

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ PHARMACOLOGY AND PHARMACY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.3.9

Препараты магния в психиатрии, наркологии, неврологии и общей медицине. Часть I (историческая)

Беккер Р.А.¹, Быков Ю.В.², Шкурят А.О.³, Воронина А.С.³

¹ Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве (8410501, г. Беэр-Шева, б. Бен-Гурион, Израиль); ² ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Россия); ³ ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (.150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Беккер Роман Александрович, e-mail: rbekker1@gmail.com

Резюме

Применение препаратов магния в медицине имеет давнюю историю. По некоторым данным, первые попытки употребления человеком магниевых и кальцийсодержащих минералов внутрь, предположительно в лечебных целях, могли иметь место ещё в доисторические времена. Также к доисторическим временам относятся первые попытки применения природных магниевых-кальциевых щелочных материалов для повышения биодоступности алкалоидов некоторых психоактивных растений, таких, как бетель, табак и кока. Позднее рядом античных авторов, в частности, Гиппократом II, Клавдием Галеном и Сораном Эфесским, были описаны слабительный эффект морской соли и измельчённого доломита, а также положительное воздействие на психику питья, приёма ванн и ректального введения минеральных вод из источников, которые, как было установлено современными исследованиями, были очень богаты солями магния, лития и брома.

Слабительный эффект минеральных вод из некоторых источников, богатых магнием сульфатом, или выпаренных из них солей – например, «Седлицкой соли» и «соли из Эгры» был хорошо известен в Средние века. В соответствии с доминировавшей тогда теорией о том, что слабительный эффект равнозначен «очищению организма» и полезен для «восстановления баланса хуморов», эти соли широко применялись для лечения самых разных заболеваний. Позднее Парацельс обнаружил, что эти соли могут быть полезными вовсе не только как слабительное, но и как успокаивающее и средство от нервных тиков и мышечных подёргиваний.

В 1707 г. Массимилиано Валентини впервые получил оксид магния, который сразу же стал применяться в качестве антацидного средства, мягкого слабительного и присыпки. А в 1926 г. Жаком Лероем была впервые доказана жизненная важность магния для организма животных.

В данной статье мы подробно освещаем историю применения препаратов магния и исследований его биологической роли с древности до наших дней.

Ключевые слова: магний, кальций, литий, бром, история медицины, тетания, эпилепсия, спазмофилия, гуморальная теория

Для цитирования: Беккер Р.А., Быков Ю.В., Шкурят А.О., Воронина А.С. Препараты магния в психиатрии, наркологии, неврологии и общей медицине. Часть I. Историческая. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(3): 63-80. doi: 10.29413/ABS.2019-4.3.9

Magnesium Preparations in Psychiatry, Addiction Medicine, Neurology and General Medicine (Part I. History)

Bekker A.R.¹, Bykov Yu.V.², Shkurat A.O.³, Voronina A.S.³

¹ Ben-Gurion University of the Negev (bulv. Ben-Gurion Beer-Sheva 8410501, Israel); ² Stavropol State Medical University (ul. Mira 310, Stavropol 355017, Russian Federation); ³ Yaroslavl State Medical University (ul. Revolutsionnaya 5, Yaroslavl 150000, Russian Federation)

Corresponding author: Roman A. Bekker, e-mail: rbekker1@gmail.com

Abstract

The use of magnesium preparations in medicine has a long history. According to some sources, first attempts by humans to consume magnesium- and calcium-rich minerals orally, presumably for medicinal purposes, could have occurred even in prehistoric times. First attempts to use natural magnesium-calcium alkaline materials to increase the bioavailability of the alkaloids of some psychoactive plants, such as betel, tobacco, and coca, also date back to prehistoric times. Later, several ancient authors, in particular, Hippocrates II, Claudius Galen and Soran of Ephesus, have described the profound laxative effect of sea salt and of crushed dolomite, as well as a positive effect on the psyche of drinking mineral waters from sources that were found by modern scientists to be rich in magnesium, lithium and bromine.

The laxative effect of mineral waters from some sources rich in magnesium, or of salts that were extracted from such sources was known in the Middle Ages. Later, Paracelsus discovered that these salts could be useful not only as a laxative, but also as a sedative.

In 1707, Massimiliano Valentini first obtained magnesium oxide, which immediately found its use in medicine, as an antacid, as a mild laxative and skin powder. In 1926, Jacques Leroy was the first to prove the vital importance of magnesium for the physiology of animals.

In this article, we thoroughly review the history of the medicinal use of magnesium preparations and the history of studies of biological role of magnesium, from antiquity to modern times.

Key words: *magnesium, calcium, lithium, bromide, history of medicine, tetany, epilepsy, spasmophilia, humoral theory*

For citation: Bekker A.R., Bykov Yu.V., Shkurat A.O., Voronina A.S. Magnesium preparations in psychiatry, addiction medicine, neurology and general medicine (Part I. History). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(3): 63-80. doi: 10.29413/ABS.2019-4.3.9

ВВЕДЕНИЕ

(Общие химические и физиологические сведения)

Магний – это второй химический элемент 3-го периода периодической таблицы Менделеева. Он стоит в этом периоде вслед за натрием (Na), но перед алюминием (Al). Магний также является вторым в 2-й группе (группе щелочноземельных металлов). То есть, во 2-м столбце таблицы магний стоит после бериллия (Be), но перед кальцием (Ca). Он имеет символическое обозначение Mg и атомный порядковый номер 12 [1, 2, 3].

Магний является вторым, после калия (K), по содержанию в клетках и по физиологической значимости внутриклеточным катионом. Он содержится во всех клетках всех органов и тканей организма. Он влияет на множество физиологических функций организма, как на микроуровне (на уровне клеток), так и на макроуровне (на уровне тканей, органов, систем органов и, в конечном счёте, организма в целом). Он также является 11-м по массе химическим элементом человеческого организма. Он критически необходим как для жизнедеятельности организма человека и животных в целом, так и для обеспечения жизнедеятельности каждой его отдельной клетки. Сегодня мы знаем, что магний является необходимым кофактором для работы более чем 300 ферментов человеческого организма. Кроме того, магний влияет также на обмен ряда других важных катионов макро- и микроэлементов в организме – прежде всего на обмен макроэлементов калия и кальция, но также на обмен микроэлементов лития (Li), рубидия (Rb), стронция (Sr) [2, 3, 4].

В данной, исторической, части нашего обзора мы ставим своей целью кратко осветить историю применения препаратов магния в медицине, а также историю исследований о роли магния в человеческом и животном организме в норме и при различных патологиях, и ещё раз подчеркнуть жизненную важность магния для человека и животных [3, 5].

История применения препаратов магния в медицине

В отличие от истории применения в медицине солей лития, брома или бора, в которой есть и трагические страницы, связанные со смертными случаями от передозировки лития при попытках заменить хлористым литием обычную поваренную соль для лечения гипертонической болезни, или при попытках лечения подагры и мочекаменной болезни большими дозами солей лития, или со смертями от передозировки бромидов при лечении «бромидным сном» по Нейлу Мак-Леоду, или со смертями от интоксикации бором при попытках применения высоких доз борной кислоты и буры для лечения эпилепсии – история применения препаратов магния в медицине выглядит более гладкой, менее изобилующей трагедиями [1, 3, 5].

Доисторический период

В отличие от упоминавшихся нами выше соединений лития, брома или бора, которые достаточно мало распространены в природе, соединения магния в природе весьма распространены. Магний является седьмым по распространённости элементом земной коры, и девятым по распространённости элементом во Вселенной. Он входит в состав таких широко распространённых, к тому же обычно залегающих близко к поверхности Земли, минералов, как магнезит (магния карбонат) и доломит (смешанный карбонат магния и кальция). Кроме того, магний, преимущественно в виде хлорида магния и сульфата магния, является третьим по распространённости, после натрия и хлора, элементом, растворённым в морской воде. Магния сульфат и/или магния хлорид также являются нередкими компонентами вод различных природных минеральных источников [1, 3, 5].

В силу близости расположения магния и натрия в периодической таблице Менделеева и достаточно малой разницы между ионными и атомными радиусами натрия и магния хлорид магния также является одной из самых распространённых минорных примесей в составе природной каменной соли (основным компонентом которой является хлорид натрия) [1, 3, 5].

Поэтому человечество де-факто столкнулось с соединениями магния ещё на заре своего развития, в доисторические времена, попытавшись применить магний- и кальцийсодержащие минералы в качестве строительных материалов, а морскую или каменную соль – в качестве средства для консервации пищевых продуктов [1, 3, 5].

В свете этого неудивительно, что первые попытки эмпирического применения соединений кальция и магния, в виде их природных минералов, в лечебных целях, по-видимому, могли иметь место ещё в доисторические времена. Так, в частности, в 1975 г. Ральфом Солецки из Колумбийского Университета, США, при раскопках в пещере Шанидар, расположенной в горах Загрос, на территории нынешнего Северного Ирака, были найдены костные останки молодого неандертальца, лежащего во внутриутробной позе (возможно, кататония?). Эти останки датируются примерно 60 000 лет до нашей эры, то есть относятся к эпохе среднего палеолита [1, 6].

Вокруг скелета этого неандертальского юноши были найдены разложенные симметрично, в определённом порядке, предположительно указывающем на ритуальный характер этой раскладки, окаменевшие останки семян и соцветий 28 различных видов растений. Как минимум семь растений из числа тех 28, окаменевшие останки которых были найдены в этой пещере, признаются в качестве лекарственных, биологически активных, современной научной медициной. Донаучные же античные источники, такие, как знаменитые травники

(справочники по травам) Диоскорида и Плиния Старшего, упоминают в качестве лекарственных растений более двух третей из числа найденных в этой пещере 28 растений [1, 6, 7].

Поэтому Р. Солецки, а вслед за ним и ряд других авторов, например, Ж. Лиетава, выдвинули предположение, что нахождение окаменевших останков семян и соцветий этих растений рядом с застывшим во внутриутробной, кататонической позе скелетом молодого неандертальца, предположительно страдавшего какой-то болезнью при жизни, скорее всего не является случайным. Согласно этому предположению, уже в те далёкие доисторические времена найденные в пещере Шанидар растения могли применяться в лечебных целях [1, 6, 7].

Кроме того, рядом с этим скелетом также были найдены куски доломита (при том, что сама пещера Шанидар состоит вовсе не из доломита, а из известняка), а также доломитовая пыль, которая могла быть результатом попыток ручного измельчения доломита. Это заставляет нас подозревать, что уже в доисторические, первобытные времена попытки применения измельчённых магний- и кальцийсодержащих минералов в лечебных целях, наряду с попытками применения лекарственных растений в тех же целях, могли иметь место [1, 6, 7].

Вместе с тем, Джеффри Сомер из Мичиганского Университета США, а вслед за ним и ряд других учёных указывают, что нахождение семян и соцветий лекарственных растений, а также доломитовых камешков в пещере Шанидар может быть артефактом. Этот артефакт может быть связан не с деятельностью первобытного человека, а с деятельностью персидского хомячка. Действительно, персидский хомячок – мелкий грызун, который известен, в частности, своей склонностью создавать запасы семян и соцветий самых различных растений, а также запасы мелких камешков из мягких минералов, которые он способен грызть и употреблять в пищу. Более того, было показано, что в дикой природе, в своих естественных условиях обитания, персидский хомячок может запастись семенами и соцветиями именно тех растений, которые были найдены в пещере Шанидар, а также мелкие камешки природного мела и доломита [1, 8].

Однако Р. Солецки отверг это предположение, указав, что симметричность и упорядоченность расположения семян и соцветий лекарственных растений и камешков доломита, найденных в захоронении молодого неандертальца в пещере Шанидар, делает крайне маловероятным, что эти находки связаны с деятельностью персидского хомячка, а не с ритуализированными попытками лечения больного и/или с последующим ритуалом погребения после неудачного лечения [1].

Так или иначе, достоверно установить, какая именно идея могла стоять за попытками применения этих минералов и лекарственных растений у наших далёких доисторических предков, сегодня, разумеется, не представляется возможным [1, 6, 7].

Позднее, в эпоху неолита, начавшуюся приблизительно 11 000 лет назад, мы находим первые непрямые свидетельства использования измельчённого доломита, наряду с измельчённым природным мелом или измельчённой природной гашёной известью, в нескольких иных целях, а именно, в качестве природных источников слабой щёлочи, облегчающей извлечение некоторых психоактивных алкалоидов (ареколины, никотина или кокаина)

из соответствующих растений (бетеля, табака или коки) и повышающей их биодоступность при жевании [1, 9, 10].

Так, среди окаменевших останков растений, найденных в пещере Спирит, на северо-западе нынешнего Таиланда, рядом с человеческими останками, обнаружены семена психоактивного растения бетель (*Areca catechu* L.), а также камешки мела и доломита. Это захоронение датируется периодом между 7000 и 5500 гг. до н. э. [1, 9].

Первые прямые и убедительные доказательства того, что такое употребление доломита, извести или мела для извлечения алкалоидов из бетеля, табака или коки действительно имело место уже в неолитическую эпоху, относятся к более позднему историческому времени. Так, при раскопках в пещере Дуонг в Филиппинах было обнаружено захоронение, датированное приблизительно 2680 г. до н. э. В этом захоронении рядом с скелетом человека были найдены раковины моллюсков, наполненные смесью грубо измельчённых семян бетеля с доломитовой крошкой и с природной гашёной известью [1, 10].

Находка из филиппинской пещеры очень напоминает по своему химическому составу распространённую в Индии, Филиппинах и других азиатских странах по сей день практику жевания бетеля. При этом орех (семя) бетеля сначала заворачивается в лист бетеля. Затем добавляется щелочной материал – обычно это гашёная известь, но могут использоваться также измельчённый мел или доломит. Иногда же, как в находке из филиппинской пещеры, одновременно используется и то и другое. Затем вся масса измельчается. При этом из листьев и семян бетеля под воздействием щёлочи высвобождается легко биодоступное и хорошо всасывающееся со слизистой полости рта при жевании основание ареколины. Затем вся эта смесь подвергается жеванию [1, 10].

Аналогичные находки, но касающиеся жевания не бетеля, а листьев табака (*Nicotiana tabacum* L.) или листьев коки (*Erythroxylum coca* L.) в смеси с природной гашёной известью, природным мелом и/или измельчённым доломитом, сделаны при раскопках в пещерах Мексики. Эти захоронения датируются приблизительно 3000 лет до н. э. Найденные в этих пещерах, обработанные природной магниевой-кальциевой щёлочью окаменевшие останки листьев табака и коки очень напоминают по своему химическому составу современную практику жевания «снюса» (табака в смеси с гашёной известью или мелом) и практику жевания индейцами Колумбии обработанных гашёной известью или мелом листьев коки [1, 10].

Важным доказательством того, что уже в те далёкие времена позднего неолита люди действительно жевали обработанный подобным образом бетель, табак или коку, а не просто зачем-то обрабатывали листья табака или коки, или семена и листья бетеля природной магниевой-кальциевой щёлочью, является то, что у найденных в этих захоронениях скелетов людей обнаружено такое же характерное почернение зубов, как у современных потребителей бетеля, коки или «снюса» (жевательного табака). Более того, в эмали зубов людей из этих захоронений обнаружены следы, соответственно, ареколины или никотина [1, 10].

Коль скоро у нас зашла речь о психоактивных растениях, то интересно попутно отметить, что растения с психоактивными или психотропными свойствами в целом сыграли непропорционально большую роль в истории человеческой цивилизации, и в истории меди-

цины и фармакологии в частности, по сравнению с представленностью этих растений среди всех лекарственных растений вообще [1, 10].

Этому есть несколько причин. Одна из них заключается в том, что психотропные эффекты некоторых растений становятся непосредственно очевидны вскоре после их употребления, в отличие от медленно наступающих лечебных эффектов некоторых других лекарственных растений (например, противовоспалительного) [1, 10].

Другая важная причина состоит в том, что человечество на протяжении всей своей истории стремилось к получению гедонистического удовольствия самыми различными способами, будь то эстетическое наслаждение от наскальных рисунков, первобытных песен и плясок, или употребление психоактивных растений. Третья причина того, что психотропные эффекты некоторых растений были подмечены человечеством очень рано, состоит в том, что эти растения оказались весьма полезными в первобытных шаманских и колдовских ритуалах. Эти ритуалы, как правило, включали в себя употребление различных психоактивных растений или грибов с галлюциногенными или опьяняющими, эйфоризирующими свойствами, для достижения религиозного или мистического экстаза или транса [1, 10].

В свете этого замечания, неудивительно то, что яркие психотропные (седативные, транквилизирующие, антидепрессивные) свойства богатых магнием минеральных вод и магнийсодержащих минералов тоже были подмечены человечеством очень давно, ещё в античности, а именно в эпоху Гиппократов II, как мы покажем ниже [1, 10].

Ещё одним, хотя и косвенным, доказательством того, что попытки эмпирического применения магний- и кальцийсодержащих минералов в лечебных целях действительно могли иметь место ещё в доисторическую эпоху, является обнаружение у некоторых высших млекопитающих, включая приматов, явления так называемой «инстинктивной животной фармакогнозии» [1, 6, 7].

В частности, известно, что олени, буйволы, дикие лошади, обезьяны шимпанзе (!) и некоторые другие растительноядные, или всеядные, но преимущественно растительноядные, млекопитающие в дикой природе, испытывая симптомы дефицита натрия и хлора, целенаправленно находят и лижут каменную соль. При симптомах дефицита магния и/или кальция эти же животные могут столь же целенаправленно искать и пытаться грызть известняк, магнезит или доломит, а при их отсутствии или недоступности могут есть просто землю (почву), которая тоже может быть богата солями кальция и магния [1, 6, 7].

Не менее хорошо известно инстинктивное поведение домашними собаками и кошками определённых лекарственных растений или определённых минералов при определённых симптомах болезней, например, для вызывания рвоты при случайных отравлениях, или для облегчения боли при травмах и повреждениях [1, 6, 7].

Отсюда легко провести теоретическую параллель с возможным инстинктивным употреблением этих же растений и минералов первобытными людьми, как, возможно, «гладко перешедшим» к ним эволюционным наследием инстинктивной животной фармакогнозии наших ещё более далёких предков – человекообразных приматов. Идеи же, объясняющие целесообразность такого их употребления, могли появиться у человека постфактум, значительно позже – вместе с зарождением у первобытных людей со-

знания и речи, а затем и примитивных верований (зачатков религии) и шаманских или знахарских практик [1, 6, 7].

Таким образом, первые попытки эмпирического применения магний- и кальцийсодержащих минералов в медицине, судя по всему, начались ещё в доисторическую эпоху, задолго до выделения в чистом виде солей магния и кальция и, тем более, до выделения и открытия самих этих металлов в чистом виде [1, 3, 5].

До-гиппократовская медицина Древнего мира

Как известно, на ранних этапах своего развития медицина не отделялась от религии и мифологии, или от первобытных мистических верований. Поэтому самыми первыми в истории человечества врачевателями были колдуны или шаманы племени, а позднее – жрецы бога медицины. У древних египтян богом медицины считался Имхотеп (реальная историческая личность – астроном, математик, врачеватель, архитектор и государственный деятель, который был объявлен древнеегипетскими жрецами богом медицины спустя более чем 2000 лет после своей смерти), у древних греков – Асклепий, а у древних римлян – Эскулап [1].

Соответственно исторически первой донаучной идеей, пытавшейся хоть как-то объяснить природу различных заболеваний у человека, на доступном древним людям уровне понимания этой проблемы, была идея о некоей «порче», насланной на больного человека гневом богов, или об «одержимости больного злыми духами». Однако интерпретировались в рамках этой теории как психические, так и соматические заболевания. При этом подразумевалось, что «порча» или «злой дух» могут проникать в тело больного либо через неповреждённую кожу и слизистые, либо через те или иные «естественные отверстия» (рот, нос, глаза, уши, влагалище, задний проход или уретру) [1].

Из этой теории логически вытекало, что для того, чтобы «изгнать» из тела больного «злой дух» или насланную богами «порчу», необходимо, с одной стороны, молиться богам и просить их смилостивиться над больным, пощадить его, а с другой – применить те или иные средства, вызывающие видимое невооружённым глазом древнего врача «извержение» или «изгнание» из тела больного тех или иных биологических жидкостей, которые, предположительно, содержат в себе «злой дух» или «порчу», и могут унести его или её с собой [1].

Это хорошо объясняет, почему в медицине Древнего Мира, причём в самых разных странах и культурах, столь непропорционально большое значение, среди всех лекарственных растений и минералов, потенциально могущих обладать лечебными свойствами, придавалось именно растениям и минералам, обладающим теми или иными «очистительными» или «изгоняющими» свойствами. Прежде всего приветствовались в медицине Древнего мира те растения и минералы, которые обладали рвотными или слабительными свойствами. Широко применялось также хирургическое кровопускание, которому тоже приписывалось «очистительное» значение [1].

Менее часто применялись в медицине Древнего мира, но также были широко известны и популярны, растения и минералы, обладающие потогонными или мочегонными свойствами, или способные вызывать обильное слезотечение (как лук), или вызывающие обильное слюнотечение (как при интоксикации ртутью), или обладающие кожно-

нарывным действием, то есть способностью вызывать на коже образование ожоговых пузырей и нарывов (как цикада или насекомое шпанская мушка) [1].

Эти растения и минералы применялись в медицине Древнего мира в разных странах и культурах буквально «от всего подряд», то есть как панацея от всех болезней, в соответствии с единой теорией, которая приписывала возникновение всех болезней одной и той же причине – насланной в результате гнева богов «порче» или «одержимости злыми духами», которые надлежит изгнать из тела больного тем или иным способом – с кровью, мочой, калом, рвотой, потом, со слюной или со слезами, или с жидкостью от ожоговых пузырей [1].

Безусловно, в рамках такой теории никак не мог пройти мимо внимания врачей Древнего мира тот сильнейший слабительный эффект, который вызывало у их пациентов обильное питье минеральных вод из некоторых источников, богатых солями магния, или же употребление морской воды, либо выпаренной из неё морской соли. Менее сильный, но также вполне заметный невооружённым глазом древнего врача, слабительный эффект производило употребление внутрь измельчённых порошков некоторых природных минералов, содержащих магний, таких, как магнезит (магния карбонат) или доломит (смешанный карбонат кальция и магния) [1].

Этот эмпирически подмеченный древними врачами слабительный, или, как они полагали, «очистительный» и «изгоняющий» эффект солей магния, послужил для них основанием для того, чтобы считать соответствующие природные водные источники, а также морскую соль и ряд магнийсодержащих минералов, целебными. Исторически первые письменные упоминания морской соли, морской воды и измельчённого доломита в качестве целебных средств, с описанием производимого ими слабительного эффекта, обнаруживаются в древнеегипетском Папирусе Эберса (около 1550 г. до н. э., причём, вероятно, этот папирус является поздней копией с ещё более древнего папируса, самая ранняя версия которого относится предположительно к 3000 г. до н. э.), и в вавилонских клинописных табличках (3000 г. до н. э.) [1].

Гиппократ II и эллинистическая медицина

Живший в период примерно с 460 г. до н. э. по 370 г. до н. э. знаменитый древнегреческий врач Гиппократ II небезосновательно считается сегодня «отцом всей современной научной медицины» [1].

Хотя Гиппократ II сам был по происхождению потомственным Асклепиадом, то есть потомственным жрецом бога медицины Асклепия, и получил классическое для того времени жрецкое образование и подготовку, одной из его непреходящих заслуг в истории медицины является то, что он первым, или, во всяком случае, одним из первых, попытался отделить медицину от религии и мифологии, и поставить её на более или менее научную эмпирическую основу, хотя и весьма своеобразным образом, на доступном ему уровне понимания [1].

В частности, в рамках своей попытки отделить медицину от религии и мифологии, Гиппократ II отверг доминировавшую до него теорию, которая сводила причины всех заболеваний к «порче», наведённой «гневом богов», или к «одержимости злыми духами» [1].

Взамен этой мистической теории, Гиппократ II, опираясь на современную ему древнегреческую философию

Платона и Аристотеля, которая постулировала, что всё сущее в материальном мире, все его объекты, состоят из некоего сочетания «четырёх стихий» (земли, воздуха, огня и воды), выдвинул так называемую «гуморальную теорию» природы всех заболеваний, как соматических, так и психических [1].

Согласно этой теории Гиппократа, человеческое тело состоит из гармоничного сочетания четырёх «хуморов» (жидкостей) – крови, мокроты (флегмы), чёрной желчи и светлой желчи. Те или иные заболевания, согласно этой же теории, вызываются дисбалансом этих четырёх «хуморов», или жидкостей, составляющих человеческое тело – избытком или, наоборот, дефицитом какой-либо из них [1].

Несмотря на в целом умозрительный и мистический характер этой теории, она была для своего времени большим шагом вперёд, по сравнению с теориями «одержимости злыми духами» или «порчи, наведённой гневом богов» [1].

Интересно отметить, что «гуморальная теория» Гиппократа II не была всецело умозрительной. Согласно его же собственным разъяснениям, иногда понятие «чёрной желчи» следовало трактовать не в переносном, мистическом или спиритуальном, смысле, а в смысле буквальном. Так, описывая «меланхолию» (то есть дав исторически первое описание меланхолической формы большой депрессии, со всеми её характерными признаками, сохранившее актуальность до наших дней), Гиппократ II отметил, что у больных с этой болезнью, умерших от суицида, вскрытия которых он наблюдал в Александрии (в его родном городе Кос власти запрещали проводить вскрытия умерших), желчь была необычно тёмной и густой, и у них также часто наблюдалось образование камней в желчном пузыре. Связав природу «меланхолии» с избытком этой «чёрной желчи», с разлитием её по организму и отравлением организма ею, Гиппократ II и дал название этому заболеванию, происходящее от слов «мелас» («чёрный») и «холе» («желчь») [1].

Сегодня мы знаем, что у депрессивных больных действительно наблюдаются изменения химического состава, литогенности и вязкости желчи, связанные с гиперкортизолиемией и гиперкатехоламинемией [1].

Так или иначе, оставаясь в рамках своей гуморальной теории, Гиппократ II, подобно врачам, практиковавшим до него, весьма приветствовал – и считал весьма полезным и обоснованным – применение слабительных, рвотных, желчегонных, потогонных, мочегонных, слезоточивых и тому подобных «очистительных» средств. Однако он давал их применению совершенно другое теоретическое обоснование. Согласно его теории, применение подобных средств служит не цели «изгнания» гипотетических «злых духов» или «наведённой порчи», а цели удаления из организма избытка того или иного «хумора», предположительно имеющегося при данном заболевании в избытке, и тем самым – цели восстановления телесной гармонии, нормального баланса телесных «хуморов» [1].

В рамках этой своей теории, Гиппократ II, как и врачи, практиковавшие до него, тоже считал весьма полезным при самых разных заболеваниях, в частности, применение богатых солями магния минеральных вод, которые оказывали слабительный и желчегонный эффект, или измельчённого доломита в тех же целях [1].

Однако Гиппократ II знаменит не только этим. Он верил в «естественные способности организма к самоис-

целению» (то есть в естественный саногенез) и в то, что в большинстве случаев организм больного нужно лишь «немного подтолкнуть», побудить к самоисцелению, и что сильные терапевтические вмешательства относительно здоровому организму, как правило, не требуются. В рамках этой своей теории, Гиппократ II систематически пропагандировал – и всячески рекомендовал при самых разных заболеваниях, включая впервые описанную им «меланхолию» – то, что мы бы сегодня назвали «здоровым образом жизни» – пребывание на свежем воздухе, солнечные ванны, спорт или физическую активность, массаж, а также здоровое, сбалансированное, преимущественно молочно-растительное питание [1].

На молочно-растительной диете «по Гиппократу» в контексте нашей статьи, посвящённой истории применения в медицине препаратов магния, стоит остановиться поподробнее. Диета, рекомендованная Гиппократом II, предусматривала увеличение потребления молока и молочных продуктов, овощей, фруктов, цельных злаков и злаковых отрубей, бобовых, зелени, различных видов орешков и семечек, а также различных пряных и ароматических растений [1].

Между тем, как мы знаем сегодня, молоко и молочные продукты, наряду с высоким содержанием кальция, весьма богаты также магнием. Хорошими источниками магния являются также зелёные части растений (так как хлорофилл растений обязательно содержит магний), овощи, злаки и злаковые отруби, многие виды орехов и семечек, многие пряные и ароматические растения. Таким образом, лечебный эффект «диеты по Гиппократу» при психических и неврологических заболеваниях мог, наряду с другими факторами, такими, как увеличение потребления с пищей кальция, железа, цинка, ряда витаминов, объясняться также увеличением потребления с пищей магния [1, 3, 5].

Ещё одной важной заслугой Гиппократа II перед медициной является введение им в медицину понятия о важности эмпирического наблюдения и эмпирических выводов, и о примате результатов эмпирического наблюдения за больными и их лечением перед результатами мысленного теоретизирования или «умствования» о возможных причинах и природе их заболевания [1, 11].

В рамках этого своего эмпирического принципа, Гиппократ II эмпирически подметил и впервые описал лечебный эффект, который давало как при «мании», так и при «меланхолии» обильное питьё минеральной воды одного определённого, ныне уже не функционирующего, источника на Крите. На этом основании он рекомендовал при обоих этих состояниях – как при «мании», так и при «меланхолии» – обильное питьё, а также приём ванн и введение в клизмах, минеральной воды из этого источника. Современными учёными при анализе осадочных пород из того места, где когда-то функционировал этот источник, установлено, что его минеральная вода содержала высокие концентрации ионов магния, лития и брома [1, 11].

Позднее аналогичные рекомендации по обильному питью минеральных вод ряда источников в Северной Италии, и по применению этих же минеральных вод в виде ванн и в клизмах, давали больным с «манией» и с «меланхолией» Клавдий Гален и Соран Эфесский. Опять-таки, современными учёными установлено, что минеральные воды этих источников тоже содержали высокие концентрации ионов магния, лития и брома [1, 11].

Таким образом, ранняя история применения в медицине солей магния неотделима от ранней истории применения в медицине солей лития и бромидов [1, 11].

Средние века

В так называемые «Тёмные века», во многом из-за догматического влияния католической церкви, значительная часть медицинских знаний древних греков и древних римлян была на долгое время утрачена или забыта. В общепринятых в то время представлениях как широкой публики, так и врачей и учёных о природе психических и соматических заболеваний, и без того не слишком научных даже во времена Гиппократа II и Клавдия Галена, с их «гуморальной теорией» и «четырьмя хуморами», произошёл откат к ещё более древним временам. Теории «одержимости злыми духами», «одержимости дьяволом», или «порчи», как следствия Божьего гнева или Божьего наказания за некие грехи, действительные или мнимые, снова стали популярны в качестве универсального объяснения природы всех заболеваний человека, причём не только психических, но и соматических (но в первую очередь, конечно, психических, как наиболее загадочных и пугающих) [1, 11].

В силу того, что эти религиозно-мистические представления о природе всех заболеваний человека, и в первую очередь психических заболеваний, в Тёмные века вновь возобладали, на протяжении многих столетий в средневековой Европе больных – прежде всего психически больных, но не только их – чаще всего лечили монахи и священники, а не врачи. Применявшиеся ими методы «лечения» нередко состояли в «изгнании бесов», побоях, порке, связывании, применении голода, «молитвы, смирения и покаяния», а также в принуждении больных к занятиям тяжёлым монастырским физическим трудом [1, 11].

Тем не менее, неверно было бы изображать «монастырскую медицину» Средних веков исключительно в мрачных тонах. Многие, хотя и не все, средневековые монастыри в действительности служили не только религиозными и духовными центрами, но и центрами, где сохранялось и приумножалось научное наследие античности, в том числе – научное наследие античной медицины. Средневековые католические монахи старательно переписывали и копировали написанные на латыни труды поздних древнегреческих и древнеримских медиков, в частности, труды Галена и Сорана Эфесского. Некоторые из них пытались применять эти знания и на практике. Во многом благодаря их неустанному труду переписчиков и лекарей-практиков, эти работы смогли дожить до изобретения книгопечатания, а затем и до наших дней [1, 11].

Врачебная и научно-исследовательская деятельность монахов некоторых монастырей, основанная прежде всего на трудах и практиках Галена, в конце концов приобрела такой размах, что затмила собой их основную, религиозную деятельность, и стала отнимать у них больше времени, чем молитвы и богослужебные обряды. Обеспеченный этим фактом Папа в XIV в. издал специальную энциклику, которая запрещала монахам любую врачебную, научно-исследовательскую и иную вне-религиозную деятельность, и предписывала им заниматься прежде всего своим делом – служением Богу. Эта директива имела любопытные и не вполне предвиденные самим Папой последствия. А именно, она сильно способствовала отделению европейской медицины и вообще науки

от религии, а также зарождению первых независимых от церкви университетов и медицинских школ [1].

Древнегреческий, в противоположность латыни, знало незначительное меньшинство монахов Средневековья. Поэтому труды древнегреческих медиков, написанные на греческом (в том числе труды Гиппократов), часто игнорировались средневековыми монахами – не изучались и не переписывались. Однако эти труды дошли до наших дней «окольными путями» – благодаря тому, что в средневековом исламском мире, а также в средневековых Армении и Грузии, на которые не распространялось влияние католической церкви, учёные и монахи активно изучали и переводили на свои родные языки (арабский, древне-сирийский, фарси, армянский, грузинский) труды древнегреческих медиков [1].

Таким образом, благодаря трудам Галена и Сорана Эфесского, написанным на латыни, слабительный эффект богатых магнием минеральных вод из некоторых источников не был забыт и в Средние века. Благодаря же работам арабских медиков, таких, как Ибн Сина (Авиценна), не пропали в веках и упоминания Гиппократов о целебном эффекте минеральной воды с Крита при «мании» и «меланхолии» [1].

Позже, в эпоху великого арабского завоевания Южной Европы, когда под их властью оказались вся нынешняя Испания и Португалия и значительная часть нынешней Италии, с трудами арабских медиков, в частности, Авиценны, познакомились и европейские врачи. Это способствовало возрождению интереса европейских медиков к античной (древнегреческой и древнеримской) медицине [1].

Кроме того, даже в эпоху засилья догматов католической церкви, которая запрещала изучать «языческую медицину» и считала любые болезни человека, будь то болезни психические или соматические, проявлением «гнева Божьего», в народе сохранялась вера в целебную силу некоторых источников. Так, в плане лечения психических заболеваний был особенно известен минеральный источник, бывший в небольшом горном селении Сент-Филланс в Шотландии. Современными учёными доказано, что минеральные воды источника Сент-Филланс, опять-таки, чрезвычайно богаты солями магния, лития и брома [1, 11].

Имели в народе репутацию целебных и некоторые другие источники, которые, как мы знаем сегодня, были чрезвычайно богаты сульфатом магния. Таковы, например, источник, бывший в городке Седлиц в Германии, или источник из маленькой деревушки Эгра в Чехии. Многие знаменитые врачи Средневековья, в частности, флорентийка Мария Медичи, активно использовали «Седлицкую соль» или «соль из Эгры», выпаренную из минеральных вод соответствующих источников, в качестве универсального средства лечения любых «внутренних болезней», то есть – заболеваний внутренних органов. Кроме того, использовалась «Седлицкая соль» или «соль из Эгры» также в качестве слабительного и «средства для очищения крови и организма» (последнее – потому, что средневековые врачи, которые по-прежнему придерживались «гуморальной теории» Гиппократов и Галена, верили в то, что слабительный эффект равен силе «очищению крови и организма» и полезен в лечении почти любого заболевания) [1, 11].

Многие представители высших сословий общества в то время периодически принимали эти соли даже без медицинских показаний и без назначения врача, «просто так», «для профилактического очищения организма»,

полагая это полезным для здоровья. Современными фармакопеями магния сульфат, применяемый внутрь, классифицируется как типичное солевое слабительное [1, 11].

Парацельс

Позднее, уже в XVI в., Парацельс (настоящее его имя – Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм) очень интересовался возможностями применения в медицине порошков самых различных минералов, вплоть до драгоценных камней, а также различных минеральных вод и солей, выпаренных из них, и простых химических веществ или их соединений, таких, как ртуть и её хлориды (сулема, каломель), «белый мышьяк» (триоксид мышьяка), сера и другие. Ныне Парацельс считается основоположником всей медицинской химии (ятрохимии), медицинской минералогии, бальнеологии и курортологии [1, 11].

Парацельс много ездил по Европе, изучая при этом местные минералы, местные растения и местные источники минеральных вод, особенно те, которые считались в народе целебными. Он не имел на этот счёт никаких предубеждений, не страдал догматизмом и охотно исследовал те минеральные источники, растения и ископаемые минералы, о которых никто из античных авторов, почитавшихся до него в качестве абсолютных, непререкаемых авторитетов, до него никогда не писал, как о целебных [1, 11].

Изучая состав солей, выпаренных им из знаменитого источника в шотландской деревне Сент-Филланс, Парацельс сумел доказать, что минеральная соль из источника Сент-Филланс очень сходна по основным физико-химическим, органолептическим (вкусовым) и лечебным свойствам с минеральными солями, выделенными им из источников в Северной Италии, о которых упоминали Клавдий Гален и Соран Эфесский, и с отложениями из источника на Крите, о котором упоминал Гиппократ, и что эта соль отличается по своему составу, свойствам и лечебному действию от солей из других минеральных источников, а также от морской или каменной соли [1, 11].

Разумеется, ни точно идентифицировать химический состав этих солей, ни, тем более, разделить их на компоненты, выделив из них соли магния, лития и брома, Парацельс не мог, так как в алхимии того времени ещё не существовало методов для этого. Однако он понимал и неоднократно писал, что соль из источника в деревне Сент-Филланс, так же, как и соли из источников, упоминавшихся Гиппократом и Галеном, пригодна в первую очередь для лечения именно психических заболеваний [1, 11].

Более того, изучая «соль из Эгры» и «Седлицкую соль», состоявшие, как мы знаем сегодня, в основном из сульфата магния, Парацельс не только установил, что они сходны по составу, физико-химическим и органолептическим свойствам и полностью взаимозаменяемы при применении в лечебных целях, но и впервые показал, что эти соли в малых дозах, не вызывающих явного слабительного эффекта, способны при длительном, ежедневном приёме оказывать успокаивающее и противотревожное, или, по его описанию, «умиротворяющее» действие на нервных, тревожных и беспокойных больных, а также уменьшать мышечные подёргивания, нервные тики, бессонницу [1, 11].

Таким образом, Парацельс одним из первых в истории медицины обратил внимание на то, что препараты магния могут быть полезны вовсе не только в качестве слабительных. К сожалению, это открытие Парацельса, как и многие другие его открытия, намного опередило

своё время, и было фактически проигнорировано современниками [1, 11].

Открытие Неемией Гроу «английской соли» и её лечебных свойств

Моментом настоящего прихода препаратов магния в медицину было случайное открытие английским фермером Неемией Гроу в 1695 г. так называемой «Эпсомской соли», или, как её называли за пределами Англии – «английской соли», «горькой соли». Изначально этот фермер заинтересовался вопросом о том, почему минеральная вода, которую давал источник в его родной деревушке Эпсом, имеет очень горький вкус, похожий на вкус морской воды, и почему эту воду из-за её горького вкуса отказываются добровольно пить его коровы [12].

Между тем, вода из этого источника в Англии издавна имела в народе репутацию целебной для самых разных заболеваний – болезней суставов, желудочно-кишечных, сердечных, и даже нервных и психических. Поэтому Н. Гроу хотел найти способ давать эту воду – или соль, выпаренную из неё – своим заболевшим коровам, считая её полезной и целебной. С этой целью он выпарил из минеральной воды этого источника большое количество твёрдой кристаллической соли. Эта соль, как и исходная минеральная вода, из которой она была выделена, имела очень горький вкус. Сегодня мы знаем, что основным компонентом «Эпсомской соли» был магния сульфата гептагидрат ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$) [12].

Попытавшись подмешивать эту соль в пищу коровам, Н. Гроу обратил внимание на то, что у больных коров (у многих из которых, вероятно, был дефицит магния из-за обильной лактации и/или из-за не очень хорошего питания) быстрее заживают раны и язвы на коже, последствия укусов насекомых, быстрее проходят «кожные болячки» (зуд, аллергия). Кроме того, он обратил внимание также на сильный слабительный эффект больших доз «Эпсомской соли», и на то, что у коров, страдавших «судорогами» (по-видимому, магни- и кальций-дефицитной тетанией, которая вовсе не редкость при обильной лактации у коров и сегодня), при добавлении небольших количеств «Эпсомской соли» в пищу судороги купируются. Слух об этом открытии Н. Гроу быстро распространился сначала в Англии, а потом и за её пределами [12].

Таким образом, хотя магния сульфат, в виде «Седлицкой соли» или «соли из Эгры», был известен до того, а его полезность, помимо вызывания его большими дозами слабительного эффекта, в том числе полезность ежедневного приёма его малых доз для купирования судорог, тиков и для лечения психических заболеваний была впервые показана ещё Парацельсом, настоящую популярность в медицине магния сульфат, уже под названием «английской соли», получил только после открытия Н. Гроу, который снова «переоткрыл», хотя и на коровах, а не на человеке, что «английская соль» – это далеко не только слабительное [12].

Массимилиано Валентини и его «магнезия альба»

Некоторые средневековые врачи и аптекари, практиковавшие в разные исторические периоды, с XVI в. по начало XVIII в., продавали таинственную «белую глину». Секрет приготовления этой «белой глины» держался ими в строжайшей тайне. Согласно утверждениям продавцов, этот секрет якобы передавался из поколения в поколение во врачебных и аптекарских семьях. Этот белый порошок

помогал от болей в желудке, изжоги и повышенной кислотности желудка [5, 13].

Средневековый итальянский врач Массимилиано Валентини, практиковавший в немецком городке Гессен, не обладал этим сокровенным знанием, но очень желал разгадать тайну этой «белой глины». Экспериментируя с различными белыми порошками и сравнивая их с покупной «белой глиной», в 1707 г. он впервые выделил некий белый порошок (который, как мы сегодня знаем, представлял собой оксид магния, MgO) с помощью добавления гашёной извести к раствору, который образовывался как технологические отходы при производстве калийной селитры (KNO_3). Затем он сумел доказать, что этот белый порошок идентичен по своим физико-химическим, органолептическим и лечебным свойствам с покупной «белой глиной», состав и способ производства которой, как мы помним, держался в строжайшем секрете [5, 13].

Этот побочный продукт производства калийной селитры М. Валентини назвал «магнезия альба», то есть «белая магнезия». Этот белый порошок либо в сухом виде, либо в виде мелкодисперсной болтушки, суспензии в воде – так называемого «молочка магнезии» (*milk of magnesia*) – вскоре стали широко применять в медицине, и как антацидное средство при гастрите и язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, и как слабительное – причём более мягкое, чем «английская соль», и как компонент присыпок на кожу при кожных заболеваниях, сопровождающихся мокнутием, зудом. Во всех этих ролях оксид магния применяется в медицине и по сей день [5, 13].

Кроме того, с этого времени выделенную М. Валентини «белую магнезию» пытались также применять при самых различных других заболеваниях – и телесных, и душевных. Некоторые врачи того времени даже считали «белую магнезию» «панaceей от всех болезней тела и души». Однако в то время и врачи, и химики нередко путали «белую магнезию» (гидроксид или оксид магния – $Mg(OH)_2$ или MgO), и «известковые земли» (гашёную или негашёную известь – $Ca(OH)_2$ или CaO , соответственно) [5, 13].

Только полвека спустя после открытия М. Валентини «белой магнезии», в 1755 г., английский химик Дж. Блэк провёл различие между «белой магнезией» и гашёной или негашёной известью на основании различия их химических свойств [5, 13].

Открытие Хэмфри Дэви металлического магния

Сам металлический магний, как таковой, был впервые получен ещё позже, в 1808 г., великим английским химиком сэром Хэмфри Дэви. Занимаясь изучением химического состава и свойств «щелочных земель» (как в то время называли оксиды щелочных и щёлочноземельных элементов), Х. Дэви сумел при помощи электролиза расплавов различных оксидов щелочных и щёлочноземельных металлов получить амальгамы с ртутью следующих металлов: двух щелочных (натрия и калия), и четырёх щёлочноземельных (магния, кальция, стронция и бария). Затем, выпарив ртуть, он получил сами эти металлы [5, 14].

Так же, как и в случае с предложенными Х. Дэви англоязычными названиями для щелочных металлов, происходившими от названий тех природных минералов или соединений, из которых они были первоначально получены («содиум», то есть натрий – из соды, натрона, «потассиум», то есть калий – из поташа, кали) – он предложил назвать открытые им щёлочноземельные металлы

по традиционным названиям их оксидов или их природных минералов. Соответственно, «барита», «стронция», «хальк» (мел), «магнезия» дали в устах Х. Дэви следующие названия открытым им щёлочноземельным металлам: «барий», «стронций», «кальций», «магний» [5, 14].

Однако по историческим причинам предложенное Х. Дэви название «магний» не прижилось в английском языке. Вместо него общепотребительным в английском языке для химического элемента, получаемого из «магнезии альба», стало название «магнезиум» [5, 14].

В 1828 г. французский химик Анри Бюсси, с помощью восстановления безводного магния хлорида металлическим калием, впервые сумел получить в больших количествах почти чистый металлический магний – гораздо более чистый, чем тот металл, который в 1808 г. впервые получил Х. Дэви [5, 15].

В 1833 г. Майкл Фарадей из Лондона впервые получил чистый металлический магний в ещё большем количестве, с помощью электролиза расплава магния хлорида. Вскоре после этого электролитический метод получения магния полностью вытеснил более старые способы производства магния [5, 16].

Франсуа Жюле и открытие курареподобного эффекта высоких доз магния

Первые современные исследования по изучению фармакокинетических и фармакодинамических свойств солей магния при парентеральном введении их высоких доз были проведены французскими исследователями [5, 17].

Так, ещё в 1869 г. Франсуа Жюле показал, что внутривенное введение высоких доз магния собакам вызывает у них курареподобное состояние, а именно паралич периферических мышц, включая мышцы, участвующие в обеспечении акта дыхания, и, как следствие, остановку дыхания. К несчастью, Ф. Жюле не сумел понять, что это действие высоких доз магния является не физиологическим, и даже не фармакологическим, а токсическим по своей сути. Он не понял, что курареподобный мышечно-расслабляющий эффект и остановка дыхания являются признаками грубой острой передозировки магния, а не проявлениями его нормального физиологического или пусть даже фармакологического действия [5, 17].

Поэтому Ф. Жюле, на основании вышеприведённых результатов своих экспериментов с внутривенным введением высоких доз магния собакам, ошибочно заключил, что магний, будто бы, «является физиологическим, эндогенным мышечно-расслабляющим, курареподобным агентом» [5, 17].

Жюль Гаубе дю Герса и открытие им жизненной важности магния для животных

Впервые предположение о том, что магний может быть критически важным и необходимым элементом для жизни и развития человека и животных, выдвинул французский врач Жюль Гаубе дю Герса в 1875 г. Он показал, что у мышей, которых кормили только специально изготовленным хлебом, содержащим очень мало магния, и поили только дистиллированной водой, не содержащей растворённых в ней солей магния, развивалось прогрессирующее бесплодие, ухудшалось качество шерсти. В дальнейшем эти мыши теряли вес, слепли и глохли, утрачивали обоняние, а затем гибли в судорогах. Однако при добавлении небольших количеств оксида или карбоната

магния в пищу животных все эти нежелательные явления быстро купировались [5, 18].

Вместе с тем, эксперименты Ж. Гаубе дю Герса, безусловно, не были «чистыми», строго доказательными и научно корректными по сегодняшним меркам. Дело в том, что диета, которой он кормил своих мышей, безусловно, была дефицитна совсем не только по магнию [5, 18].

Тем не менее, несмотря на эту «нечистоту» условий своего эксперимента, Ж. Гаубе дю Герс первым сумел правильно понять и оценить важную биологическую роль магния в животном организме. Он писал, что «магний является металлом, жизненно необходимым всякому животному для двух самых ценных вещей в жизни – для воспроизведения потомства и для сохранения способности чувствовать жизнь, обонять её, видеть и слышать её» [5, 18].

К сожалению, открытие Ж. Гаубе дю Герса значительно опередило своё время. Значение этого открытия было не понято современниками, а само открытие проигнорировано и забыто [5, 18].

Джон Мельтцер и Джон Леб

В период с 1899 г. по первые годы XX в. ту же самую ошибку, что и Ф. Жюле тридцатью годами ранее – ошибку смешения физиологических, фармакологических и токсикологических данных об эффектах разных доз магния при разных путях его введения – допустили двое учёных из США, независимо друг от друга изучавших эффекты больших доз магния при его введении в организм – Дж. Леб и Дж. Мельтцер [5, 19].

Джон Мельтцер в этот период изучил и в нескольких статьях подробно описал седативное, противотревожное, снотворное, анестетическое (вызывающее общую анестезию, или «хирургический наркоз»), гипотензивное, сосудорасширяющее и анальгетическое действие высоких доз магния при его введении в вену. На основании своих экспериментов он посчитал, что, будто бы, магний является «эндогенным снотворно-седативным веществом», и будто бы он играет важную роль в регуляции нервно-психической возбудимости, сна и бодрствования, уровня тревоги и болевой чувствительности, а также артериального давления и сосудистого тонуса [5, 19].

Кроме того, Дж. Мельтцер также был первым учёным, который показал, что негативные эффекты передозировки магния, такие, как чрезмерная седация или сонливость, наркоз или коматозное состояние, мышечная слабость вплоть до паралича мышц, брадикардия, гипотензия и даже остановка дыхания, могут быть быстро устранены внутривенным введением препаратов кальция. То есть, он впервые показал, что магний и кальций являются своего рода физиологическими антагонистами, и что препараты кальция могут служить антидотом (противоядием) при отравлении препаратами магния или при их случайной или намеренной передозировке. Открытие Дж. Мельтцером того факта, что кальций является мощным, быстрым и надёжным антидотом при отравлении магнием или при его передозировке, сделало терапию высокими дозами магния, вводимого в вену, более безопасной – не только по факту, но и в сознании врачей. Это способствовало её широкому распространению и популярности [5, 19].

В тот же исторический период другой американец, Джон Леб, изучая влияние вводимого внутривенно в высоких дозах магния, сумел воспроизвести полученные ещё в 1869 г. Ф. Жюле данные о курареподобном

мышечно-расслабляющем и парализующем действии высоких доз магния на поперечнополосатую мускулатуру, и показал, что это действие магния тоже снимается внутривенным введением кальция. Кроме того, Дж. Леб также отметил сильное спазмолитическое действие высоких доз магния на тонус гладкой мускулатуры бронхов, желчного пузыря, кишечника, мочеточников, мочевого пузыря и других внутренних органов [5, 20, 21].

На этом основании Дж. Леб, ошибочно смешав данные о физиологических, фармакологических и токсических эффектах разных доз магния, предположил, что, будто бы, магний в балансе с кальцием «является одним из важнейших гуморальных факторов, контролирующих и регулирующих нервно-мышечную возбудимость». Он включил уровень магния в плазме крови в свою теорию «коэффициентов нервно-мышечной возбудимости» в качестве одного из факторов или множителей в знаменателе, то есть в качестве фактора, уменьшающего нервно-мышечную возбудимость. Уровень же кальция в плазме крови Дж. Леб, наоборот, включил в качестве одного из факторов или множителей в числителе предложенного им «коэффициента», то есть в качестве фактора, повышающего нервно-мышечную возбудимость [5, 20, 21].

На основании этих наблюдений Дж. Мельтцера и Дж. Леба, с конца XIX в. и особенно в начале XX в. внутривенное и внутримышечное введение больших доз магния сульфата стали широко практиковать при лечении столбняка, тетании, спазмофилии, преэклампсии и эклампсии беременных, при купировании эпилептических и других судорог, в том числе судорог на фоне заболеваний почек, а также при лечении различных спазмов гладкой мускулатуры – приступов бронхиальной астмы, почечных, желчекаменных и кишечных колик, и при купировании острого психомоторного возбуждения у психически больных [5].

В случаях передозировки магния или интоксикации магнием, в частности, при развитии после его введения признаков угнетения дыхания, выраженной мышечной слабости, брадикардии или гипотензии, чрезмерной сонливости или седации, врачи, также начиная с конца XIX в., применяли внутривенное введение препаратов кальция в качестве противоядия. Опять-таки, это применение кальция в качестве антидота при отравлении магнием или при его передозировке основывалось на наблюдениях Дж. Мельтцера и Дж. Леба об их взаимно антагонистическом влиянии в фармакологических дозах [5].

Важно, однако, понимать, что хотя ранние наблюдения Дж. Мельтцера и Дж. Леба по поводу фармакологических и токсических эффектов высоких доз магния при их пероральном или парентеральном введении по сей день актуальны и представляют не только исторический, но и большой научный интерес, из наблюдений о фармакологических и токсических эффектах больших доз магния совершенно неправильно выводить или экстраполировать представления о физиологических его свойствах и об его физиологической роли в организме человека и животных, как сделали эти двое учёных [5].

Доказательства той или иной физиологической роли магния в организме человека или животных, на самом деле, могут быть получены только с помощью демонстрации возникновения тех или иных специфических симптомов дефицита магния после искусственного лишения его поступления с пищей и водой, и демонстрации последующего полного исчезновения этих же симптомов

при возобновлении перорального поступления в организм нормальных физиологических количеств магния с пищей и водой [5].

Тем не менее, интересно отметить, насколько современными и даже опередившими своё время, и насколько соответствующими сегодняшним научным данным, являются гипотезы, выдвинутые более 100 лет назад Дж. Мельтцером и Дж. Лебом относительно этиологической и патогенетической роли дефицита магния в развитии тетании, спазмофилии, преэклампсии и эклампсии беременных, эпилепсии и других судорожных состояний, а также в развитии гипертонической болезни, бронхиальной астмы, сердечных аритмий, хронических болевых синдромов и психических проблем, таких, как тревожные и депрессивные состояния, неврозы, психомоторное возбуждение, бессонница. Вместе с тем, следует отметить, что это лишь немногие удачные примеры предположений учёных прошлого об этиопатогенетической роли дефицита магния в развитии тех или иных заболеваний – предположений, которые впоследствии были подтверждены современными учёными [5].

Между тем, об этиопатогенетической роли дефицита магния в развитии тех или иных заболеваний было выдвинуто и множество других спекулятивных предположений, которые впоследствии не подтвердились. Интересно отметить, что мало какой другой необходимый организму химический элемент или витамин порождал в медицине столько энтузиазма и столько же разочарований, сколько их породил магний [5].

Приблизительно в 1900 г. была впервые установлена критически важная роль магния для жизни и развития как наземных растений, так и водорослей, и низших грибов [5].

В том же 1900 г. было впервые показано, что в семенах различных видов растений содержание магния значительно выше, чем в других частях этих же растений, и что эмбрионы лягушки и морского конька на ранних этапах своего развития активно накапливают магний из внешней среды. Было также показано, что содержание магния в эмбриональных тканях самых разных видов животных выше, чем в тканях взрослого организма [5].

Это породило теорию о том, что магний критически необходим для эмбрионального развития как растений, так и человека и животных, и что он, вероятно, нужен для обеспечения процесса размножения и дифференцировки клеток – теорию, которая, как мы знаем сегодня, оказалась верной [5].

Поль Делбет и его теория дефицита магния как первопричины для многих заболеваний

Знаменитый французский хирург и уролог Поль Делбет, который известен прежде всего своими усовершенствованиями техники многих хирургических и урологических вмешательств, был одним из первых, кто попытался применить на практике описанный Дж. Лебом и Дж. Мельтцером в начале XX в. «магнезиальный наркоз». Вскоре, столкнувшись с такими проявлениями острой токсичности магния, как остановка дыхания, тяжёлая гипотензия и коллаптоидное состояние, и даже остановка сердца, при тех дозах магния сульфата, которые требовались для вызывания им хирургической стадии наркоза в монотерапии, П. Делбет отказался от этой практики [5, 22].

Вместо этого П. Делбет стал применять внутривенное вливание магния сульфата в меньших дозах, как адьювант-

ный, дополнительный метод хирургической анестезии, в комбинации с применением эфира или хлороформа, или в качестве премедикации перед введением в наркоз. При этом он обратил внимание на то, что при применении магния сульфата в качестве премедикации перед эфирным наркозом значительно сокращалась стадия возбуждения, облегчалось засыпание (введение в наркоз), а при применении его перед наркозом хлороформом снижался риск сердечных аритмий, которые хлороформ давал очень часто. Кроме того, в обоих случаях магния сульфат усиливал анальгетическое и снотворное действие основного анестетика, а также расслабление мышц, и позволял снизить концентрацию паров анестетика в испарителе [5, 22].

Таким образом, эксперименты П. Делбета с премедикацией сульфатом магния перед эфирным или хлороформным наркозом являются одним из исторически первых, если не вообще первым, примером применения в анестезиологии принципа «потенцированного наркоза» [5, 22].

Заинтересовавшись этими эффектами магния сульфата при внутривенном его введении, П. Делбет стал целенаправленно искать и изучать всю литературу, связанную с магнием в медицине. В результате своих литературных изысканий П. Делбет обнаружил ранние отчёты Н. Гроу об успешном лечении «английской солью» экземы и судорог у коров, а также упоминания об эффекте минеральных солей из богатых магнием источников при нервных и психических заболеваниях у Парацельса, и у древнегреческих и древнеримских авторов [5, 23, 24].

На этой почве П. Делбет стал горячим сторонником «адвокатом» и пропагандистом терапии препаратами магния, как внутрь, так и парентерально. Не имея для того веских научных оснований, П. Делбет, тем не менее, выдвинул умозрительную гипотезу, в которой придавалось большое значение дефициту магния в развитии сердечно-сосудистых, психических, эндокринных и аутоиммунных заболеваний, аллергий и атопий, различных видов рака, скрытых иммунодефицитных состояний, а также в распространении эпидемий инфекционных заболеваний среди угрожаемых популяций (прежде всего – среди людей со скрытым иммунодефицитом на почве дефицита магния) [5, 23, 24].

Более того, П. Делбет даже связывал частоту суицидов в той или иной популяции с распространённостью в ней дефицита магния, с содержанием магния в местной воде и в традиционном рационе местных жителей. На этом основании П. Делбет видел препараты магния как своеобразную «панацею» едва ли не от всех упомянутых заболеваний, и широко рекомендовал приём препаратов магния для их предупреждения и лечения [5].

Некоторые из предположений П. Делбета о роли дефицита магния в этиологии и патогенезе ряда заболеваний впоследствии подтвердились современными исследованиями, другие были отвергнуты, как необоснованные. С другой же стороны, скептики магниевой терапии считали, что магний, безусловно, является важным и физиологически необходимым элементом, но пока его биологическая и физиологическая роль до конца не изучена и не понята, его применение в медицине должно быть ограничено случаями его явного клинического дефицита. Скептики также считали, что роль дефицита магния в этиологии и патогенезе различных заболеваний неясна, не установлена достоверно, или намеренно преувеличивается «адвокатами» и «энтузиастами» магниевой терапии,

а риски передозировки магния или интоксикации им, наоборот, ими систематически недооцениваются [5].

Сегодняшние научные данные позволяют отвергнуть обе эти крайние точки зрения – как чрезмерно энтузиастическую по отношению к магниевой терапии (в духе П. Делбета), так и необоснованно скептическую [5].

Виктор Гриньяр и Рихард Вильштеттер

В 1912 г. французский химик-органик Франц Август Виктор Гриньяр (1871–1935) был удостоен Нобелевской премии по химии за свои пионерские работы по описанию, классификации и изучению химических свойств и реакционной способности различных магниорганических соединений. В частности, химические соединения, названные в его честь «реактивами Гриньяра» – это магниорганические соединения с общей химической формулой $RMgX$, где R – алкильная или арильная группа, а X – атом галогена. Эти важные соединения – «реактивы Гриньяра» – ныне активно используются в качестве удобных промежуточных реагентов в целом ряде важных промышленных органических синтезов, в частности, в производстве силикона [5].

Немного позже, в 1915 г., немецкий химик-органик еврейского происхождения Рихард Мартин Вильштеттер (1872–1942) получил Нобелевскую премию по химии за свою расшифровку химического строения молекулы хлорофилла. Именно Р. Вильштеттер сумел доказать, что молекула хлорофилла состоит из системы порфириновых колец с ковалентно связанным атомом магния в центре этой системы, и с боковым фитоловым радикалом [5].

Оба этих важных научных открытия, связанных с магнием – как открытие В. Гриньяром «реакции Гриньяра» и в целом изучение магниорганических соединений, так и расшифровка Р. Вильштеттером химического строения молекулы хлорофилла и открытие роли магния в работе хлорофилла – послужили основанием для возникновения у учёных большого интереса к изучению роли магния в физиологии растений и почвенных микроорганизмов [5].

Кроме того, эти два открытия послужили также основанием для начала широкого научно обоснованного использования препаратов магния, таких, как измельчённый доломит или магнезит, в составе удобрений и фертилизаторов (подкормки) для повышения урожайности различных растений. Эмпирически же подобная подкормка сельскохозяйственных растений, так же, как и подкормка их золой сожжённых растений, тоже содержащей много калия и магния, практиковалась людьми издавна, едва ли не с самого начала оседлой жизни человечества и его сельскохозяйственной деятельности [5].

По аналогии с растениями и почвенными микроорганизмами, значительное внимание учёных начала XX в. эти открытия привлекли и к изучению возможной биологической роли магния в организмах человека и животных [5].

Жак Лерой и первое строгое доказательство жизненной необходимости магния для организма человека и животных

В 1926 г. французский врач и биохимик Жак Лерой заново «переоткрыл» установленный впервые Ж. Гаубе дю Герсом в 1875 г. факт критической необходимости достаточного поступления магния с пищей и водой для поддержания нормальной жизнедеятельности, размно-

жения, роста и развития экспериментальных животных, таких, как мыши, крысы, кролики и морские свинки [5, 25].

В отличие от экспериментов Ж. Гаубе дю Герса, эксперименты Ж. Лероя исключали из пищи и воды лабораторных животных только магний и строго контролировали достаточность поступления в их организм всех остальных питательных веществ (белков, жиров и углеводов), витаминов и химических элементов, необходимость которых для их нормальной жизнедеятельности, размножения, роста и развития была достоверно установлена другими учёными к моменту постановки Ж. Лероем своих опытов [5, 25].

Не для всех химических элементов и витаминов, которые ныне признаются необходимыми организму, их жизненная необходимость была известна и доказана к 1926 г. Например, до работ Ананда Прасада было неизвестно о важной биологической роли цинка. Однако Ж. Лерою случайно повезло в том отношении, что разработанная им диета для лабораторных животных не была дефицитной по тем витаминам и микроэлементам, о роли которых в жизнедеятельности, размножении, росте и развитии животных ещё не было известно в его время. Именно эта случайность позволила ему установить биологическую роль магния и его жизненную важность для организма лабораторных животных [5, 25].

Эта случайность также позволила Ж. Лерою доказать, что введение магния в рацион животных, дефицитный по магнию, способно устранить все наблюдаемые у лабораторных животных симптомы нарушения жизнедеятельности, то есть, что эти симптомы вызываются дефицитом именно магния. Такое доказательство было бы невозможным, будь диета Ж. Лероя дефицитна ещё по какому-то микроэлементу или витамину, о роли которого он не знал [5, 25].

Поэтому эксперименты Ж. Лероя признаются достаточно корректными с научной точки зрения по сей день. Именно с 1926 г., с открытия Ж. Лероя, принято отсчитывать момент установления факта жизненной необходимости магния для организма человека и животных, а также начало современной эпохи исследований биологической роли магния [5, 25].

Но ещё более важно то, что открытие Ж. Лероем жизненной необходимости магния для нормального функционирования организма животных, для их размножения, роста и развития, в отличие от более раннего открытия Ж. Гаубе дю Герсом этого же факта, легло на хорошо подготовленную исследованиями других учёных о физиологических и фармакологических эффектах парентерального введения больших доз магния, а также теориями П. Делбета о роли дефицита магния в развитии самых различных патологий почку, и привлекло значительное внимание учёных к дальнейшему изучению биологической роли магния [5, 25].

Установление основных признаков дефицита магния в 1930-х годах

В 1933 г. Крузе с соавторами повторили эксперимент Ж. Лероя и сумели показать, что дефицит магния в рационе крыс вызывает у них множественные неблагоприятные эффекты, в зависимости от степени дефицита варьирующиеся от нарушения роста и развития, замедления прибавки массы тела, ухудшения качества шерсти, до бесплодия, судорог и летального исхода [5, 25].

В серии статей, опубликованных в начале и середине 1930-х годов, две разные группы американских учёных – группа Э. В. Мак-Коллума и группа Д. М. Гринберга – независимо друг от друга подробно описали и охарактеризовали основные неблагоприятные биохимические и физиологические эффекты, которые вызывает дефицит магния в рационе разных видов грызунов. Таким образом, они установили не просто жизненную важность магния для организма животных, но необходимость ежедневного поступления, как минимум, определённого его количества (минимальных физиологических доз магния) для нормального протекания соответствующих биохимических и физиологических процессов [26, 27, 28].

Обе вышеупомянутые группы исследователей сумели убедительно доказать, что полное или частичное лишение экспериментальных животных поступления магния с пищей и водой имеет многочисленные неблагоприятные последствия для роста, физического и интеллектуального развития животных, для их общего состояния здоровья, для их продолжительности жизни, их фертильности (способности к размножению), для состояния их костей, зубов, кожных покровов и шерсти, нервно-мышечного аппарата, эндокринной системы, для их гормонального баланса, биохимических показателей крови и мочи, показателей работы системы кроветворения и иммунитета [26, 27, 28].

Этими же двумя группами учёных – группой Э. В. Мак-Коллума и группой Д. М. Гринберга – также была впервые убедительно показана специфическая обратимость всех этих биохимических и физиологических нарушений у экспериментальных животных после возобновления перорального поступления нормальных физиологических количеств магния в их организм с пищей и водой. Полученные этими исследователями данные заложили научную основу для применяемого по сей день диагностического теста на дефицит магния у человека и животных при помощи пробного лечения физиологическими заместительными дозами магния перорально (диагностика *ex juvantibus*). При этом, если вскоре после начала такого пробного лечения какие-то симптомы заболевания устраняются или ослабляются, то правомерно делать вывод о том, что эти симптомы были изначально связаны именно с дефицитом магния [26, 27, 28].

Полученные этими двумя группами исследователей в начале и середине 1930-х годов первые экспериментальные данные о роли дефицита магния в развитии тех или иных физиологических, биохимических, эндокринных и иммунологических нарушений у животных послужили основой для широкого клинического интереса к установлению той роли, которую играют нарушения обмена магния или его дефицит в этиологии и патогенезе самых разных заболеваний у человека и животных, в период между 1930-ми и 1960-ми годами [26, 27, 28].

Установление этиологической роли дефицита магния в развитии некоторых патологий человека и животных

В 1932 г. были опубликованы наблюдения датского учёного Б. Селема о роли дефицита магния, наряду с дефицитом кальция, в развитии тетании и спазмофилии у лактирующих коров, кобылиц и овец. Эти наблюдения не были исторически первыми, так как первым подобное явление отметил ещё английский фермер Н. Гроу, перво-

открыватель «Эпсомской соли». Однако на фоне накопления всё большего массива данных о биологической роли магния и о том, что его дефицит, среди прочего, проявляется также повышенной нервной возбудимостью, тетано-подобными симптомами (включая знаменитые симптомы Хвостека и Труссо, ранее считавшиеся патогномичными только для гипокальциемии), эпилептиформными судорогами и мышечными подёргиваниями, данное сообщение Б. Селема привлекло гораздо большее внимание учёных всего мира, чем в своё время открытие Н. Гроу [5, 29].

В том же 1932 г. американские учёные Э. Б. Флинк и В. С. Уокер, независимо друг от друга, впервые описали острые неврологические, психические и сердечно-сосудистые (сердечные аритмии, тахикардия, склонность к артериальной гипертензии или, реже, гипотензии) проявления дефицита магния у человека при алкоголизме, кокаиновой и опиоидной наркомании, при синдромах мальабсорбции, поносе или рвоте, а также при эндокринных и метаболических заболеваниях, в частности, при нарушениях функции паращитовидных желёз, коры надпочечников, щитовидной железы. Они также впервые продемонстрировали быструю обратимость этих нарушений у человека после внутривенного или внутримышечного введения препаратов магния [30, 31, 32].

С момента этого открытия Э. Б. Флинка и В. С. Уокера, то есть с 1932 г., препараты магния внутрь, внутривенно или внутримышечно стали широко использовать в лечении больных алкоголизмом, наркоманиями (в том числе при купировании алкогольного, кокаинового и опиоидного абстинентного синдромов, алкогольного делирия, других алкогольных психозов), а также в качестве заместительной терапии дефицита магния при синдромах мальабсорбции, поносе, рвоте, при различных эндокринных и метаболических заболеваниях, при тетании и спазмофилии [30, 31, 32].

Стоит особо отметить, что оба этих учёных – как Э. Б. Флинк, так и В. С. Уокер, в дальнейшем посвятили всю свою жизнь изучению биологических и фармакологических эффектов магния. Перу В. С. Уокера принадлежит одна из первых монографий, всецело посвящённых роли магния в человеческом организме и применению препаратов магния в лечении различных заболеваний – книга «Magnesium and Man», увидевшая свет в 1980 г. [32].

Изучение исторических данных показывает, что именно с 1932 г., то есть с момента начала широкого применения препаратов магния при острых алкогольных психозах и при алкогольном делирии, а также при поносе и рвоте, во всём мире значительно снизилась смертность от таких осложнений алкогольного делирия или острых синдромов мальабсорбции, как судороги, тяжёлая гипотензия, коллаптоидные состояния, сердечные аритмии [5, 32].

Изобретение атомной абсорбционной спектрофотометрии

В 1955 г. австралиец А. Уэлш показал, каким образом можно использовать атомную абсорбционную спектрофотометрию для быстрого, надёжного и очень точного количественного определения содержания магния в биологических жидкостях или образцах тканей. Это имело важное научное значение для всех последующих исследований роли магния в организме человека и животных [5, 33, 34].

Появление первых доказательств связи риска сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний с субклиническим дефицитом магния

В конце 1950-х годов, независимо друг от друга, японец Ж. А. Кобаяши (в 1957 г.) и американец Х. Шредер (в 1958 г.) сумели показать, что между общей жёсткостью питьевой воды (которая обусловлена в основном содержанием в ней кальция и магния) и риском сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований в том или ином регионе мира существует обратная корреляция [5, 35, 36].

В последующем интерес учёных сместился в область изучения менее острых, менее ярких и явных проявлений дефицита магния, в том числе изучения долгосрочных неблагоприятных последствий его хронического субклинического, бессимптомного дефицита. Пионерами в этой области были американец Майкл Селиг и француз Жан Дурлах, которые в 1960-х годах, независимо друг от друга, на основании изучения больших массивов эпидемиологических данных, сумели доказать, что среднее суточное потребление магния и кальция (особенно магния) с пищей и водой во многих регионах мира – в том числе в развитых, цивилизованных странах – на самом деле слегка недостаточно, или даже маргинально (находится буквально на грани явного дефицита), и не покрывает истинных потребностей организма в этих элементах. Они также впервые убедительно доказали, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований имеет обратную корреляцию со средним суточным потреблением магния и кальция с пищей и водой [5, 37].

Современный период

В 1971 г. состоялся Первый международный симпозиум по магнию. Это был представительный международный научный форум, посвящённый изучению роли дефицита магния или нарушений его обмена в этиологии и патогенезе различных заболеваний у человека и животных. То, какой интерес вызывает магний у учёных всего мира в этом контексте, видно из следующих цифр: уже в этом первом симпозиуме участвовало 350 специалистов из 52 стран. Результатом работы данного симпозиума стал толстый двухтомник его трудов, общим объёмом более 1500 страниц, с библиографией из суммарно более чем 25 000 ссылок, которые были проанализированы авторами статей, представленных в этом сборнике. Многие из представленных на том симпозиуме работ, касающихся роли дефицита магния или нарушений его обмена в этиологии и патогенезе различных заболеваний у человека и животных, не потеряли актуальности по сей день, несмотря на то, что с 1971 г. до наших дней прошло почти 50 лет [5, 38, 39].

Результатом работы Первого международного симпозиума по магнию стало также создание международного Общества по продвижению исследований магния (Society for the Development of Research on Magnesium, сокращённо SDRM), учреждение международных координирующих структур этого общества, а затем создание национальных Обществ по продвижению исследований магния в разных странах [5, 38, 39].

После появления Общества по продвижению исследований магния (SDRM), работа учёных из разных стран, занимающихся исследованиями биологической и этиопатогенетической роли магния, значительно ускорилась и

интенсифицировалась, за счёт широкой международной кооперации и упрощения обмена информацией. Это привело к взрывному росту количества публикаций, посвящённых изучению роли магния в этиологии и патогенезе тех или иных заболеваний, в протекании различных биохимических и физиологических процессов и т. д. Кроме того, само Общество по продвижению исследований магния (SDRM) также выступило публикатором целого ряда книг, посвящённых роли магния в биологии и медицине: как сборников трудов организованных этим обществом научных конференций и симпозиумов по магнию [5, 38, 39], так и отдельных монографий по магнию [5, 40, 41].

Кроме того, Международное Общество по продвижению исследований магния (SDRM) также либо само основало, либо помогло учёным из разных стран основать целый ряд журналов, посвящённых либо исключительно исследованиям магния, либо металломике и элементомике в целом, то есть изучению биологической роли самых разных металлов и вообще химических элементов, не только магния. Самым известным и уважаемым среди этих журналов является журнал *Magnesium Research*, официальный орган самого Международного Общества по продвижению исследований магния (SDRM) [5].

Существуют также авторитетные журналы национальных Обществ по исследованию магния или по элементомике. Например, в Японии есть Журнал японского общества исследований магния (*Journal of the Japanese Society for Magnesium Research*), в Румынии – Информационный бюллетень румынского общества исследований магния (*Buletin informativ al societatii romane de cercetare a magneziului*), а в Польше – Журнал элементологии (*Journal of Elementology*) [5].

Особого упоминания заслуживают несколько важнейших идей, зародившихся именно в современный период исследований биологической роли магния в организме человека и животных.

Первая идея состоит в том, что магний весьма важен для функционирования всех органов и систем организма, каждой его клетки в каждом органе или ткани. Он выполняет огромное количество различных биохимических и физиологических функций не только в организме в целом, но и в каждой отдельно взятой его клетке. Поэтому исследования, посвящённые изучению биологической роли магния в организмах человека и животных, а также изменениям гомеостаза магния в норме и при различных патологических состояниях, имеют важное значение для всех областей медицины, а не только для какой-либо одной или нескольких её областей [5].

Вторая важная идея состоит в том, что наиболее частые и типичные проявления симптомов первичного дефицита магния в популяции чаще всего являются следствиями длительного, хронического «маргинального» (пограничного, то есть лишь ненамного ниже нижней границы нормы), или даже «субклинического» (строго на нижней границе нормы, или ненамного выше её) дефицита потребления магния с пищей и водой. Экспериментально последствия длительного маргинального или субклинического дефицита магния у животных впервые изучил Оскар Геро (*Oscar Hero*) в 1972 г. [5, 42].

Благодаря постоянному накоплению данных, в последние десятилетия становятся всё более понятными и всё лучше документированными неблагоприятные последствия и клинические проявления хронического

«маргинального» или «субклинического» дефицита магния, особенно со стороны психики, нервно-мышечной, сердечно-сосудистой, иммунной и эндокринной систем. Так, в частности, ныне достоверно установлена роль хронического маргинального или субклинического дефицита магния как важного фактора риска развития целого ряда сердечно-сосудистых, онкологических, аутоиммунных, аллергических и ревматических заболеваний, а также депрессий и тревожных состояний, хронической бессонницы, сахарного диабета 2-го типа, ожирения, остеопороза. Описана также нормокальциемическая латентная тетания, как одно из проявлений хронического маргинального или субклинического дефицита магния. Кроме того, документирована связь хронического дефицита магния с пролапсом митрального клапана [5, 42, 43].

Третий важный факт, установленный современными исследованиями, состоит в том, что меры, направленные на коррекцию вторичного дефицита магния, развивающегося при тех или иных заболеваниях, часто оказываются неэффективными или недостаточно эффективными без устранения вызвавшей этот дефицит этиологической первопричины (то есть без эффективного этиотропного лечения самого заболевания) и/или без вмешательства в патогенетические механизмы, вызывающие развитие вторичного дефицита магния при данном заболевании. Однако этиотропное и/или патогенетическое лечение в настоящее время доступно и разработано далеко не для всех заболеваний, способных вызвать вторичный дефицит магния. И даже при тех заболеваниях, для которых этиотропное и/или патогенетическое лечение в настоящее время уже существует, оно далеко не всегда оказывается достаточно эффективным и достаточно безопасным у конкретного пациента. Иногда же такое лечение оказывается вообще неэффективным, или вообще невозможным у конкретного пациента, по тем или иным причинам [5, 42, 44].

В подобных случаях адьювантное симптоматическое применение препаратов магния для коррекции его вторичного дефицита, вызванного тем или иным заболеванием, является весьма оправданным, учитывая доказанную важную роль первичного дефицита магния в этиологии и патогенезе многих заболеваний, а также то, что вторичный дефицит магния может накладываться на проявления основного, первичного заболевания, усугублять или усиливать их, или способствовать их хронификации, порождая тем самым патофизиологический порочный круг [5, 42, 44].

Четвёртый важный факт, опять-таки установленный именно современными исследованиями, состоит в том, что фармакологические и токсические эффекты больших доз препаратов магния, в отличие от физиологических эффектов его микроэлементных доз, наблюдаются вне зависимости от исходного магниального статуса организма человека или животного. Эти эффекты препаратов магния могут наблюдаться как *in vitro* (в культуре клеток ткани, или на изолированном перфузируемом органе), так и *in situ* (непосредственно в месте введения препарата магния в организм), а также *in vivo* (в целостном живом организме) [40, 41, 42].

Установлено также и то, что как фармакологические, так и токсические эффекты больших доз или концентраций препаратов магния мы можем наблюдать только в тех случаях, когда поступление магния в клетку, ткань, орган или целостный организм настолько велико, что

превышает физиологические возможности клетки, органа или организма по поддержанию гомеостаза магния, по его утилизации (связыванию и обезвреживанию), или по ускоренному выведению его избытка, и тем самым по предотвращению «перегрузки магнием» или даже магниевой интоксикации [40, 41, 42].

Эти основополагающие различия между фармакологическими, токсическими и физиологическими (микроэлементными) дозами и эффектами препаратов магния привели современных исследователей к пониманию необходимости чётко различать две разновидности «нагрузочных тестов» с препаратами магния. Клиническая эффективность парентерального или ректального введения больших (фармакологических) доз препаратов магния в устранении тех или иных симптомов, традиционно связываемых с дефицитом магния (например, судорог, психомоторного возбуждения или артериальной гипертензии) не может и не должна использоваться в качестве диагностического теста на дефицит магния, или в качестве «доказательства» того, что эти симптомы связаны именно с дефицитом магния [40, 41, 42].

И наоборот, сегодня достоверно установлено, что физиологические (микроэлементные) дозы препаратов магния, принимаемые внутрь, в норме совершенно лишены фармакодинамических и токсических эффектов, свойственных большим (фармакологическим или токсическим) дозам препаратов магния, особенно при их парентеральном или ректальном введении. Физиологические (микроэлементные) дозы препаратов магния, принимаемые внутрь, не производят никаких заметных клинических эффектов или изменений в состоянии организма в том случае, когда исходный магниальный статус больного нормален (то есть, если у этого пациента исходно нет дефицита магния) [40, 41, 42].

Согласно современным воззрениям, именно коррекция (смягчение) или полное устранение каких-либо симптомов при пероральном приёме физиологических (микроэлементных) доз препаратов магния, и отсутствие коррекции этих же симптомов при пероральном приёме плацебо, является лучшим доказательством того, что эти симптомы были вызваны дефицитом магния [40, 41, 42].

Однако главным последствием этого введённого впервые в 1970-х годах разделения всех биологических свойств магния на физиологические, фармакологические и токсические, стало чёткое понимание необходимости разграничения двух принципиально разных способов применения препаратов магния в медицине, двух разновидностей терапии солями магния. А именно, следует различать заведомо нетоксичную заместительную пероральную терапию физиологическими, микроэлементными дозами препаратов магния при его дефиците, и терапию фармакологическими дозами препаратов магния, нередко – к тому же вводимыми парентерально или ректально, для того, чтобы «обойти» физиологические ограничения на всасывание магния в тонком кишечнике при приёме его внутрь [40, 41, 42].

Терапия фармакологическими дозами препаратов магния ныне с успехом применяется при целом ряде заболеваний и патологических состояний организма. Однако она, в отличие от пероральной терапии физиологическими, микроэлементными дозами препаратов магния, не лишена потенциального риска проявления побочных эффектов магния, и даже магниевой токсичности [40, 41, 42].

На сегодняшний день наиболее распространённая и популярная, и чаще всего применяемая, форма терапии препаратами магния в медицине – это пероральное применение физиологических, микроэлементных доз препаратов магния с заместительной целью, то есть для восполнения или коррекции имеющегося дефицита магния (в том числе – маргинального или субклинического). Эти физиологические, заместительные дозы препаратов магния, предназначенные для коррекции имеющегося дефицита магния, не должны вызывать никаких побочных эффектов или проявлений токсичности магния. Целью их применения является восстановление нормального гомеостаза магния в организме за счёт нормализации его поступления с пищей [40, 41, 42].

В то же время, для того, чтобы эффективно использовать фармакологические (а не физиологические) свойства магния для лечения тех или иных заболеваний, вне зависимости от исходного магниального статуса пациента, нам по определению необходимо суметь «обойти» или «изнасиловать» нормальные механизмы поддержания гомеостаза магния в организме, для того, чтобы вызвать лечебную (терапевтическую) перегрузку магнием, или даже магниевую интоксикацию лёгкой или умеренной степени (как это делается, например, при преэклампсии и эклампсии беременных) [40, 41, 42].

В целом, фармакологическое лечение большими дозами препаратов магния, принимаемыми внутрь (перорально) обычно рекомендуется в тех случаях, когда показания к такому лечению связаны с наличием какого-либо хронического заболевания, требующего длительной терапии. В то же время парентеральное (внутримышечное или внутривенное) или ректальное введение больших, фармакологических доз препаратов магния обычно резервируется для ситуаций более острых, требующих экстренной помощи [40, 41, 45].

В обоих случаях – как при парентеральном или ректальном введении больших, фармакологических доз препаратов магния, так и при пероральном приёме аналогичных доз, но особенно, конечно, в первом случае – потенциально возможно проявление симптомов острой или хронической гипермагниемии и токсичности магния. Между тем, на сегодняшний день существует немалое количество как «научных фриктов» в медицине, так и разнообразных «натуропатов» и других околomedцинских или псевдомедицинских шарлатанов и мошенников, которые продвигают лечение большими дозами препаратов магния (обычно принимаемыми перорально в виде БАДов) едва ли не как панацею от всех болезней. Это не только научно некорректно и этически неприемлемо, но и может быть опасным для жизни и здоровья пациентов [40, 41, 45].

Ещё одна важная идея современных исследований по биологической роли магния состоит в том, что нужно чётко отличать физиологическую супплементацию магнием путём дополнительного перорального приёма физиологических, микроэлементных доз препаратов магния, при которой по определению не может быть никаких токсических эффектов или побочных явлений (в противном случае следует признать применяемые дозы препаратов магния чрезмерными, супрафизиологическими), от фармакологических эффектов больших, лечебных доз препаратов магния, которые могут быть как полезными (лечебными), так и нежелательными (по-

бочными), и даже токсическими или опасными для жизни и здоровья пациентов [40, 41, 45].

Кроме того, современными исследователями также проведена чёткая грань между понятиями дефицита магния и деплеции магния. А именно, в случаях дефицита магния в организме важно отличать собственно дефицит магния, который развивается вследствие отрицательного баланса магния в организме (вследствие либо пониженного потребления магния с пищей и водой, либо повышенных потерь магния с мочой, калом, потом, с раневым или ожоговым отделяемым, или с рвотой, либо комбинации обоих этих факторов – пониженного потребления и повышенных потерь), от деплеции («истощения») внутриклеточных запасов магния, которая развивается вследствие нарушения или сбоя в работе механизмов, регулирующих и управляющих обменом магния в организме и поддерживающих магниевый гомеостаз [40, 41, 45].

Если в первом случае (истинный дефицит магния) для успешной коррекции дефицита магния в организме достаточно всего лишь увеличить поступление магния в организм с помощью дополнительного перорального или парентерального введения солей магния, либо сократить потери магния (с помощью купирования поноса или рвоты, перевязки ран или ожогов и т. п.), то во втором случае (деплеция, или «истощение» внутриклеточных запасов магния) для успешной коррекции дефицита магния необходима специфическая коррекция нарушенных механизмов гомеостаза магния (что не всегда возможно при современном уровне медицины) [40, 41, 45].

Современные исследования биологической роли магния в организме человека и животных сосредоточены в основном на выявлении и детальном анализе нейро-эндокринных, иммунных и метаболических факторов и механизмов, которые управляют и регулируют обмен магния либо нарушают его, на выявлении связей или корреляций этих факторов и механизмов с генетическими факторами, которые определяют варибельность и различия обмена магния у разных индивидуумов. Важным направлением современных исследований биологической роли магния в организме человека и животных является также изучение этиологических причин и патогенетических механизмов развития различных форм врождённой гипомagneмии [5, 40, 41].

«Нервно-психические» формы дефицита магния являются наиболее типичными, наиболее хорошо документированными и наиболее изученными экспериментальными и клиническими проявлениями первичного хронического дефицита магния. Это характерное сочетание тревожных (невротических), депрессивных, диссомнических, нервно-мышечных, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных и вегетативных симптомов, вызываемых дефицитом магния, для своей успешной коррекции обычно требует всего лишь перорального восполнения дефицита магния с помощью приёма его физиологических доз [43, 44].

При ряде нейродегенеративных заболеваний также обнаружена тесная корреляция развития этих заболеваний, или клинического проявления и утяжеления их симптомов с дефицитом внутриклеточного магния, а точнее — со специфической для каждого конкретного заболевания дизрегуляцией обмена магния и кальция, и с деплецией (истощением внутриклеточных запасов) магния. При этих заболеваниях простое восполнение

дефицита магния путём его дополнительного перорального, или даже парентерального введения, оказывается неэффективным. Наблюдающийся при этих заболеваниях дефицит, или, точнее, деплеция внутриклеточного магния, требует применения мер специфической коррекции причин, вызывающих этот дефицит или деплецию. Однако такие меры пока не разработаны [46].

Среди таких типичных нейродегенеративных заболеваний, при которых обнаруживаются внутриклеточный дефицит или, вернее, деплеция магния и дизрегуляция обмена магния и кальция, предположительно могущие играть роль в этиопатогенезе этих заболеваний, можно упомянуть, например, такие, как амиотрофический боковой склероз, болезнь Паркинсона, деменция Альцгеймера. Одна из теорий придаёт большое значение в этиологии и патогенезе указанных заболеваний сочетанию дефицита магния и кальция в пище и воде, с одновременным воздействием так называемых «медленных нейротоксинов», нарушающих обмен кальция и магния, причём как неорганических (например, ионов алюминия), так и органических (например, метилфенилтетрагидропиридина – МФТП, или нейротоксинов, содержащихся в семенах некоторых растений) [46].

Как в клинической практике, так и в экспериментах на животных, дизрегуляция обмена магния и кальция, снижение уровней магния и/или кальция в плазме крови, в ликворе и/или в тканях и клетках организма, а также повышенные потери магния и/или кальция с мочой и/или калом, либо снижение потребления магния и кальция с пищей и водой, ассоциируются с различными видами физиологического стресса, например, с психоэмоциональным или физическим перенапряжением, воспалением, инфекцией, с перегревом или переохлаждением организма, с физическими травмами и др. [48].

Важно отметить, что в подобных случаях дефицит внутриклеточного, ликворного и/или плазменного магния и кальция не только является одним из типичных последствий или проявлений (симптомов) испытываемого организмом физиологического стресса, но и сам по себе усугубляет или утяжеляет этот стресс, замедляет восстановление организма после перенесённого стресса, и может служить одной из причин неблагоприятного исхода заболевания [48].

Среди нарушений обмена магния и кальция особый интерес современных исследователей вызывают нарушения нормальных циркадианных паттернов колебаний уровней магния и кальция в плазме крови, в ликворе и в клетках различных тканей, включая ткань мозга, а также связь этих нарушений с общими нарушениями циркадных ритмов, в частности, с нарушениями секреции мелатонина, и связь этих нарушений с различными психическими и соматическими заболеваниями (в частности, с депрессивными и тревожными состояниями, с диссомническими нарушениями, с циркадно-зависимыми приступами головной боли, бронхиальной астмы или эпилепсии) [49, 50, 51].

На сегодняшний день достоверно установлено, что нарушения нормальных циркадианных паттернов колебаний уровня магния и кальция в плазме крови, в ликворе и в ткани мозга имеют тесную двустороннюю связь с нарушениями циркадных ритмов вообще, и с нарушениями секреции мелатонина в частности. Двусторонний характер этой связи означает, в частности, что дефицит магния

и/или кальция может вызывать нарушения циркадных ритмов, и циркадианных паттернов секреции мелатонина в частности. Однако верно и обратное: дефицит мелатонина или нарушения нормальных циркадианных паттернов его секреции могут вызывать дисрегуляцию или нарушения в обмене магния и кальция [49, 50, 51].

Описаны две основные формы циркадианных ритмов:

- 1) с гиперфункцией «биологических часов»;
- 2) с гипофункцией «биологических часов».

Для лечения этих двух симметричных типов нарушений циркадных ритмов предложены противоположные методы: светотерапия (фототерапия) при гиперфункции «биологических часов», и «терапия темнотой» (скототерапия) при гипофункции «биологических часов». Предложены и другие методы, в частности, дозированное применение экзогенного мелатонина в определённое время суток. Как выяснилось, важную роль в лечении нарушений циркадных ритмов играют также препараты магния и кальция, а вернее, их приём в строго определённое время суток [49, 50, 51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из проведённого нами обзора литературы, применение препаратов магния в медицине имеет давнюю историю, восходящую, возможно, ещё к доисторическим попыткам приёма человеком внутрь магниевых и кальциевых минералов и к попыткам использования неолитическими людьми природных магниевых-кальциевых щелочных материалов для повышения биодоступности алкалоидов некоторых психоактивных растений, таких, как табак, бетель, кока.

Документированная письменно история применения препаратов магния в медицине восходит ещё к древнеегипетским папирусам и вавилонским клинописным табличкам, а позднее – к Гиппократу II, Клавдию Галену и Сорану Эфесскому, и к применению ими лечебных минеральных вод из богатых магнием, литием и бромом источников на Крите и в Северной Италии. Однако серьёзно изучать применение препаратов магния в медицине стали только после открытия Неемией Гроу «Эпсомской соли» и её эффективности в лечении экземы и судорог у коров.

Ныне роль нарушений обмена магния активно изучается при таких разных заболеваниях, как сердечно-сосудистые, метаболические, нервно-мышечные, психические, эндокринные, иммунологические, ревматологические, заболевания кожи, почек, костей и суставов, зубов, желудочно-кишечного тракта и другие. Активно изучается также эпидемиология состояний дефицита магния, их связь с характером питания, циркадианная регуляция обмена магния и многие другие вопросы.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Sneader W. *Drug discovery: a history*. John Wiley & Sons; 2005. doi:10.1002/0470015535
2. Delva P. The role of magnesium as a metallotherapeutic drug. In: *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine*. New York: John Wiley and Sons; 2005, 51-64.
3. Emsley J. Magnesium. In: *Nature's building blocks: an A-Z guide to the elements*. Oxford University Press; 2011.

4. Greenwood NN, Earnshaw A. Chapter 5. Beryllium, Magnesium, Calcium, Strontium, Barium and Radium. In: *Chemistry of the Elements*. Elsevier; 2012, 107-138.

5. Durlach J. Overview of magnesium research: History and current trends. In: *New Perspectives in Magnesium Research. Nutrition and Health*. Edited by Yoshiki Nishizawa, Hirotooshi Morii, Jean Durlach. Springer-Verlag London Limited; 2007, 3-10.

6. Solecki RS. Shanidar IV a Neanderthal flower burial in Northern Iraq. *Science*, 1975; 190(4217): 880-881. doi: 10.1126/science.190.4217.880

7. Lietava J. Medicinal plants in a Middle Paleolithic grave Shanidar IV? *Journal of Ethnopharmacology*, 1992; 35(3): 263-266. doi: 10.1016/0378-8741(92)90023-K

8. Sommer JD. The Shanidar IV 'flower burial': a re-evaluation of Neanderthal burial ritual. *Cambridge Archaeological Journal*, 1999; 9(1): 127-129. doi: 10.1017/S0959774300015249

9. Gorman CF. Hoabinhian: a pebble-tool complex with early plant associations in Southeast Asia. *Science*, 1969; 163(3868): 671-673. doi: 10.1126/science.163.3868.671

10. Rudgley R. *The lost civilizations of the stone age*. Simon and Schuster; 2000.

11. Kline NS. *The history of lithium usage in psychiatry*. A Lecture in APA Meeting, Boston; 1968.

12. Ainsworth S. Epsom's deep bath. *Nurse Prescribing*, 2013; 11(6): 269.

13. Multhauf RP. A history of magnesia alba. *Annals of science*, 1976; 33(2): 197-200.

14. Davy H. Electro-chemical researches on the decomposition of the earths; with observations on the metals obtained from the alkaline earths, and on the amalgam procured from ammonia. *Abstracts of the Papers Printed in the Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. London: The Royal Society, 1808; 13(1): 313-314.

15. Martin RB. Bioinorganic chemistry of magnesium. In: Sigel H, Sigel A. (eds.) *Metal ions in biological systems: compendium on magnesium and its role in biology, nutrition, and physiology*. Vol. 26. New York, Marcel Dekker; 1990, 1-13.

16. Kirkland NT, Birbilis N. Introduction to Magnesium Biomaterials. In: *Magnesium Biomaterials*. Springer, Cham; 2014, 1-12.

17. Greville GD, Lehmann H. Magnesium-calcium antagonism in muscle. *Nature*, 1943; 152(3846): 81.

18. Dickens C. Magnesium. In: *Cambridge World History*. Cambridge University Press. 1990, 824.

19. Meltzer SJ, Auer J. Physiological and pharmacological studies of magnesium salts. – III. The narcotizing effect of magnesium salts upon nerve fibres. *American Journal of Physiology*. 1906; 16(2): 233-251. doi: 10.1152/ajplegacy.1906.16.2.233

20. Loeb J. The stimulating and inhibitory effects of magnesium and calcium upon the rhythmical contractions of a jellyfish (*Polyorchis*). *Journal of Biological Chemistry*. 1906; 1(6): 427-436.

21. Meltzer SJ, Auer J. The antagonistic action of calcium upon the inhibitory effect of magnesium. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 1908; 21(4): 400-419. doi: 10.1152/ajplegacy.1908.21.4.400

22. Delbet P. Vessie, uretre, prostate, verge, perines. In: Poirier P, Charpy A., et al. *Traite d'Anatomie Humaine*. Paris; 1901.

23. Delbet P. Halogen salts of magnesium, and cancer. *Presse Medicale*. 1928; 36: 1473-1477.

24. Delbet P. The reasons for magnesium deficiency. *Bull Acad Med*, 1929; 102: 4-10.
25. Vormann J. Magnesium: nutrition and metabolism. *Molecular aspects of medicine*, 2003; 24(1-3): 27-37.
26. Klein H, Orent ER, McCollum EV. The effects of magnesium deficiency on the teeth and their supporting structures in rats. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 1935; 112(2): 256-262.
27. Kruse HD, Orent ER, McCollum EV. Studies on magnesium deficiency in animals. 3. Chemical changes in the blood following magnesium deprivation. *Journal of Biological Chemistry*, 1933; 100: 603-643.
28. Schmidt CL, Greenberg DM. Occurrence, transport and regulation of calcium, magnesium and phosphorus in the animal organism. *Physiological Reviews*, 1935; 15(3): 297-434.
29. Sjollem B. Causes of grass tetany. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, 1932; 59: 57-351.
30. Martin HE, McCuskey JR, Tupikova N. Electrolyte disturbance in acute alcoholism: with particular reference to magnesium. *The American journal of clinical nutrition*, 1959; 7(2): 191-196. doi.org/10.1093/ajcn/7.2.191
31. Flink EB. Magnesium deficiency. Etiology and clinical spectrum. *Acta Medica Scandinavica*, 1981; 647 (Suppl): 125-137.
32. Wacker WE. *Magnesium and man*. Harvard University Press, 1980.
33. Allan JE. Atomic-absorption spectrophotometry with special reference to the determination of magnesium. *Analyst*, 1958; 83(989): 466-471.
34. Willis JB. Determination of magnesium in blood serum by atomic absorption spectroscopy. *Nature*, 1959; 184(4681): 186-187.
35. Kobayashi J. Geographic relationship between the chemical nature of river water and death-rate from apoplexy. *Ber Ohara Inst Landwirt Biol*, 1957; 11: 12-21.
36. Schroeder HA. Relation between mortality from cardiovascular disease and treated water supplies: variations in states and 163 largest municipalities of the United States. *Journal of the American Medical Association*, 1960; 172(17): 1902-1908.
37. Aikawa JK. *The role of Mg in biologic processes*. Springfield, IL: CC Thomas; 1963.
38. Durlach J. (ed.) *1er Symposium International sur le déficit magnésique en pathologie humaine. I. Volume des rapports*. Vittel: SGEMV; 1971.
39. Durlach J. (ed.) *1er Symposium International sur le déficit magnésique en pathologie humaine, II. Volume des communications et discussions*. Vittel: SGEMV; 1973.
40. Itokawa Y, Durlach J. *Magnesium in Health and Disease*. London: John Libbey; 1989.
41. Durlach J. *Magnesium in Clinical Practice*. 1st ed. London: John Libbey; 1988.
42. Rayssiguier Y, Mazur A, Durlach J. *Advances in Magnesium Research: Nutrition and Health*. London: John Libbey; 2001.
43. Durlach J, Bac P, Durlach V, Bara M, Guiet-Bara A. Neurotic, neuromuscular and autonomic nervous form of magnesium imbalance. *Magnes Res*, 1997; 10(2): 169-195.
44. Durlach J. Neurological manifestations of magnesium imbalance. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: North Holland; 1976, 545-579.
45. Escanero JF, Alda JO, Guerra M, Durlach J. *Magnesium Research: Physiology, Pathology and Pharmacology*. Prensas Universitarias de Zaragoza; 2003.
46. Durlach J, Bac P, Durlach V, Durlach A, Bara M, Guiet-Bara A. Are age-related neurodegenerative diseases linked with various types of magnesium depletion? *Magnes Res*, 1997; 10(4): 339-353.
47. Nechifor M, Porr PJ. *Magnesium: Involvements in Biology and Pharmacotherapy*. Cluj-Napoca: Casa Cartii de Stiinta; 2003.
48. Porr PJ, Nechifor M, Durlach J. (eds.) *Advances in Magnesium Research: New Data*. London: John Libbey; 2006.
49. Durlach J, Pagès N, Bac P, Bara M, Guiet-Bara A, Agrapart C. Chrono-pathological forms of magnesium depletion with hypofunction or with hyperfunction of the biological clock. *Magnes Res*, 2002; 15(3-4): 263-268.
50. Durlach J, Pagès N, Bac P, Bara M, Guiet-Bara A. Magnesium depletion with hypo- or hyper-function of the biological clock may be involved in chrono-pathological forms of asthma. *Magnes Res*, 2005; 18(1): 19-34.
51. Durlach J, Pagès N, Bac P, Bara M, Guiet-Bara A. Headache due to photosensitive magnesium depletion. *Magnes Res*. 2005; 18(2): 109-122.

Сведения об авторах

Беккер Роман Александрович – программист, инженер-математик, магистр в области компьютерных наук, исследователь лаборатории автономных роботов, факультет электроники и компьютерных наук, Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве, e-mail: rbekker1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>

Быков Юрий Витальевич – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог, врач психиатр-нарколог, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: yubykov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Шкурат Алексей Олегович – студент 6-го курса, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: shkurat.aleksei@yandex.ru

Воронина Анна Сергеевна – студентка 6-го курса, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: emily65@inbox.ru

Information about the authors

Roman A. Bekker – Programmer, Computer Engineer, Magister of Computer Science, Research Officer at the Laboratory of Autonomous Security Systems (Robotics), Faculty of Electrical and Computer Engineering, Ben-Gurion University of the Negev, e-mail: rbekker1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>

Yuriy V. Bykov – Cand. Sc. (Med.), Anesthesiologist, Psychiatrist, Narcologist, Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology, Intensive Care Medicine and Emergency Medicine of the Pediatric Faculty, Stavropol State Medical University, e-mail: yubykov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Alexey O. Shkurat – Student, Yaroslavl State Medical University, e-mail: shkurat.aleksei@yandex.ru

Anna S. Voronina – Student, Yaroslavl State Medical University, e-mail: emily65@inbox.ru

Статья получена: 19.05.2019. Статья принята: 29.05.2019. Статья опубликована: 26.06.2019.
Received: 19.05.2019. Accepted: 29.05.2019. Published: 26.06.2019.