

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ КАЛИЙ И МАГНИЙ

**Е. Дворянкова**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,  
**А. Шевченко**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук,  
**Ю. Шилова**<sup>3</sup>, **И. Сумакова**, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup>Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН,

<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова,

<sup>3</sup>Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии, Москва

**E-mail:** dvoriankova@mail.ru

*Представлен анализ результатов экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению эффективности и механизмам действия лекарственных средств, содержащих калий и магний. Исходя из данных о возможном положительном влиянии калия и магния на структуру коллагеновых волокон и функцию кератиноцитов, высказывается предположение о возможном положительном действии препаратов калия и магния, таких, как Панангин, на состояние кожных покровов с признаками возрастных изменений.*

**Ключевые слова:** калий, магний, коллаген, кератиноцит, старение, псориаз, стресс, Панангин.

Калий и магний являются элементами, необходимыми для нормального функционирования организма. Они участвуют во множестве физиологических и биохимических процессов, и их недостаток вследствие ограниченного поступления с пищей при усиленном выведении из организма на фоне стресса, острых и хронических заболеваний или в результате действия лекарственных средств может приводить к развитию и прогрессированию ряда патологических состояний. Широко известен положительный эффект лекарственных препаратов калия и магния в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также у больных, перенесших инфаркт и мозговой инсульт. Однако не менее значимо их воздействие у больных с кожными заболеваниями, а также при процессах, связанных со старением.

К числу наиболее изученных комбинированных препаратов с высокой биодоступностью, содержащих калий и магний, принадлежит Панангин, который может применяться у здоровых людей для восполнения дефицита указанных элементов при снижении их содержания в пищевом рационе и в составе комплексной терапии ССЗ, оказывая при этом положительное воздействие на течение ряда сопутствующих дерматологических заболеваний и процессы старения.

Калий — самый распространенный в организме катион, его значение очень велико. Содержание калия в сыворотке крови в норме составляет 3,5–5,0 ммоль/л. Гипокалиемия может возникать вследствие либо повышенного транспорта калия из вне- во внутриклеточное пространство (трансцеллюлярный сдвиг) либо его потери (истощение запасов). Среди причин, вызывающих истощение запасов калия в организме и приводящих к гипокалиемии, выделяют почечные и внепочечные [13].

Так как калий свободно фильтруется в почечных клубочках и интенсивно реабсорбируется в проксимальных почечных канальцах и петле Генле, основным фактором, определяющим интенсивность его выведения с мочой, является его секреция в дистальных канальцах, регулируемая альдостероном. В связи с этим потери калия с мочой наиболее часто наблюдаются на фоне действия диуретиков и кортикостероидов, а также при длительном использовании назогастрального зонда. Другими причинами гипокалиемии могут быть рвота, гипервентиляция и цирроз печени. Основная причина экстра-ренальной гипокалиемии — диарея.

Недостаток калия в организме может вести к нарушениям сердечного ритма, развитию мышечной слабости и судорог, в крайних случаях возможно развитие эрозий слизистых оболочек. На фоне дефицита калия наблюдаются также сухость кожных покровов, тусклый цвет волос, плохая регенерация поврежденной кожи, слабость, быстрая утомляемость, нарушение сознания, спазмы.

Главные функции калия как основного внутриклеточного катиона — формирование трансмембранного потенциала, обеспечение биоэлектрической активности клеток, межклеточных контактов, поддержание нервно-мышечной возбудимости и проводимости. Таким образом, калий участвует в поддержании электрической активности мозга, функционировании нервной ткани, сокращении скелетных и сердечных мышц, секреции желез пищеварительного тракта.

В виде катиона  $K^+$  участвует в поддержании гомеостаза: постоянства состава клеточной и межклеточной жидкости, кислотно-щелочного и ионного равновесия, осмотического давления в жидкостях организма. Калий регулирует активность ферментов, участвующих в процессе гликолиза — расщепления глюкозы с образованием аденозинтрифосфата — АТФ, катализирующих фосфорилирование карбоксильных групп и фенольных анионов при синтезе белка.

Магний — еще один чрезвычайно важный для человека элемент. В организм магний поступает с пищей. В норме его концентрация в сыворотке крови составляет 0,7–1,1 ммоль/л, и для поддержания этого уровня сбалансированная диета должна содержать около 400 мг/сут магния, из которого адсорбируется, как правило, 200 мг. Дефицит магния может компенсироваться возрастающей его адсорбцией в кишечнике и уменьшением выделения через почки. Но при недостаточной компенсации гипомagneмией может сопровождаться вторичными гипокалиемией, гипофосфатемией и гипокальциемией. Хронический дефицит магния приводит к анорексии, тошноте, общему снижению мышечного тонуса, судорогам в мышцах, тахикардии, резко выраженной астенизации [10].

В организме человека ионы магния необходимы для нормального функционирования нервной ткани, они участвуют в передаче нервного импульса, оказывают тормозящее действие на ЦНС, сосудорасширяющее и антиагрегантное действие [10]. Ионы магния регулируют активность около 300 ферментов и участвуют более чем в 500 внутриклеточных биохимических реакциях, в том числе — гликолизе и гидролитическом расщеплении АТФ, синтезе нуклеиновых кислот, белков, жирных кислот и липидов, контролируют синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).

Однако общий эффект воздействия магния на любую клетку заключается в том, что этот элемент необходим для стабилизации некодирующих РНК и его дефицит ведет к увеличению числа дисфункциональных молекул тРНК, что снижает общую скорость белкового синтеза [3, 11].

Представляется интересным определение роли магния в развитии диспластических состояний соединительной ткани, клинико-морфологические проявления которых разнообразны: изменения скелета, связанные с нарушением строения хряща; атрофические изменения кожи; внешние признаки ускоренного старения — раннее формирование морщин, деформация овала лица [3].

Достоверных данных о влиянии магния на структуру соединительной ткани нет, однако результаты экспериментальных исследований, свидетельствующие об изменении сосудистой стенки артерий [15] на фоне гипомagneзии, позволяют предположить возможность влияния данного элемента на развитие патологических состояний соединительной ткани, в частности кожи.

Так, ионы магния обладают способностью модулировать активность биосинтетических ферментов гиалуронансинтеза и недостаток этого элемента может приводить к снижению их активности, а также к активации антагонистов — протеолитических ферментов гиалуронидаз. Следствиями этого бывают замедление синтеза и активация протеолиза гликозаминогликанов, важнейший из которых — гиалуроновая кислота [14]. Большая часть гиалуроновой кислоты в организме человека сосредоточена в коже, а именно — в дерме, между волокнами коллагена и эластина, а также в клетках рогового слоя — корнеоцитах. Внешне недостаточное содержание гиалуроновой кислоты в дерме выражается в обезвоженности, истончении кожи, появлении морщин, нарушении пигментного обмена.

Подобным образом магний может влиять на синтез коллагена — основного структурного белка соединительной ткани, в частности кожи. Ионы магния участвуют в регуляции активности матриксных металлопротеиназ (ММП), которые имеют чрезвычайно широкий спектр биологического воздействия; так, они участвуют в распаде большинства компонентов внеклеточной матрицы: коллагенов, протеогликанов, фибромодулина, фибронектина и др.

В ходе экспериментальных исследований на животных получены данные, подтверждающие влияние ионов магния на биологическую активность ММП. К примеру, у мышей с искусственно вызванной гипомagneзией стенка аорты оказалась значительно тоньше, чем у животных контрольной группы. При специфической окраске коллагена и эластина в препарате аорты мышей экспериментальной группы были выявлены существенные структурные изменения этих белков, коррелирующие с повышением общей активности матриксных металлопротеиназ — ММР2 и ММР9 [12]. Не исключено, что подобный механизм деградации коллагена при участии ММП на фоне недостаточности магния действует и в коже. Это дает основание предполагать, что восполнение дефицита магния может способствовать улучшению структуры кожи и тормозить развитие в ней процессов старения.

Участие магния в регуляции активности магнийзависимых аденилатциклаз, катализирующих синтез цАМФ из АТФ, — еще один важный аспект биологического влияния этого элемента в организме. Все аденилатциклазы имеют сходную пространственную структуру и работают по каталитическому механизму, в котором используются 2 ключевых иона магния. Активность аденилатциклаз разных форм тесно связана с многими функциями нервной системы. Так, снижение активности ADCY1 и ADCY8 негативно влияет на функционирование памяти. Снижение активности ADCY5 при дефиците магния приводит к ослаблению действия опиоидных пептидов и как следствие — к гиперчувствительности, раздражительности и обострению других эффектов психоэмоционального

стресса. Угнетение активности другой аденилатциклазы — ADCY9 — при недостатке магния приводит к повышению секреции ацетилхолина, который, в свою очередь, стимулирует дополнительную секрецию катехоламинов из надпочечников, приводящую к усилению проявлений стресса [1, 4].

Изложенное позволяет предположить положительное воздействие препаратов магния у пациентов с заболеваниями кожи, которые находятся в состоянии затяжного стресса, опосредованного не только симптомами основного заболевания, но и осознанием собственной непривлекательности, трудностями в общении с окружающими.

Ионы магния, возможно, играют также определенную, опосредованную действием аденилатциклаз, роль в развитии псориаза — одного из наиболее распространенных заболеваний кожи. Известно, что цАМФ является внутриклеточным ингибитором митотического деления, а циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) — стимулятором пролиферации. Согласно научным данным, в основе развития псориаза лежит нарушение (ускорение) деления клеток эпидермиса [5]. Изучение митотической активности клеток в псориазных бляшках свидетельствует о достоверном увеличении числа метафаз, метафазно-профазного индекса и числа патологических форм митоза, особенно на прогрессирующей стадии псориаза. Оказалось, что в псориазных очагах на стадии прогрессирования болезни активность фосфоэстеразы выше в 3 раза, чем у лиц, не страдающих псориазом; содержание цАМФ у больных ниже в 2 раза, чем у здоровых, а цГМФ — выше более чем в 2 раза. В стационарном и регрессивном периодах эти изменения выражены меньше [6]. Таким образом, возможно, дефицит магния может опосредованно влиять на усиление митотического деления клеток и тем самым усугублять патологический процесс при псориазе.

В пользу данного предположения свидетельствует представление об изменении кислородного режима и особенностях микроциркуляции кожи как о ключевом механизме запуска псориазного процесса. В развитии псориаза определяющую роль играют как высокий уровень пролиферативного потенциала, так и степень гипоксических нарушений, характер и локализация микроциркуляторных расстройств. В условиях гипоксического состояния кожи появление незрелых форм кератиноцитов в зоне высыпаний обуславливает наблюдающуюся клиническую картину [6]. Имеются также данные, свидетельствующие о том, что у больных псориазом, а также у их здоровых родственников в ходе гистологических исследований обнаруживаются изменения мелких сосудов как в пораженной, так и в здоровой коже, приводящие к локальной гипоксии [2].

Панангин является лекарственным препаратом, содержащим калий и магний в виде солей аспарагиновой кислоты, способствующей лучшему усвоению этих микроэлементов организмом. Целесообразность его применения убедительно доказана теоретически и надежно подтверждена практикой. Чаще всего Панангин назначают в качестве дополнительного средства терапии при хронических заболеваниях сердца (сердечная недостаточность, состояние после инфаркта миокарда), нарушениях сердечного ритма (преимущественно при желудочковых аритмиях), лечении сердечными гликозидами (для повышения их эффективности и улучшения переносимости), а также у лиц со сниженными уровнями калия и магния в крови вследствие их недостаточного поступления с пищей. Согласно приведенным фактам, применение Панангина у больных с сочетанной кардиологической и кожной патологией может положительно влиять на течение кожного патологического процесса и улучшать состояние кожных покровов при возрастных изменениях.

Взрослым препарат назначают внутрь по 1–2 таблетки 3 раза в сутки (дозу можно повысить до 3 таблеток 3 раза в сутки). Кислое содержимое желудка может снижать усвоение препарата, поэтому Панангин целесообразно принимать после еды. Однако следует помнить, что только врач способен определить необходимость назначения лекарственного препарата, даже такого относительно безопасного, как Панангин. Повышение уровня калия до величины  $>5$  ммоль/л вызывает настороженность, его уровень  $>5,5$  ммоль/л может представлять угрозу для жизни, при нем требуется немедленное медицинское вмешательство [7–9].

## Литература

1. 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; 11 (5): 29–39.
2. Мордовцев В.Н., Прохоров А.Ю. и др. Современные концепции по патогенезу псориаза // Вест. дерматол. – 1987; 7: 28–33.
3. Торошин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // РМЖ. – 2008; (4): 263–69.
4. Торшин И.Ю., Громова О.А., Гусев Е.И. Механизмы антистрессового и антидепрессивного действия магния и пиридоксина // Журн. неврологии и психиатр. – 2009; 109: 100–4.
5. Шахтмейстер И.Я., Казанцева И.А., Каламкарян А.А. и др. Влияние фотохимиотерапии на митотический режим эпидермиса при псориазе // Вестн. дерматол. – 1980; 44: 4–7.
6. Шилов В.Н., Сергиенко В.И. Новые подходы к изучению патогенеза и лечению псориаза // Вестн. дерматол. и венерол. – 1998; 3: 49–52.
7. Bellet S., Nadler C., Gazes P. et al. The effect of vomiting due to intestinal obstruction on the serum potassium // Am. J. Med. – 1949; 6: 712–24.
8. Bliel L., Pearson O., Rawson R. Postoperative potassium deficit and metabolic changes // N. Engl. J. Med. – 1950; 243: 471–8.
9. Cohen J., Neaton J., Prineas R. et al. Diuretics, serum potassium and ventricular arrhythmias in the Multiple Risk Factor Intervention trial // Am. J. Cardiol. – 1987; 60: 548–54.
10. Dacey M. Hypomagnesemic disorders // Crit. Care Clin. – 2001; 17 (1): 155–73.
11. Konrad M., Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders // J. Am. Soc. Nephrol. – 2003; 14 (1): 249–60.
12. Laurant P., Hayoz D., Brunner H. Dietary magnesium intake can affect mechanical properties of rat carotid artery // Br. J. Nutr. – 2000; 84 (5): 757–64, (1): 249–60.
13. Lin S., Lin Y., Halperin M. Hypokalaemia and paralysis // QJM. – 2001; 94: 133–9.
14. Mio K., Carrette O., Maibach H. Evidence that the serum inhibitor of hyaluronidase may be a member of the inter-alpha-inhibitor family // J. Biol. Chem. – 2000; 275 (42): 32413–21.
15. Ueshima K. et al. Extracellular matrix disturbances in acute myocardial infarction: relation between disease severity and matrix metalloproteinase-1, and effects of magnesium pretreatment on reperfusion injury // Magnes. Res. – 2003; 16 (2): 120–6.

## PROSPECTS FOR USE OF COMBINED DRUGS CONTAINING POTASSIUM AND MAGNESIUM

**E. Dvoryankova<sup>1</sup>, MD; A. Shevchenko<sup>2</sup>, MD; Yu. Shilova<sup>3</sup>; I. Sumakova, Candidate of Medical Sciences**

<sup>1</sup>Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, <sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia; <sup>3</sup>Moscow Scientific and Practical Center of dermatology and cosmetology

*The paper analyzes the results of experimental and clinical studies of the efficacy and mechanism of action of drugs containing potassium and magnesium. Using the data that potassium and magnesium can have a positive effect on the structure of collagen fibers and the function of keratinocytes, the authors conjecture that potassium and magnesium preparations, such as Panangin, can have a positive effect on the skin with signs of age-related changes.*

**Key words:** potassium, magnesium, collagen, keratinocyte, aging, psoriasis, stress, Panangin.

## РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

**И. Маев**, член-корреспондент РАМН,  
**Д. Дичева**, кандидат медицинских наук,  
**Д. Андреев**  
МГМСУ  
E-mail: dna-mit8@mail.ru

*Освещена роль эндогенной резидентной кишечной микрофлоры. Рассматриваются факторы, приводящие к нарушению микробиоценоза кишечника, клиническая симптоматика, пути терапевтической коррекции. Представлен новый пробиотический комплекс (ПробиоЛог®), включающий в себя Bifidobacterium lactis BB-12® и Lactobacillus acidophilus LA-5® и отличающийся высокой терапевтической активностью. Важной особенностью препарата ПробиоЛог® является наличие полисахаридной кислотоустойчивой матрицы, включенной в структуру капсулы; благодаря ей после пребывания в соляной кислоте в течение 1 ч высокая пробиотическая активность комплекса сохраняется.*

**Ключевые слова:** микрофлора кишечника, пробиотик, ПробиоЛог, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus.

С момента открытия микроскопа исследователи задавались вопросом о роли и механизмах воздействия микрофлоры на организм человека. В XIX веке известные русские микробиологи И.И. Мечников, Н.Ф. Гамалея, Г.Н. Габричевский активно изучали не только агрессивную, но и защитную роль микроорганизмов в жизни человека и животных, чем внесли огромный вклад в дальнейшие исследования в данной области [1].

Сегодня известно, что микроорганизмы сосуществуют с человеком в виде сложных многокомпонентных сообществ – микробиоценозов – и формируют своеобразную экосистему с множеством симбиотических отношений. Общая численность микроорганизмов, обитающих в разных биотопах человеческого организма, достигает  $10^{15}$ , что на 2 порядка больше численности собственных клеток макроорганизма [2]. Плотность бактерий в разных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неодинакова: в желудке  $<1000$ /мл, в тощей кишке  $<10\ 000$ /мл, в подвздошной кишке  $<100\ 000$ /мл, в ободочной кишке  $<1$  трлн/мл [3].

В норме пищевод не имеет постоянной микрофлоры, присутствующие в нем бактерии поступают из полости рта. Микрофлора желудка достаточно немногочисленна и в основном представлена кислотоустойчивыми лактобациллами, стрептококками, стафилококками, хеликобактериями. Это обусловлено бактерицидным действием желудочного сока, элиминирующего просветную микрофлору, попадающую в желудок в составе пищевого комка при перемешивании с соляной кислотой. Перечисленные бактерии могут выжить лишь на поверхности слизистой оболочки в толще желудочной слизи. В микрофлоре двенадцатиперстной и тощей кишки преобладают лактобациллы и стрептококки. Количество бактерий возрастает по мере продвижения к дистальным от-