



*Dear Russian colleagues,  
Dear Bioelementologists,*

*It is a great pleasure to send you the best wishes of the international scientific community at the occasion of your second conference to be held in the charming city of Orenburg, January 23-25, 2007*

*We are sure that the Russian and international searchers specialized in this field who will meet in the famous Orenburg State University will bring important contributions to the development and application of Trace Elements in the field of plant, animal and human physio-pathology and hope further significant advances concerning disease prevention and maintenance of human health with bioelements.*

*We therefore consider with great interest your contributions and wish you a very successful meeting*

*With our best regards*

*For the Federation of European Societies on Trace Elements  
and Minerals  
Prof. Dr Jean NÉVE  
President of FESTEEM  
Honorary Professor of the Orenburg State University*

---

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЛЕЙ МАГНИЯ ACUTE COMPARATIVE TOXICITY SCREENING OF ORGANIC MAGNESIUM SALTS

**А.А. Спасов, Л.И. Бугаева, И.Н. Иежица, М.С. Кравченко,  
С.А. Лебедева, А.А. Озеров  
A.A. Spasov, L.I. Bugaeva, I.N. Iezhitsa, M.S. Kravchenko,  
S.A. Lebedeva, A.A. Ozerov**

Кафедра фармакологии и НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета.  
Department of pharmacology and Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University.  
e-mail: farm@interdacom.ru

**РЕЗЮМЕ:** В работе было проведено сравнительное изучение острой токсичности органических солей магния при внутрибрюшинном введении и пероральном введении. В условиях внутрибрюшинного введения было установлено, что исследуемые соли магния являются умеренно токсичными соединениями. По величине  $LD_{50}$  в эксперименте на мышцах соли можно расположить в следующем порядке: Mg L-аспарагинат [ $\sigma$ 1468,58/ $\phi$ 1214,66 мг/кг] = Mg DL-пироглутамат [ $\sigma$ 1175,39/ $\phi$ 1262,97 мг/кг]  $\geq$  Mg цитрат [ $\sigma$ 1080,14/ $\phi$ 1115,30 мг/кг]  $\geq$  Mg DL-аспарагинат [ $\sigma$ 816,02/ $\phi$ 1192,98 мг/кг]  $\geq$  Mg лактат [ $\sigma$ 937,60/ $\phi$ 1003,58 мг/кг]  $\geq$  Mg сукцинат [ $\sigma$ 722,56/ $\phi$ 1082,44 мг/кг] = Mg тауринат [ $\sigma$ / $\phi$ 905,40 мг/кг]. При однократном пероральном введении величина  $LD_{50}$  для Mg L-аспарагината и Mg L-аспарагината в комбинации с витамином  $B_6$  была выше 1,5 г/кг, что позволяет в соответствии с общепринятой классификацией токсичности веществ по Санюцкому И.В., Улановой И.П. (1975) отнести их к классу малотоксичных и безопасных препаратов.

**ABSTRACT:** Acute comparative toxicity of organic magnesium salts after i.p. and p.o. administration was studied in mice. In our study investigated magnesium salts after i.p. injection were moderate-toxic agents. According to the  $LD_{50}$  value Mg salts may be ranged in the following order: Mg L-aspartate [ $\sigma$ 1468,58/ $\phi$ 1214,66 mg/kg] = Mg DL-pidolate [ $\sigma$ 1175,39/ $\phi$ 1262,97 mg/kg]  $\geq$  Mg citrate [ $\sigma$ 1080,14/ $\phi$ 1115,30 mg/kg]  $\geq$  Mg DL-aspartate [ $\sigma$ 816,02/ $\phi$ 1192,98 mg/kg]  $\geq$  Mg lactate [ $\sigma$ 937,60/ $\phi$ 1003,58 mg/kg]  $\geq$  Mg succinate [ $\sigma$ 722,56/ $\phi$ 1082,44 mg/kg] = Mg taurinate [both  $\sigma$  and  $\phi$ 905,40 mg/kg]. Mean  $LD_{50}$  values for Mg L-aspartate and Mg L-aspartate in combination with pyridoxine was higher than 1.5 g/kg therefore these compounds are considered to belong to class of safe and low-toxic substances according to generally accepted classification of the toxicity of substances by Sanotsky I.V. and Ulanova I.P. (1975).

При дефиците магния (Mg), который может быть вызван рядом патологических и функциональных

нарушений, соли магния (Mg DL-аспарагинат, Mg DL-пироглутамат, Mg лактат, Mg хлорид и др.) и препараты на их основе нашли широкое применение в медицинской практике [4]. Одной из целей фармакологического изучения лекарственных препаратов является оценка токсического влияния на организм и определение уровня его безопасности. К настоящему времени в литературе в основном присутствуют данные по острой токсичности неорганических солей магния. Так при внутрибрюшинном введении величина  $LD_{50}$  для Mg хлорида составила 775 мг/кг (в эксперименте на мышцах) [6]; для Mg гидроксида – 815 мг/кг (мышь) [8] и 2780 мг/кг (крысы) [8]. В исследованиях Lewis R.J. (1996) величина  $LD_{50}$  для Mg хлорида при пероральном введении составила 4,03 г/кг в эксперименте на мышцах [7] и 8,1 г/кг в эксперименте на крысах [10]; для Mg гидроксида – 8,5 г/кг (мышь) [8] и 8,5 г/кг (крысы) [8]; для Mg нитрата 5,44 г/кг (крысы) [9]. Сведения по острой токсичности органических солей магния в литературе практически отсутствуют. В немногочисленных исследованиях в эксперименте на мышцах показана острая токсичность Mg глутамата при внутрибрюшинном введении ( $LD_{50}$  = 1370 мг/кг) [8]; Mg никотината (1400 мг/кг) [8]. При пероральном введении величина  $LD_{50}$  для Mg L-аспарагината гидрохлорида тригидрата составила 6,9 г/кг [5]; для Mg глутамата 6,6 г/кг [8]; для Mg никотината – 9 г/кг [8]. Поэтому, **целью настоящей работы** явилось сравнительное изучение острой токсичности органических солей магния при внутрибрюшинном и пероральном введении.

### Методика исследования

Изучение острой токсичности солей магния проводилось в соответствии с требованиями и инструкциями Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития [2].

Эксперименты были проведены на 210 неимбредных мышцах-самцах и 105 мышцах-самок массой 22–24 г. При изучении острой токсичности растворы исследуемых солей (Mg L- и DL-аспарагинат, Mg DL-пироглутамат, Mg цитрат, Mg лактат, Mg сукцинат, Mg тауринат) вводили внутрибрюшинно мышам (самкам

и самцам). Острая токсичность Mg L-аспарагината и Mg L-аспарагинат в комбинации с витамином B6 изучалась на мышах-самцах при пероральном введении. После однократного введения веществ за животными проводилось наблюдение в течение 15 дней. При этом в первые сутки, в течение 5-6 часов, наблюдения велись непрерывно. В период наблюдения отмечали клинику отравления и количество летальных исходов. Впоследствии у подопытных мышей фиксировали отдаленную летальность, а также следили за эффектами реабилитации физического состояния, обращая внимание на поведение и пищевую активность.

При расчете  $LD_{50}$  использовали классический метод Литчфилда и Вилкоксона [1].

### Результаты исследований и их обсуждение

В ходе проведенных исследований острой токсичности солей магния была выявлена непродолжительная, длительностью в среднем 120 минут, клиника отравления. В указанный период времени у мышей фиксировались случаи летальных исходов. Характерными признаками отравления солями магния являлись ограничение подвижности, угнетение дыхания (изменение ритма и глубины), снижение болевой и тактильной чувствительности, развитие седации, вплоть до полной обездвиженности животных. Указанная симптоматика клиники отравления животных под действием исследуемых магниевых солей развивалась соответственно вводимым дозам – при внутрибрюшинном введении – в течение первых 5 минут (в дозе  $LD_{84-100}$ ) и 15 минут (в дозах близких к  $LD_{16}$ ); при пероральном введении – в течение первых 15 минут (в дозе  $LD_{84-100}$ ) и 30 минут при введении препаратов в дозах близких к  $LD_{16}$ . Гибели животных предшествовали явления каталепсии, глубокая седация, боковое положение с редкими тоническими судорогами.

У выживших животных проявление признаков отравления наблюдалось в среднем еще на протяжении 1,5-2-х часов, после чего отмечалась тенденция к восстановлению физической активности. На вторые сутки после эксперимента животные по показателям активности и всем видам чувствительности (тактильная, болевая) не отличались от интактной группы. Отдаленной гибели у мышей обнаружено не было. Результаты расчета  $LD_{50}$  отражены в таблице 1. По приведенным данным видно, что из всех изучаемых солей наименее токсичными оказались Mg L-аспарагинат (в эксперименте на самцах) и Mg DL-пироглютамат (в эксперименте на самцах). Существенных отличий по величине  $LD_{50}$  у исследуемых солей обнаружено не было. При этом, ори-

ентируясь на классификацию уровня токсичности веществ по И.В. Санозкому и И.П. Улановой (1975) все изучаемые соли магния можно отнести к разряду умеренно токсичных соединений [1].

При пероральном введении (таблица 2) менее токсичным оказался Mg L-аспарагинат. Однако существенных различий по величине  $LD_{50}$  между изучаемыми соединениями также обнаружено не было.

### Заключение

В условиях внутрибрюшинного введения исследуемые соли магния показали себя как относительно безопасные соединения. По величине  $LD_{50}$  соли можно расположить в следующем порядке: Mg L-аспарагинат = Mg DL-пироглютамат  $\geq$  Mg цитрат  $\geq$  Mg DL-аспарагинат  $\geq$  Mg лактат  $\geq$  Mg сукцинат = Mg тауринат.

При пероральном введении среди изучаемых солей менее токсичным оказался Mg L-аспарагинат. При этом, величина  $LD_{50}$  при однократном пероральном введении исследуемых солей была выше 1,5 г/кг (таблица 2), что позволяет в соответствии с общепринятой классификацией токсичности веществ [1] отнести их к классу малотоксичных и безопасных препаратов.

### Литература

1. Беленький Л.М. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта – Л., 1963.–152 с.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей ред. член. корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева.– 2 изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство

Таблица 1. Параметры острой токсичности ( $LD_{50}$ , мг/кг) некоторых органических солей магния при внутрибрюшинном введении в эксперименте на мышах

Изучаемый препарат	Самки	Самцы
Mg L-аспарагинат	1215,66 (1091,49 ÷ 1353,96)	1468,58 (1125,82 ÷ 1915,69)
Mg DL-аспарагинат	1192,98 (1069,33 ÷ 1330,93)	816,02 (598,10 ÷ 1113,33)
Mg тауринат	905,40 (787,75 ÷ 1040,62)	905,40 (787,75 ÷ 1040,62)
Mg DL-пироглютамат	1262,97 (1076,81 ÷ 1481,30)	1175,39 (1012,00 ÷ 1364,38)
Mg цитрат	1115,30 (862,20 ÷ 1272,76)	1080,14 (849,90 ÷ 1372,76)
Mg сукцинат	1082,44 (917,17 ÷ 1277,49)	722,56 (597,84 ÷ 873,30)
Mg лактат	1003,58 (524,28 ÷ 1684,20)	937,60 (506,34 ÷ 1736,19)

Таблица 2 - Параметры острой токсичности (г/кг) Mg L-аспарагината и Mg L-аспарагината в комбинациях с витамином B<sub>6</sub> при пероральном введении в эксперименте на мышах

Изучаемый препарат	ЛД <sub>16</sub>	ЛД <sub>50</sub>	ЛД <sub>84</sub>
Mg L-аспарагинат	7,64 (5,97 ÷ 9,77)	11,80 (9,23 ÷ 15,08)	18,22 (14,25 ÷ 23,90)
Mg L-аспарагинат в комбинации с витамином B <sub>6</sub>	7,27 (5,04 ÷ 10,47)	9,97 (6,92 ÷ 14,37)	13,68 (9,49 ÷ 19,7)
Mg L-аспарагинат гидрохлорид тригидрат	–	6,901	–

Примечание: 1 – Classen H.G. Magnesium-L-aspartat Hydrochlorid: Experimentelle und klinische studienresultate // Journal für Mineralstoffwechsel. – 2002. Vol. 9, №2. – P.28-34.

- Медицина», 2005. – 832 с.
3. Санюцкий И.В. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений / Санюцкий И.В., Уланова И.П. –М.: Медицина, 1975. – С. 54-60.
  4. Спасов А.А. Магний в медицинской практике — Волгоград, 2000. – 268 с.
  5. Classen H.G. Magnesium-L-aspartat Hydrochlorid: Experimentelle und klinische studienresultate // Journal für Mineralstoffwechsel. – 2002. – Vol. 9, №2. – P. 28-34.
  6. Experimental study of some pharmacodynamic properties of magnesium 2-pyrrolidone-5-carboxylate / P. Binet, M. Miosque, C. Pechery, M. Roux et al. // Thérapie. – 1976. – Vol. 31, № 4. – P. 471-481. [French].
  7. Lewis R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials // New York, NY: Van Nostrand Reinhold. – 1996. – Vol. 1-3. – P. 2078.
  8. National Institutes of Health, Department of Health & Human Services U.S. National Library of Medicine. ChemIDplus Advanced. / <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>
  9. Přípravku L.A. Sbornik Vysledku Toxikologickeho Vysetreni / Přípravku L.A., Marhold J.V. // Institut Pro Vychovu Vedoucien Pracovniku Chemickeho Prumyclu Praha, Czechoslovakia. – 1972. – Vol. 1. – P. 9. [Czech].
  10. Range-finding toxicity data: List VII. / H.F. Jr. Smyth, C.P. Carpenter, C.S. Weil, U.C. Pozzani et al. // Am. Ind. Hyg. Assoc. J. – 1969. – Vol. 30, № 5. – P. 470-476.