції мітохондрій, зниження синтезу білка та стабільності ДНК, недостатності енергетичного забезпечення клітинного метаболізму, що в свою чергу сприяє клітинному старінню [34, 35, 55]. При дефіциті магнію за умови збільшення оксидативного стресу мішенню для його дії може бути тіломерна ДНК, оскільки саме теломери особливо чутливі до пошкодження окислювача-

ми [73, 83]. Таким чином дефіцит магнію може безпосередньо впливати на структуру теломер, які контролюють тривалість життя клітин. Зменшення вмісту магнію може порушувати ДНК і/або білки, необхідні для упаковки теломер, тим самим сприяючи їх укороченню [43]. Навпаки, збереження теломерної ДНК корелює з тривалістю життя клітин [80]. Відомо, що укорочення теломер протягом життя призводить до руйнування клітин через втрату здатності копіювати себе, в результаті чого відбувається поступове зниження функції, старіння і смерть клітин. Так укорочення теломер, як і оксидативний стрес, може регулювати темп старіння клітин [40]. Допускають, що магній, як кофактор практично всіх ферментів реплікації і репарації ДНК, а також внутрішньоклітинний регулятор клітинного циклу і апоптозу, може впливати на стабільність геному [46, 61]. *H. Martin* та співавт. [62] вивчали ефекти різних концентрацій позаклітинного магнію на швидкість апоптозу у первинній культурі гепатоцитів щурів. Встановлено, що при дефіциті магнію (0–0,4 ммоль/л) порівняно з фізіологічною та підвищеною концентрацією (0,8 та 5,6 ммоль/л) підвищувалась чутливість клітин до оксидативного стресу (зниження рівня глутатіону та підвищення малонового діальдегіду), зростала частка апоптуючих клітин, відзначалась висока активність каспази-3, що свідчило про негативний вплив нестачі магнію на виживання гепатоцитів внаслідок індукції апоптозу [62]. Показано, що культивовані у магній-дефіцитному середовищі ендотеліальні клітини бика виявляють більшу чутливість до оксидативного стресу [34, 89]. На курячих гепатоцитах в умовах дефіциту магнію встановлене зростання концентрації перекису водню і малонового діальдегіду та зниження активності каталази [90]. Разом з тим, введення навіть малих доз перекису водню скорочувало тривалість життя популяції клітин фібробластів людини, тоді як введення антиоксидантів спричиняло зворотній ефект [33]. Вивчення впливу гострого і тяжкого дефіциту магнію на культурах клітин підтвердило зниження захисту від окислювального стресу та підвищення експресії протоонкогенів і прозапального ядерного фактора транскрипції *NF-κB* [19, 31, 34, 38, 61, 76, 88–90]. Експериментальні дослідження на тваринах також свідчать, що на рівні організму дефіцит магнію супроводжується активацією процесів пероксидації, зміною гомеостазу кальцію, аберантними запальними реакціями та іншими розладами [29, 45, 57, 63, 74, 75]. Так, при аліментарній недостатності магнію у щурів виявлено розвиток запалення в стінках судин з наступним склерозуванням і формуванням дифузного кардіосклерозу та порушенням функції ендотелію [10, 52].

Молекулярні механізми, що керують магній-дефіцитною індукцією клітинного старіння, активно вивчаються. В деяких роботах зазначається, що зміна в забезпеченні магнієм призводить до втрати калію і накопичення кальцію і натрію, тому ефекти дефіциту магнію на старіння клітин та укорочення тіломер можуть бути зумовлені не тільки зниженням магнію як таким, але й порушенням співвідношення кальцій/магній [55]. *H. Feng* та співавт. [37] показали, що позаклітинний дефіцит кальцію/магнію індукував апоптоз, а усунення дефіциту ефек-

тивно, залежно від дози, захищало *CHO-SR-BI* клітини (рецепторні білки) від апоптозу. Відповідно, виявлені клітинні ефекти дефіциту магнію можуть бути вторинними по відношенню до коливань вмісту інших іонів, що потребує подальших досліджень [21]. Таким чином, одержані на культурах клітин дані тільки намітили шляхи вивчення та більш глибокого розуміння участі магнію в регуляції клітинних механізмів старіння і потребують подальшої перевірки.

### Дефіцит магнію і патологія в старості

На сьогодні превалює гіпотеза, що дефіцит магнію є однією з патофізіологічних ланок, яка поєднує запалення і окислювальний стрес зі старінням і низкою залежних від віку захворювань [29, 41, 54]. Інше бачення зводиться до того, що дефіцит магнію виявляється у клінічній картині старіння, зумовлюючи нервово-м'язову, серцево-судинну, ниркову та іншу симптоматику [66]. Дійсно, численні дані доводять, що хронічний дефіцит магнію асоціюється з підвищеним ризиком інсульту, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, порушень серцевого ритму, метаболічного синдрому [1, 6, 7, 13, 15, 41, 48, 56, 61, 68]. Так, показано, що низькі концентрації магнію в сироватці крові пацієнтів (незалежно від інших факторів ризику) корелюють з приростом маси лівого шлуночка, — важливим предиктором несприятливих серцево-судинних подій [42]. *W. Gonzalez* та співавт. [44] у хворих віком 57–67 років із застійною серцевою недостатністю виявили знижений або субнормальний рівень магнію у 78 % випадків. У *Framingham Heart Study* встановлена зворотня залежність між вживанням магнію і кальцифікацією коронарних артерій і виявлена захисна роль магнію при інсульті та ішемічній хворобі серця [49].

Епідеміологічні дані свідчать, що при нестачі магнію підвищується ризик розвитку гіпертензії [26, 68, 87], діабету [28, 41, 68], остеопорозу [4, 74], деяких видів раку [55, 89]. У дослідженні *ARIC*, яке проводилось протягом 12 років на 14 232 учасниках (45–64 років), була доведена роль знижених концентрацій магнію в етіології серцево-судинної патології, встановлені епідеміологічні докази кореляції рівня магнію з артеріальним тиском, а також зроблено висновок, що низькі рівні магнію у сироватці крові можуть бути важливим прогностичним фактором раптової серцевої смерті [65]. Показано, що в гостру фазу ішемічного інфаркту мозку дефіцит магнію в крові сягає критичних значень (менше 60–70 % від норми) і є одним з факторів, що визначає тяжкість пошкодження головного мозку і вираженість неврологічного дефіциту. При інсульті виникає дисбаланс іонів  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$  у бік збільшення іонів  $\text{Ca}^{2+}$ , що призводить до перезбудження нейронів і зниження виживання клітин головного мозку. Збільшення проникності мембран нейронів для іонів кальцію на фоні зменшення вмісту іонів магнію в мітохондріях та підвищення рівня вільного цитозольного магнію в нейронах є доведеним маркером запуску каскаду апоптозу (цит. за [1]).

У дослідженні за участю 11 686 жінок віком понад 45 років виявлена зворотня кореляція між рівнем магнію та концентрацією С-реактив-

ного білка у плазмі крові, а також поширеністю метаболічного синдрому, механізм виникнення якого при дефіциті магнію пов'язують з активністю запальних реакцій, зниженням чутливості до інсуліну, розвитком оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції [77]. Як при хронічному дефіциті в організмі, так і при гострій нестачі магнію в умовах *in vitro* індукується запалення, збільшується продукція оксидантів та зменшується загальний клітинний антиоксидантний потенціал ендотеліальних клітин аорти, ступінь якого визначає ступінь травматичної дисфункції ендотелію [85].

Експериментальними і клінічними дослідженнями встановлено, що дефіцит магнію істотно впливає на формування таких неспецифічних неврологічних проявів, як підвищена нервово-м'язова збудливість, хронічна втома, синдром вегетативної дистонії, а також тривожно-депресивні стани [23, 59]. На великій вибірці чоловіків і жінок (всього 5708 осіб віком 46–49 та 70–74 років) була встановлена статистично вірогідна зворотня залежність між вживанням магнію та депресивністю і тривожністю [50]. Нестача магнію супроводжує практично всі захворювання щитоподібної залози [11]. Ще одним наслідком дефіциту магнію є розвиток остеопорозу, зумовленого зокрема зниженням чутливості кісткової тканини до паратгормону, кальцитоніну і погіршенням всмоктування кальцію [4, 74].

Отже, низький рівень магнію, що асоціюється, зокрема, з посиленням вільнорадикальних процесів та виникненням тканинного аберантного запалення, є одним з факторів, що сприяють розвитку залежної від віку патології.

### Усунення дефіциту магнію

На сьогодні в клінічній практиці відносно забезпеченість магнієм у пацієнтів оцінюють єдиним доступним для визначення рівнем у сироватці крові (рідше — в еритроцитах, лімфоцитах, тромбоцитах, сечі), виходячи з того, що низька концентрація в сироватці корелює з загальним дефіцитом магнію. При виявленні гіпомagneмії та клінічних симптомів нестачі магнію рекомендується підвищене вживання магнію з їжею або прийом препаратів магнію з розрахунку в середньому 10–30 мг на кг маси тіла на добу протягом 2 міс і довше для насичення тканинних депо. В клінічній практиці для ліквідації дефіциту магнію використовується значна кількість препаратів — органічних солей магнію (лактат, аспартат, оротат, цитрат, глюконат, підолат, ацетат), які майже не відрізняються за біодоступністю та успішно відновлюють рівень магнію при його нестачі [14, 67, 82]. Ефективність додаткового призначення магнію доведена в клінічних дослідженнях. Так, у *Framingham Heart Study* в 2695 осіб віком ( $53 \pm 11$ ) років встановлено, що збільшене на 50 мг добове споживання магнію вірогідно зменшувало кальцифікацію коронарних артерій і абдомінальної аорти, що вказує на протекторний вплив магнію при інсульті та кардіальних ускладненнях [49]. Зв'язок між споживанням магнію і рівнем артеріального тиску виявлений як у експериментальних [81], так і клінічних дослідженнях



[47, 69, 71]. Встановлено, що гіпомагнемія (<0,7 ммоль/л) асоціюється з передгіпертензією у здорових людей віком від 20 до 65 років, а додаткове призначення магнію до базової терапії супроводжувалося зниженням артеріального тиску (систоличного — на 18,7 мм рт. ст., діастолічного — на 10,9 мм рт. ст.) та чітким адитивним гіпотензивним ефектом [71]. Призначення магнію позитивно впливало на психоемоційний статус пацієнтів [6, 36], збільшувало витривалість до фізичних навантажень у людей літнього віку з ішемічною хворобою серця [42], покращувало психоемоційні та мнестичні функції у пацієнтів з інсультом [16]. Аналіз результатів 66 епідеміологічних спостережень показав, що кожен 100 мг вжитого додатково магнію знижували на 7% поширеність метаболічного синдрому [77]. При менопаузальній гіпоестрогенії препарати магнію посилювали остеогенез, запобігали резорбції кісткової тканини і збільшували її динамічну силу [24, 74]. У досліджах на моделі хвороби Альцгеймера показано, що введення магнію (*Mg-l-threonat*) коригувало синаптичну пластичність у гіпокампі та префронтальній корі мозку тварин, що може сприяти збереженню пам'яті та оптимізувати когнітивну терапію при цій патології [18, 59, 91].

Доведено, що нестача магнію не лише відіграє істотну роль у патогенезі великої групи захворювань, але й змінює фармакокінетичну і фармакодинамічну відповідь на дію гіпотензивних, вазоактивних, антиаритмічних, антитромботичних засобів, нейропротекторів та деяких інших препаратів. Тож без гарантованої нормалізації балансу магнію у хворих терапія основними препаратами може бути малоефективною і недостатньою, що підтверджується даними епідеміологічних клінічних досліджень [17, 41].

Таким чином, аналіз виконаних останнім часом численних робіт свідчить як про актуальність дослідження біологічної ролі магнію при старінні, так і про невирішеність питань, відповідь на які ще слід шукати. Базуючись на існуючих даних, що одержані на епідеміологічному, клітинному та молекулярному рівнях, можна погодитися з думкою *D. W. Kellilea* [55] про те, що підтримання оптимального рівня магнію протягом життя може сприяти уповільненню старіння та профілактиці хронічних захворювань, пов'язаних з віком.

### Список використаної літератури

1. *Акарачкова Е. С., Вершинина С. В.* Роль магния в процессах нейропротекции и нейропластики // Журн. неврол. психиатр. — 2013. — № 2. — С. 80–83.
2. *Вислый А. А.* Роль магния в регуляции физиологических процессов в организме // Новости медицины и фармации. — 2008. — № 6. — С. 14–15.
3. *Громова О. А., Никонов А. А.* Роль и значение магния в патогенезе заболеванний нервной системы // Журн. неврол. психиатр. — 2002. — **102**, № 12. — С. 62–66.
4. *Громова О. А., Гоголева И. В.* Применение магния в зеркале доказательной медицины и фундаментальных исследований в терапии. Дефицит магния и концепция стресса // Трудный пациент. — 2007. — **5**, № 11. — С. 29–38.
5. *Диетология.* 4-е изд. — С.-Пб.: Питер, 2012. — 1024 с.

6. *Ежов А. В., Пименов Л. Т., Замостьянов М. В.* Клиническая эффективность магнерота в лечении стабильной стенокардии напряжения в сочетании с артериальной гипертензией лиц пожилого возраста // Рос. мед. вести. — 2001. — № 1. — С. 71–74.
7. *Костюченко Л. Н.* Нарушение калий-магниевого гомеостаза и их коррекция в ходе нутриционной поддержки больных пожилого и старческого возраста // Трудный пациент. — 2010. — № 10. — С. 40–47.
8. *Мороз Г. З., Седченко І. В.* Магній в сучасній медицині: від теорії до клінічної практики // Thegaria. Укр. мед. вісник. — 2015. — № 1. — С. 7–12.
9. *Погосова Г. В., Аушева А. К., Карпова А. В.* Магний и сердечно-сосудистые заболевания: новые данные и перспективы // Кардиология. — 2014. — 32. — С. 86–89.
10. *Смирнов А. В., Панишин Н. Г., Спасов А. А.* и др. Структурные изменения эндотелия артерий миокарда крыс в условиях экспериментального дефицита магния // Вестник новых мед. технологий. — 2010. — 17, № 2. — С. 42–44.
11. *Терещенко И. В.* Дефицит магния в практике эндокринолога // Клин. мед. — 2008. — № 7. — С. 47–51.
12. *Тиц Н.* Энциклопедия клинических лабораторных тестов. — М.: Лаб-информ, 1997. — 960 с.
13. *Ухолкина Г. Б.* Роль магния в заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Рус. мед. журн. — 2011. — № 7. — С. 476–479.
14. *Харитонова М. В., Желтова А. А., Иежица И. Н.* и др. Изучение эффективности некоторых органических солей магния при экспериментальной гипомagneзиемии // Вестник ОГУ. — 2011. — № 15. — С. 153–155.
15. *Шилов А. М., Мельник М. В., Осия А. О.* и др. Роль дефицита магния в патогенезе метаболического синдрома // Рус. мед. журн. — 2008. — № 21. — С. 65–70.
16. *Школьник В. М., Гавалко Ю. И., Погорелов А. В., Бараненко А. Н.* Использование глюконата магния и калия в неврологической практике: лечение остаточных явлений ишемического инсульта (результаты открытого рандомизированного сравнительного параллельного исследования) // Міжнар. неврол. журн. — 2014. — № 1. — С. 146–153.
17. *Яковлева Л. В., Кириченко О. Н., Мищенко О. Я.* Оценка рентабельности комплексной кардиоваскулярной терапии с применением орота магния у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Рац. фармакотерапия. — 2011. — 3. — С. 37–42.
18. *Abumaria N., Yin B., Zhang L.* et al. Effects of elevation of brain magnesium on fear conditioning, fear extinction, and synaptic plasticity in the infralimbic prefrontal cortex and lateral amygdale // J. Neurosci. — 2011. — 31, № 42. — P. 14871–14881.
19. *Altura B. M., Kostellow A. B., Zhang A.* et al. Expression of the nuclear factor kappa B and proto-oncogenes c-fos and c-jun are induced by low extracellular Mg<sup>2+</sup> in aortic and cerebral vascular smooth muscle cells: possible links to hypertension, atherogenesis, and stroke // Am. J. Hypertens. — 2003. — 16. — P. 701–707.
20. *Amano T., Matsubara T., Watanabe J.* et al. Insulin modulation of intracellular free magnesium in heart: involvement of protein kinase // Br. J. Pharmacol. — 2000. — 130, № 4. — P. 731–738.
21. *Ames B. N., Atamna H., Killilea D. W.* Mineral and vitamin deficiencies can accelerate the mitochondrial decay of aging // Mol. Aspects Med. — 2005. — 26. — P. 363–378.
22. *Atabek M. E., Kurtoglu S., Pirgon O.* Possible effect of leptin on renal magnesium excretion in adolescent patients with type 1 diabetes // Pediatr. Int. — 2006. — 48, № 4. — P. 393–397.

23. *Bac P., Pages N., Herrenknecht C., Teste J. F.* Inhibition of mouse-killing behaviour in magnesium-deficient rats: effect of pharmacological doses of magnesium pidolate, magnesium aspartate, magnesium lactate, magnesium gluconate and magnesium chloride // *Magnes. Res.* — 1995. — **8**, № 1. — P. 37–45.
24. *Barbagallo M., Belvedere M., Dominguez L. J.* Magnesium homeostasis and aging // *Magnes. Res.* — 2009. — **22**, № 4. — P. 235–246.
25. *Barbagallo M., Dominguez L. J.* Magnesium and aging // *Curr. Pharm. Des.* — 2010. — **16**, № 7. — P. 832–839.
26. *Barbagallo M., Dominguez L. J., Resnick L. M.* Magnesium metabolism in hypertension and type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Ther.* — 2007. — **14**. — P. 375–385.
27. *Belin R. J., He K.* Magnesium physiology and pathogenic mechanisms that contribute to the development of the metabolic syndrome // *Magnes. Res.* — 2007. — **20**, № 2. — P. 107–129.
28. *Bo S., Pisu E.* Role of dietary magnesium in cardiovascular disease prevention, insulin sensitivity and diabetes // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2008. — **19**. — P. 50–56.
29. *Blache D., Devaux S., Joubert O.* et al. Long-term moderate magnesium-deficient diet shows relationships between blood pressure, inflammation and oxidant stress defense in aging rats // *Free Radic. Biol. Med.* — 2006. — **41**. — P. 277–284.
30. *Bowman S.* Low economic status is associated with suboptimal intakes of nutritious foods by adults in the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002 // *Nutr. Res.* — 2007. — **27**. — P. 513–523.
31. *Campisi J.* Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: Good citizens, bad neighbors // *Cell.* — 2005. — **120**. — P. 513–522.
32. *Cernak I., Savic V., Kotur J.* et al. Alterations in magnesium and oxidative status during chronic emotional stress // *Magnes. Res.* — 2000. — **13**, № 1. — P. 29–36.
33. *Chen Q. M., Bartholomew J. C., Campisi J.* et al. Molecular analysis of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced senescent-like growth arrest in normal human fibroblasts: p53 and Rb control G1 arrest but not cell replication // *Biochem. J.* — 1998. — **332**. — P. 43–50.
34. *Dickens B. F., Weglicki W. B., Li Y. S., Mak I. T.* Magnesium deficiency in vitro enhances free radical-induced intracellular oxidation and cytotoxicity in endothelial cells // *FEBS Lett.* — 1992. — **311**. — P. 187–191.
35. *Durlach J., Bac P., Durlach V.* et al. Magnesium status and ageing: an update // *Magnes. Res.* — 1998. — **11**, № 1. — P. 25–42.
36. *Durlach J., Pages N., Bac P.* et al. Magnesium research: from the beginnings to today // *Magnes. Res.* — 2004. — **17**, № 3. — P. 163–168.
37. *Feng H., Guo L., Gao H., Li X. A.* Deficiency of calcium and magnesium induces apoptosis via scavenger receptor BI // *Life Sci.* — 2011. — **88**, № 13–14. — P. 606–612.
38. *Ferre S., Mazur A., Maier J. A. M.* Low-magnesium induces senescent features in cultured human endothelial cells // *Magnes. Res.* — 2007. — **20**, № 1. — P. 66–71.
39. *Ford E. S., Mokdad A. H.* Dietary magnesium intake in a national sample of US adults // *J. Nutr.* — 2003. — **133**. — P. 2879–2882.
40. *Forsyth N., Evans A., Shay J., Wright W.* Developmental differences in the immortalization of lung fibroblasts by telomerase // *Aging Cell.* — 2003. — **2**. — P. 235–243.
41. *Geiger H., Wanner C.* Magnesium in disease // *Clin. Kidney J.* — 2012. — **5**, № 1. — P. 125–138.
42. *Geiss K. R., Stergiou N., Neuenfeld H. U.* et al. Effects of magnesium orotate on exercise tolerance in patients with coronary heart disease // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* — 1998. — **12**. — P. 153–156.
43. *Gilley D., Tanaka H., Herbert B. S.* Telomere dysfunction in aging and cancer // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 2005. — **37**. — P. 1000–1013.

44. *Gonzalez W., Altieri P. I., Alvarado S.* et al. Magnesium: the forgotten electrolyte // *Bol. Asoc. Med. PR.* — 2013. — **105**, № 3. — P. 17–20.
45. *Goto Y., Nakamura M., Abe S.* et al. Physiological correlates of abnormal behaviors in magnesium-deficient rats // *Epilepsy Res.* — 1993. — **15**. — P. 81–89.
46. *Hartwig A.* Role of magnesium in genomic stability // *Mutat. Res.* — 2001. — **475**. — P. 113–121.
47. *Hatzistavri L. S., Sarafidis P. A., Georgianos P. I.* et al. Oral magnesium supplementation reduces ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2009. — **22**, № 10. — P. 1070–1075.
48. *He K., Song Y., Belin R. J., Chen Y.* Magnesium intake and the metabolic syndrome: Epidemiologic evidence to date // *J. Cardiometab. Syndr.* — 2006. — **1**. — P. 351–355.
49. *Hruby A., O'Donnell C. J., Jacques P. F.* et al. Magnesium intake is inversely associated with coronary artery calcification: the Framingham Heart Study // *JACC Cardiovasc. Imag.* — 2014. — **7**, № 1. — P. 59–69.
50. *Jacka F. N., Overland S., Stewart R.* et al. Association between magnesium intake and depression and anxiety in community-dwelling adults: the Hordaland Health Study // *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* — 2009. — **43**, № 1. — P. 45–52.
51. *Kanbay M., Yilmaz M. I., Apetrii M.* et al. Relationship between serum magnesium levels and cardiovascular events in chronic kidney disease patients // *Am. J. Nephrol.* — 2012. — **36**, № 3. — P. 228–237.
52. *Kanda J., Miyamoto A., Nishino A.* Cytosolic free calcium and magnesium concentrations in smooth muscle cells of thoracic aorta isolated from Mg-deficient rats // *Abstracts of Journal of Japanese Society for Magnesium Res. (J.J.S.Mg R.).* — 1995. — **14**, № 1. — P. 55–62.
53. *King D. E., Mainous A. G., Geesey M. E., Woolson R. F.* Dietary magnesium and C-reactive protein levels // *J. Am. Coll. Nutr.* — 2005. — **24**, № 3. — P. 166–171.
54. *Killilea D. W., Ames B. N.* Magnesium deficiency accelerates cellular senescence in cultured human fibroblasts // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 2008. — **105**, № 15. — P. 5768–5773.
55. *Killilea D. W., Maier J. A. M.* A connection between magnesium deficiency and aging: new insights from cellular studies // *Magnes. Res.* — 2008. — **21**, № 2. — P. 77–82.
56. *Kupetsky-Rincon E. A., Uitto J.* Magnesium: novel applications in cardiovascular disease — a review of the literature // *Ann. Nutr. Metab.* — 2012. — **61**. — P. 102–110.
57. *Kuzniar A., Kurys P., Florjanczyk B.* et al. The changes in antioxidant status of heart during experimental hypomagnesemia in balb/c mice // *Biometals.* — 2001. — **14**. — P. 127–133.
58. *La Magnesium /* Sous la direction de A. Barthelot. — Paris: JOHN Libbey Eurotext, 2004. — 169 p.
59. *Li W., Yu J., Liu Y.* et al. Elevation of brain magnesium prevents and reverses cognitive deficits and synaptic loss in Alzheimer's disease mouse model // *J. Neurosci.* — 2013. — **33**, № 19. — P. 8423–8441.
60. *Magnesium.* Fact sheet for health professionals [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/>
61. *Maier J. A., Malpuech-Brugere C., Zimowska W.* et al. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2004. — **1689**. — P. 13–21.
62. *Martin H., Richert L., Berthelot A.* Magnesium deficiency induces apoptosis in primary cultures of rat hepatocytes // *J. Nutr.* — 2003. — **133**, № 8. — P. 2505–2511.
63. *Mazur A., Maier J. A., Rock E.* et al. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2007. — **458**. — P. 48–56.

64. *Otero M., Lago R., Gomes R.* et al. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptine // *Reumatology*. — 2006. — **45**. — P. 944–950.
65. *Peacock J. M., Ohira T., Post W.* et al. Magnesium and risk of sudden cardiac death in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // *Am. Heart J.* — 2010. — **160**, № 3. — P. 464–470.
66. *Rayssiguier Y., Gueux E., Nowacki W.* et al. High fructose consumption combined with low dietary magnesium intake may increase the incidence of the metabolic syndrome by inducing inflammation // *Magnes. Res.* — 2006. — **19**, № 4. — P. 237–243.
67. *Ranade V. V., Somberg J. C.* Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans // *Am. J. Ther.* — 2001. — **8**, № 5. — P. 345–357.
68. *Resnick L. M.* The cellular ionic basis of hypertension and allied clinical conditions // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 1999. — **42**. — P. 1–22.
69. *Rodriguez-Ramirez M., Simental-Mendia L. E., Gonzalez-Ortiz M.* et al. Prevalence of Prehypertension in Mexico and Its Association With Hypomagnesemia // *Am. J. Hypertens.* — 2015. — **28**, № 8. — P. 1024–1030.
70. *Rosanoff A.* Rising Ca:Mg intake ratio from food in USA adults: a concern? // *Magnes. Res.* — 2010. — **23**, № 4. — P. 181–193.
71. *Rosanoff A., Plesset M. R.* Oral magnesium supplements decrease high blood pressure (SBP>155 mmHg) in hypertensive subjects on anti-hypertensive medications: a targeted meta-analysis // *Magnes. Res.* — 2013. — **26**, № 3. — P. 93–99.
72. *Rosanoff A., Dai Qi, Shapses S. A.* Essential nutrient interactions: Does low or suboptimal magnesium status interact with vitamin D and/or calcium status? // *Adv. Nutr.* — 2016. — **7**. — P. 25–43.
73. *Rubio M. A., Davalos A. R., Campisi J.* Telomere length mediates the effects of telomerase on the cellular response to genotoxic stress // *Exp. Cell. Res.* — 2004. — **298**. — P. 17–27.
74. *Rude R. K., Singer F. R., Gruber H. E.* Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency // *J. Am. Coll. Nutr.* — 2009. — **28**. — P. 131–141.
75. *Rude R. K., Gruber H. E., Norton H. J.* et al. Reduction of dietary magnesium by only 50% in the rat disrupts bone and mineral metabolism // *Osteoporos Int.* — 2006. — **17**, № 7. — P. 1022–1032.
76. *Sgambato A., Wolf F. I., Faraglia B., Cittadini A.* Magnesium depletion causes growth inhibition, reduced expression of cyclin D1, and increased expression of P27Kip1 in normal but not in transformed mammary epithelial cells // *J. Cell. Physiol.* — 1999. — **180**. — P. 245–254.
77. *Song J., Ridker P. M., Manson J. E.* et al. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-age and older U.S. women // *Diabetes Care.* — 2005. — **28**, № 6. — P. 1438–1444.
78. *Swaminathan R.* Magnesium metabolism and its disorders // *Clin. Biochem. Rev.* — 2003. — **24**, № 2. — P. 47–66.
79. *Tam M., Gomes S., Gonzalez-Gross M., Masrcos A.* Possible roles of magnesium on the immune system // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2003. — **57**, № 10. — P. 1193–1197.
80. *Tanaka Y., Moritoh Y., Miwa N.* Age-dependent telomere-shortening is repressed by phosphorylated alpha-tocopherol together with cellular longevity and intracellular oxidative-stress reduction in human brain microvascular endotheliocytes // *J. Cell. Biochem.* — 2007. — **102**. — P. 689–703.
81. *Touyz R. M., Pu Q., He G.* et al. Effects of low dietary magnesium intake on development of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats: role of reactive oxygen species // *J. Hypertension.* — 2002. — **20**. — P. 22–21.

82. *Turner R. J., Dasilva K. W., O'Connor C. et al.* Magnesium gluconate offers no more protection than magnesium sulphate following diffuse traumatic brain injury in rats // *Am. Coll. Nutr.* — 2004. — **23**, № 5. — P. 541–544.
83. *Von Zglinicki T., Pilger R., Sitte N.* Accumulation of single-strand breaks is the major cause of telomere shortening in human fibroblasts // *Free Radic. Biol. Med.* — 2000. — **28**. — P. 64–74.
84. *Whang R., Ryder K. W.* Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs routine // *JAMA.* — 1990. — **263**, № 22. — P. 3063–3064.
85. *Wiles M. E., Wagner T. L., Weglicki W. B.* Effect of acute magnesium deficiency (MgD) on aortic endothelial cell (EC) oxidant production // *Life Sci.* — 1997. — **60**. — P. 221–236.
86. *Williams R.* Nutrition against disease. — New York: Bantam Books, 1981. — 384 p.
87. *Wolpe S. L.* Magnesium in disease prevention and overall health // *Adv. Nutr.* — 2013. — **4**. — P. 378–383.
88. *Wolf F. I., Trapani V.* Cell (patho) physiology of magnesium // *Clin. Sci.* — 2008. — **114**, № 1. — P. 27–35.
89. *Wolf F. I., Trapani V., Simonacci M., Boninsega A.* Magnesium deficiency affects mammary epithelial cell proliferation: involvement of oxidative stress // *Nutr. Cancer.* — 2009. — **61**, № 1. — P. 131–136.
90. *Yang Y., Wu Z., Chen Y. et al.* Magnesium deficiency enhances hydrogen peroxide production and oxidative damage in chick embryo hepatocyte in vitro // *Biometals.* — 2006. — **19**. — P. 71–81.
91. *Yu X., Guan P. P., Guo J. W. et al.* By suppressing the expression of anterior pharynx-defective-1alpha and -1beta and inhibiting the aggregation of beta-amyloid protein, magnesium ions inhibit the cognitive decline of amyloid precursor protein/presenilin 1 transgenic mice // *FASEB. J.* — 2015. — **29**, № 12. — P. 5044–5058.

Одержано 20.05.2016

## ДЕФИЦИТ МАГНИЯ ПРИВОДИТ К УСКОРЕННОМУ СТАРЕНИЮ? (обзор литературы)

И. С. Безверхая, Т. Н. Пантелеймонова, Л. Б. Шарабура

Государственное учреждение "Институт геронтологии  
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев

Инволюционные изменения в организме могут стать причиной возникновения дефицита магния, что в свою очередь влияет на темп старения. На культурах разных типов клеток людей и лабораторных животных установлено, что недостаток магния приводит к ускоренной экспрессии биомаркеров старения, развитию оксидативного стресса, снижению стабильности ДНК, укорочению теломеров и апоптозу, что характерно для ускоренного старения. Молекулярные механизмы прямого индуцирующего действия недостаточности магния на старение еще изучаются, но уже существующие данные позволяют предполагать, что уровень магния является критическим фактором, определяющим нормальный гомеостаз организма. Дефицит магния может быть звеном,

связывающим активацию воспалительного процесса и оксидативного стресса со старением и развитием возрастзависимых нейродегенеративных расстройств, нарушением мышечной работоспособности, резистентностью к инсулину, сердечно-сосудистыми заболеваниями и др. Данные, полученные на эпидемиологическом, клеточном и молекулярном уровнях, свидетельствуют о том, что поддержание оптимальной концентрации магния на протяжении жизни может способствовать замедлению процесса старения и профилактике хронических заболеваний, связанных с возрастом.

## DOES MAGNESIUM DEFICIENCY LEAD TO ACCELERATED AGING? (review of literature)

**I. S. Bezverkhaia**, T. M. Panteleimonova, L. B. Sharabura

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology  
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

Involitional changes in a body can lead to magnesium deficiency, which in turn influences the rate of aging. Study of different human and laboratory animal cell types proved that magnesium deficiency lead to accelerated expression of biomarkers of aging, development of oxidative stress, decrease of DNA stability, shortening of telomeres, and apoptosis, which is typical for accelerated aging. Molecular mechanisms of direct inducing effect of magnesium deficiency on aging are subject to further study, though the data available suggest the magnesium level to be a critical factor, which determines normal homeostasis of a body. Magnesium deficiency can be a link that binds the activation of inflammatory process and oxidative stress with aging and development of age-dependent neurodegenerative disorders, disorders in muscle working capacity, insulin resistance, cardiovascular diseases, etc. Scientific evidence obtained on epidemiological, cell, and molecular levels proves that lifetime maintenance of optimal magnesium level would facilitate deceleration of aging process and contribute to prevention of age-related chronic diseases.

### Відомості про авторів

*Лабораторія геріатричної фармакології*

**I. С. Безверха** — зав. лабораторії, д.м.н.

Т. М. Пантелеймонова — п.н.с., к.б.н. (panteleymonov01@ukr.net)

Л. Б. Шарабура — п.н.с., к.б.н.