

Роль магния в сохранении здоровья женщины и его применение в гинекологической практике

Магний – четвертый по распространенности в теле человека эссенциальный минерал и второй по значимости внутриклеточный двухвалентный катион. В качестве кофактора магний принимает участие более чем в 300 метаболических реакциях организма. Примерно 99% всех запасов магния содержатся внутри клеток, в том числе 85% – в костной ткани, и только 1% находится внеклеточно. В сыворотке крови около 70% магния находятся в ионизированной (свободной) форме, и именно эта форма участвует в большом количестве физиологических процессов, таких как синтез белков и аденилатциклазы, окислительное фосфорилирование, продукция и сохранение энергии в клетках, поддержание электролитного состава клеток, синтез ДНК и РНК, рост и воспроизведение клеток, стабилизация мембран митохондрий и др. (Saris et al., 2000). Помимо того, что магний играет важнейшую роль в клеточной биологии и генетике, он также принимает участие в костном метаболизме, регуляции секреции паратиреоидного гормона, передаче нервных импульсов, сокращении миокарда и скелетных мышц, регуляции вазомоторного тонуса и артериального давления (Altura et al., 1980, 1981; Swaminathan, 2003). В настоящем обзоре обсуждается роль магния для здоровья женщины и в гинекологической практике.

Дефицит магния наблюдается во всех регионах мира, однако более всего страдают жители стран запада, что обусловлено недостаточным поступлением данного элемента с пищей (Guerrera et al., 2009). Богатые магнием продукты, такие как темные листовые овощи, бобовые, орехи, семена, рыба, цельнозерновые и молочные продукты, все больше вытесняются из рациона современного человека полуфабрикатами, промышленно обработанными продуктами и фастфудом. Крупное популяционное исследование, проведенное в США, продемонстрировало, что женщины получают магния с пищей меньше, чем мужчины. Помимо диетического фактора дефициту магния способствует широкое использование бытовых систем, смягчающих и очищающих воду, которые удаляют ион Mg^{2+} из воды, используемой для питья и приготовления пищи. Кроме того, установлено, что поступление магния с пищей уменьшается с возрастом. Гипомагниемия могут вызывать или усугублять различные лекарственные препараты, в частности диуретики (петлевые и тиазидные), антимикробные средства (например, аминогликозиды), ингибиторы протонной помпы и другие препараты, способствующие уменьшению всасывания нутриентов в кишечнике. Многие острые и хронические заболевания также могут стать причиной абсолютного или функционального дефицита магния.

При недостатке магния в организме возможно усугубление хронического воспалительного стресса и прогрессирование таких заболеваний, как атеросклероз, сахарный диабет (СД) и остеопороз (Nielsen, 2010). В ходе экспериментальных исследований было установлено, что дефицит магния индуцирует системную воспалительную реакцию, гипертриглицеридемию, атерогенез, окислительный стресс, агрегацию тромбоцитов и повышение частоты тромботических событий. Кроме того, недостаток магния способен влиять на гомеостаз внутриклеточного кальция, что объясняет связь воспаления и метаболического синдрома (Rayssiguier et al., 2010). Существует обратная взаимосвязь между сывороточным уровнем магния и С-реактивным белком (СРБ) – маркером воспаления. Сниженные уровни магния ассоциируются с повышенным риском метаболического синдрома, поскольку ожирение представляет собой процесс низкоуровневого воспаления (Evangelopoulos et al.,

2008). О роли гипомагниемии в развитии воспаления также свидетельствуют повышенные уровни СРБ у пациентов с дефицитом магния (Weglicki, 2010). Эффекты магния при ожирении имеют большое значение для здоровья женщин, что обусловлено их большей склонностью к ожирению. У мужчин и женщин среднего возраста повышенное потребление магния ассоциируется с более низким индексом массы тела, что также подтверждает связь между дефицитом этого макроэлемента и ожирением (Shay et al., 2013).

Повышенное потребление магния снижает риск развития СД 2 типа (Fung et al., 2003). Установлено, что у пациентов с инсулиннезависимым СД и артериальной гипертензией наблюдаются сниженные концентрации внутриклеточного магния. Этот макроэлемент может влиять на эффекты инсулина посредством различных механизмов. Инсулин модулирует переход магния из внеклеточного пространства во внутриклеточное; внутриклеточный магний, в свою очередь, модулирует действие инсулина посредством уменьшения реакции гладкомышечных клеток на деполяризующие стимулы (Barbagallo et al., 2003). У пациентов с метаболическим синдромом и ожирением, особенно при наличии выраженной инсулинорезистентности, часто наблюдаются низкие уровни магния в сыворотке и мононуклеарных клетках. Предполагается, что гипомагниемия может способствовать пострецепторной резистентности клеток к инсулину (Lima et al., 2009). Возможно, в будущем магний будет играть терапевтическую роль в профилактике и лечении диабета. Так, у женщин с выраженной гипомагниемией без СД назначение препаратов магния значительно улучшало способность β -клеток поджелудочной железы компенсировать изменения чувствительности к инсулину.

Прием магния ассоциируется со снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у женщин. Биохимическая основа эффектов дефицита магния на функционирование сердечно-сосудистой системы является комплексной и включает окисление липопротеинов с активацией сигнальных путей, ведущих к повреждению сердца и сосудов. Установлено, что сниженное содержание магния вызывает понижающую регуляцию сфингомиелинсинтазы с соответствующим снижением синтеза фосфатидилхолина,

а также повышающую биосинтез керамидов в сердечно-сосудистой ткани (Altura et al., 2010). При магниedefицитных состояниях сфинголипиды действуют как регуляторы внутриклеточного Mg^{2+} , при этом в тканях желудочков, предсердий и аорты повышается синтез керамидов и высвобождение провоспалительных цитокинов (Altura et al., 2012). Фосфатидилхолин регулирует лимфатическую абсорбцию холестерина и является важным компонентом липопротеинов высокой плотности; соответственно, снижение синтеза фосфатидилхолина в условиях дефицита магния оказывает дополнительное негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Кроме того, низкие уровни магния могут приводить к повышенному апоптозу гладкомышечных клеток церебральных и периферических сосудов, а также активации ряда протоонкогенов, принимающих участие в атерогенезе и развитии артериальной гипертензии (Altura et al., 2009, 2013, 2014; Shah et al., 2011).

Предменструальный синдром

Магний играет значимую роль в патогенезе предменструального синдрома (ПМС). У пациенток с ПМС концентрация магния в эритроцитах значительно снижена по сравнению с таковой у женщин без ПМС (Sherwood et al., 1986). Этот эффект предположительно опосредуется половыми стероидными гормонами, которые модулируют сывороточные уровни ионизированного магния и кальция на протяжении менструального цикла. В фолликулярную фазу цикла наблюдается повышение Mg^{2+} и снижение соотношения Ca^{2+}/Mg^{2+} . В момент овуляции уровень Mg^{2+} в сыворотке снижается. В лютеиновой фазе снижаются уровни Ca^{2+} , Mg^{2+} , а также общий уровень магния, что, вероятно, связано с пиковой концентрацией прогестерона. В свою очередь, пиковая концентрация эстрогенов ассоциируется с повышением соотношения Ca^{2+}/Mg^{2+} (Muneyirci-Delale et al., 1998). Изменение этих сывороточных катионов может влиять на различные эффекты магния на сосуды, синаптическую передачу и сопряжение возбуждения и сокращения мышц. ПМС развивается в лютеиновой фазе, когда снижается уровень Mg^{2+} и повышается соотношение Ca^{2+}/Mg^{2+} . У женщин с уже существующим дефицитом магния циклическое снижение Mg^{2+} способно значительно усугублять проявления ПМС.

В исследовании Fathizadeh и соавт. (2010) было продемонстрировано, что назначение препарата магния в монотерапии и в комбинации с витамином B_6 намного снижает тяжесть течения ПМС, при этом лучшие результаты были получены в группе комбинированного лечения. Аналогичные результаты были получены в ходе исследования Quaranta и соавт. (2007) при пероральной терапии препаратом магния в форме таблеток 250 мг с модифицированным высвобождением. Магний не только способствует уменьшению выраженности симптомов ПМС, но и эффективен при профилактике и купировании менструальной мигрени, ассоциированной с ПМС (Allais et al., 2012).

Менопауза

Роль магния в менопаузе опосредуется гормональными изменениями. Существует обратная корреляция между концентрацией эстрогенов и уровнями магния (общего и ионизированного) в сыворотке. У женщин в постменопаузе значительно повышается сывороточный уровень Ca^{2+} , при этом соотношение $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ существенно не изменяется. Следует отметить, что соотношение $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ является лучшим индикатором состояния сердечно-сосудистой системы, чем каждый из этих катионов в отдельности (Muneyirci-Delale et al., 1999). В недавних исследованиях была показана связь между менопаузальными приливами и сердечно-сосудистым риском; тем не менее патофизиологические механизмы, лежащие в основе этой связи, до сих пор остаются не выясненными, что обусловлено неполным пониманием физиологии приливов.

Препараты магния изучались в профилактике и лечении симптомов менопаузы, в том числе приливов и остеопороза. Приливы ассоциируются с повышенным индексом инсулинорезистентности НОМА и в меньшей степени – с повышением сывороточного уровня глюкозы (Thurston et al., 2012). В пилотном исследовании II фазы у пациенток с менопаузальными приливами, перенесших лечение по поводу рака молочной железы, назначение препарата магния обеспечило снижение частоты приливов на 41,1% (Park et al., 2011).

Женщинам в постменопаузе, получающим заместительную гормональную терапию, часто назначают препараты кальция для профилактики остеопороза. Однако необходимо помнить о том, что недостаточное поступление магния с пищей также является значимым фактором развития остеопороза (Rude et al., 2005). Гомеостаз магния, как и кальция, играет большую роль для здоровья кости. Гипомагниемия вызывает мобилизацию Mg^{2+} из кости, замедление кальцификации костного матрикса и развития кости, снижение силы кости, подавление секреции паратиреоидного гормона и усиление воспаления (Castiglioni et al., 2013; Creedon et al., 1999; Seelig et al., 1990).

Применение заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе способно повышать сердечно-сосудистый риск. Этот неблагоприятный эффект можно уменьшить или нивелировать путем назначения препаратов магния. Так, в исследовании Seelig и соавт. (1990) было установлено, что недостаточное поступление магния с пищей ассоциируется с повышением соотношения $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ и, соответственно, увеличением тромботического риска. Кроме того, магний оказывает спазмолитическое действие на гладкие мышцы артерий, усиливая нейротекторные эффекты эстрогенов, назначаемых в составе заместительной гормональной терапии.

Оральные контрацептивы

Оральные контрацептивы оказывают значимое влияние на сывороточный уровень магния и других нутриентов. В частности, у женщин, получающих эти препараты, наблюдается снижение уровней магния, селена, цинка, фолиевой кислоты, витаминов B_2 , B_6 , B_{12} , С и Е, а также повышение уровней железа, кальция и кадмия (Palmerly et al., 2013). Снижение уровня магния имеет особую значимость вследствие неблагоприятного влияния оральных контрацептивов и гипомагниемии на тромботический риск.

В ходе экспериментальных исследований у животных, получавших оральные контрацептивы, отмечалось снижение толерантности к глюкозе, снижение ЛПВП, повышение ЛПНП и атерогенного индекса, при этом дополнительное назначение магния значительно уменьшало нарушенную толерантность к глюкозе и дислипидемию (Olatunji et al., 2008).

Синдром поликистозных яичников

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и гипомагниемия имеют общие патогенетические проявления, включающие инсулинорезистентность, ожирение и метаболический синдром. Установлено, что у пациенток с СПКЯ наблюдаются сниженные уровни магния и повышенное соотношение $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$, что ассоциируется с повышением риска развития СД, артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых событий (Muneyirci-Delale et al., 2001). По результатам ряда исследований, для коррекции инсулинорезистентности у женщин с СПКЯ требуются более высокие суточные дозы магния (Muneyirci-Delale et al., 2013). У пациенток, подвергавшихся контролируемой стимуляции яичников в цикле экстракорпорального оплодотворения, повышенные уровни эстрогенов ассоциировались со сниженным уровнем ионизированного магния, в то время как увеличенные уровни прогестерона были связаны с повышением соотношения $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ (O'Shaughnessy et al., 2001). В недавнем исследовании также было установлено, что у женщины с СПКЯ лечение оральными контрацептивами дополнительно повышает риск развития венозной тромбоэмболии (Bird et al., 2013).

Эндометриоз

Одним из патофизиологических компонентов эндометриоза является воспаление, а, как указывалось выше, магний играет значимую роль при воспалительных процессах. В исследовании Haggis и соавт. (2013) было установлено, что количество магния, получаемого с пищей, обратно коррелирует с эндометриозом.

Гинекологические хирургические вмешательства

Магний может играть значимую роль в профилактике тромбозических событий у пациенток, подвергающихся гинекологическим хирургическим вмешательствам. В ходе экспериментальных исследований на модели острой тромбоэмболии магний уменьшал летальность (Shen et al., 2003). В исследовании Kopanski и соавт. (2006) было установлено, что после выполнения холецистэктомии пациенты без тромбоза нижних конечностей имели более высокие сывороточные уровни магния по сравнению с больными, у которых развился тромбоз. Роль магния в предотвращении тромбозических событий в гинекологической хирургии изучена в меньшей степени, однако с большой вероятностью можно ожидать аналогичных результатов.

Рак

Значимость магния в патогенезе злокачественных новообразований обусловлена не только взаимосвязью с воспалением, рассмотренной выше, но и ролью этого элемента в клеточном цикле и пролиферации клеток (Castiglioni, Maier, 2011). Магний необходим для сохранения генома путем стабилизации ДНК и хроматина,

при этом он действует как энзиматический кофактор для процессинга ДНК и удаления регионов поврежденной ДНК (Hartwig, 2001; Rubin, 2005). Таким образом, гипомагниемия может повышать мутации ДНК и способствовать нарушению регуляции клеточного цикла. Кроме того, дефицит магния связан с повышенным окислительным стрессом.

На сегодняшний день доказана связь между низким содержанием магния в рационе и риском развития различных злокачественных новообразований. Высокие концентрации магния в питьевой воде, напротив, ассоциируются со сниженной смертностью от рака грудной железы, предстательной железы и яичников (Yang et al., 2000, 2002; Chiu et al., 2004). У женщин повышенный прием магния снижает риск развития колоректального рака (Larsson et al., 2005; Folsom et al., 2006). Установлено, что магний модифицирует влияние определенных нитратов, содержащихся в питьевой воде, на развитие колоректального рака, что высокие уровни нитратов в воде связаны с повышенным риском развития этой неоплазии (Chiu et al., 2010). Предполагают, что это обусловлено тем, что низкие уровни магния ассоциируются со сниженной способностью к восстановлению повреждений ДНК. Повышенное соотношение $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$, помимо неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов, также может иметь последствия для канцерогенеза, в частности повышать риск развития рака грудной железы в постменопаузе (Sahmoun, Singh, 2010).

Гипомагниемия часто выявляется у пациентов с раком, особенно на терминальных стадиях (D'Erasmus et al., 1991). Причинами дефицита магния у таких больных считаются сниженное поступление данного макроэлемента с пищей, гастроинтестинальные и мочевые потери, химиотерапия и собственно злокачественный процесс (Saif, 2008). У госпитализированных пациентов гипомагниемия ассоциируется с повышенной летальностью (Rubiez et al., 1993).

Заключение

Магнию принадлежит огромная роль в сохранении женского здоровья. Доказано, что в разные фазы менструального цикла уровень магния меняется и коррелирует с уровнем кальция. В свою очередь, соотношение $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ оказывает достоверное влияние на риск сердечно-сосудистых событий, венозной тромбоэмболии и СПКЯ. При этом в акушерской практике магний имеет давнюю историю применения для лечения преэклампсии, эклампсии и профилактики преждевременных родов.

В гинекологической практике назначение препаратов магния является перспективной стратегией лечения ПМС, приливов и менструальных мигреней, профилактики рака грудной железы и рака яичников. Заслуживает внимания дальнейшее изучение эффектов дефицита магния в отношении других гинекологических состояний, таких как фибромиоматоз и полипоз матки, воспалительные заболевания малого таза и др.

Список литературы находится в редакции.

Tonick S., Muneyirci-Delale O. Magnesium in Women's Health and Gynecology. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* 2016; 6: 325-333.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

