

Особенность молекулярно-биологических механизмов антацида Антарейт: множественность лечебных эффектов

О.А.Громова^{✉1}, И.Ю.Торшин¹, В.А.Максимов²

¹ФГБУ «Федеральный исследовательский центр "Информатика и управление"» РАН. 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 40;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

[✉]unesco.gromova@gmail.com

Препарат Антарейт – комбинация магалдрата (антацида нового поколения) с симетиконом (противопенным компонентом для уменьшения метеоризма). Антацидный эффект магалдрата развивается быстро (1–2 мин) и сохраняется на протяжении длительного времени (до 3 ч). Магалдрат – антацид мультитаргетного воздействия, проявляющий адсорбирующее, обволакивающее, а также выраженное цитопротективное действие на слизистую оболочку желудка. При растворении магалдрата в соляной кислоте кристаллическая структура этого вещества обуславливает формирование плотноупакованных частиц гексаакваалюминия. Данные частицы обволакивают область изъязвления, причем размер их (2 мкм) таков, что облегчает миграцию эпителиоцитов и фибробластов в процессе репарации стенки желудка. В результате модулируется метаболизм простагландинов, повышаются уровни вазодилататора оксида азота, улучшается микроциркуляция тканей, также проявляются антигистаминные эффекты – важные составляющие мультитаргетного действия магалдрата.

Ключевые слова: антациды, G-белки, магалдрат, Антарейт, фармакокинетика, фармакодинамика, интеллектуальный анализ данных.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Максимов В.А. Особенность молекулярно-биологических механизмов антацида Антарейт: множественность лечебных эффектов. Consilium Medicum. 2018; 20 (8): 80–84. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.8.80-84

Review

Characteristic property of molecular and biological mechanisms of Antareit antacid: multiplicity of therapeutic effects

O.A.Gromova^{✉1}, I.Yu.Torshin¹, V.A.Maksimov²

¹Federal Research Centre "Information and Management" of the Russian Academy of Sciences. 119333, Russian Federation, Moscow, ul. Vavilova, d. 40;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaya, d. 2/1

[✉]unesco.gromova@gmail.com

Abstract

Antareit is a combination of magaldrate (new generation antacid) with simeticone (anti-foaming agent used to reduce bloating). Magaldrate anti-acid effect develops quickly (in 1–2 minutes) and preserves for a long time (up to 3 hours). Magaldrate is a multitarget antacid that has adsorbing, enveloping and significant cytoprotective effect on gastric mucosa. When magaldrate dissolves in hydrochloric acid its crystal structure provides forming of tightly-packed hexaaquaaluminum particles. These particles envelop the ulceration area and their size (2 μm) enables epithelial cells and fibroblasts migration in gastric wall reparation process. As a result prostaglandin metabolism is modulated, nitrogen oxide vasodilator level increases, tissue microcirculation improves and antihistamine effects manifest. These processes are important components of multitarget magaldrate effect.

Key words: antacids, G-proteins, magaldrate, Antareit, pharmacokinetics, pharmacodynamics, data mining.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Maksimov V.A. Characteristic property of molecular and biological mechanisms of Antareit antacid: multiplicity of therapeutic effects. Consilium Medicum. 2018; 20 (8): 80–84. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.8.80-84

Введение

Антациды – лекарственные средства, нейтрализующие избыточную соляную кислоту (HCl) в желудке. По скорости действия их подразделяют на препараты *короткого действия* (5–30 мин) на основе гидрокарбоната/карбоната натрия, магния и кальция и более *длительного действия* (до 2–3 ч) алюминий-магниево-антациды.

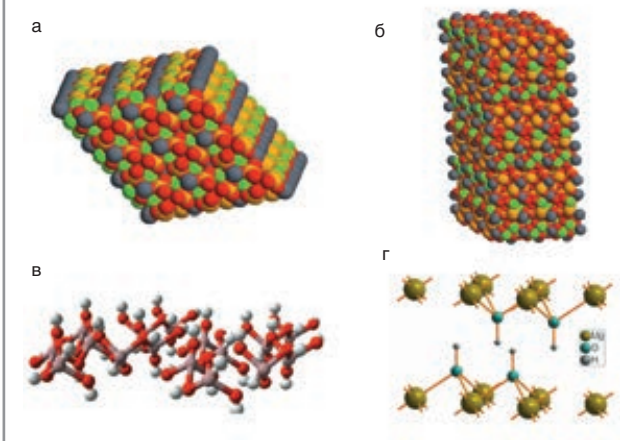
Обычно основным механизмом действия антацидных препаратов считается просто нейтрализация избытка HCl желудка. Однако имеющиеся данные фундаментальных и клинических исследований указывают на гораздо более широкий спектр биологического действия некоторых антацидов. Так, алюминий-магниево-антациды могут связывать и нейтрализовать желчные кислоты, стимулировать продукцию муцина, оказывая обволакивающее действие, что повышает сохранность слизистой оболочки желудка и даже стимулировать ее восстановление. Тем не менее далеко не все антациды обладают репаративными способностями. Поэтому выбор врачом того или иного ан-

тацида должен быть основан на рассмотрении всего спектра фармакологического действия.

Новый препарат Антарейт является единственным комбинированным средством, основанным на синергидной комбинации антацидного вещества – магалдрата и хорошо известного антивспенивателя – симетикона. Показан при симптомах, связанных с повышенной кислотностью желудочного сока и рефлюкс-эзофагитом (изжога, отрыжка «кислым вкусом», нерегулярные боли в области желудка, чувство переполнения или тяжести в эпигастриальной области), метеоризме и диспепсии (вызванной нарушениями в диете, приемом некоторых лекарственных средств, злоупотреблением алкоголем, никотином или кофе).

Фармакологические свойства магалдрата принципиально отличаются от других антацидов. Магалдрат – алюминий-магния гидроксид сульфат с формулой $\text{Al}_5\text{Mg}_{10}(\text{OH})_{31}(\text{SO}_4)_2$ – развивает антацидный эффект в считанные минуты (1–2 мин), поддерживает значение внутрижелудочного pH в диапазоне 3–5 достаточно продолжи-

Рис. 1. Кристаллическая структура магалдрата: а – вид сверху фрагмента кристалла (вдоль оси «z»); б – вид сбоку (вид вдоль оси «а»); в – для сравнения приведены структуры цепей гидроксида алюминия; г – гидроксида магния, не образующие кристаллическую структуру.



тельное время (до 3 ч). К тому же магалдрат снижает секрецию стенки желудка, уровень перекисного окисления липидов [1], адсорбирует желчные кислоты, адсорбирует и инактивирует гормон пепсин [2], модулирует синтез простагландина E_2 ($ПГЕ_2$), проявляет холинергическое действие и антигистаминные эффекты, снижает количество антральных G-клеток [3], участвующих в секреции HCl. Интересно также подчеркнуть, что после нейтрализации HCl желудка гастропротекторное действие магалдрата не ослабляется, а, наоборот, усиливается [4].

Особенности структуры и фармакологические эффекты магалдрата

Состав антацидов на основе гидроксидов алюминия/магния значительно варьирует, даже в пределах одного и того же антацидного препарата [5]. Например, альмагат и альмагит, которые считаются оригинальными фармакологическими веществами, представляют собой в действительности смеси из гидроталькита, гидроксикарбоната магния и/или карбоната магния и аморфного гидроксида алюминия. Из исследованных в работе [5] действующих начал различных антацидов только образцы магалдрата содержали высокую долю основного вещества – кристаллическая фаза $Al_3Mg_{10}(OH)_{31}(SO_4)_2$ – и незначительное количество аморфного гидроксида алюминия.

По сравнению с магалдратом гидроксиды алюминия/магния проявляют большую токсичность, ассоциированную с поступлением избытка алюминия. Пациенты, которым предстояла операция на головном мозге, за 10 дней до нее получали антацид на основе гидроксидов алюминия/магния или магалдрат. Анализ хирургически удаленной ткани головного мозга выявил более высокие уровни алюминия у пациентов, получавших аморфные гидроксиды алюминия/магния, по сравнению с больными, использовавшими магалдрат [6]. Это может быть связано с тем, что данное вещество с упорядоченной кристаллической структурой (рис. 1), которая более устойчива к действию HCl желудочного сока, чем аморфные гидроксиды алюминия/магния, не образующие кристаллической структуры.

Кристаллическая решетка магалдрата растворяется медленно и обеспечивает стабильно низкое высвобождение ионов гексаакваалюминия и магния, осаждающихся на поверхности слизистой оболочки. Исследование с использованием ядерного магнитного резонанса продемонстрировало, что смеси $Al(OH)_3/Mg(OH)_2$ показывают резкий всплеск концентраций иона гексаакваалюминия при добавлении кислоты с его последующей медленной элимина-

цией из раствора. Магалдрат, наоборот, демонстрирует устойчивое увеличение катиона гексаакваалюминия при добавлении кислоты [7].

Исследования светорассеяния, которые позволяют измерить распределение размеров частиц в растворах, показали, что частицы магалдрата и смесей гидроксидов алюминия/магния действительно ведут себя по-разному при растворении в HCl. Попадая в насыщенный HCl желудочный сок, кристаллические частицы магалдрата быстро начинают уменьшаться в размере, причем чем концентрация HCl выше, тем данный процесс течет быстрее. При этом происходит нейтрализация всего гидроксида магния из кристаллических частиц магалдрата, и кислотность по pH снижается. Затем по достижении pH 3,5–4,5 размер частиц в желудочном соке несколько увеличивается, достигая диаметра 2 мкм, и остается стабильным [7].

И, наоборот, в случае растворения аморфных смесей $Al(OH)_3/Mg(OH)_2$ в HCl образуются частицы, состоящие из ядра гидроксида магния, окруженного оболочкой из гидроксида алюминия. Они демонстрируют медленную эрозию гидроксида алюминия с последующим полным распадом частиц и диссипацией ионов магния и алюминия в образующемся растворе, что может стать условием для формирования алюмотоксикоза [7].

Влияние иона гексаакваалюминия на ранозаживление и гастропротекцию через модуляцию метаболизма простагландинов

Имеющиеся данные позволяют утверждать, что эффекты ионов алюминия на метаболизм простагландинов и синтез оксида азота (NO) обусловлены именно активацией Gq-белка *Gaq/11* [8, 9]. Показано, что активация G-белков (посредством их специфического эндогенного активатора, молекулы ГТФ-γ-S) действительно повышает синтез и секрецию $ПГЕ_2$ [10, 11]. Поскольку в обеспечении воздействия ионов алюминия на уровни $ПГЕ_2$ важную роль играет активность протеинкиназы C [12], то это указывает на их активацию именно Gq-, а не Gs-белков, которые активируют аденилатциклазы.

Влияние ионов гексаакваалюминия из магалдрата на метаболизм простагландинов подтверждается результатами биохимических и экспериментальных исследований. Магалдрат значительно стимулировал выделение $ПГЕ_2$ в изолированных желудочных клетках in vitro. Во второй части исследования антацид наносили на слизистую желудка во время гастроскопии, а через 5 и 10 мин проводили биопсию того же участка. Биопсия слизистой оболочки желудка подтвердила достоверно более высокую секрецию $ПГЕ_2$ [13]. Концентрация $ПГЕ_2$ значительно увеличивается уже при низких дозах алюминия, что способствует заживлению язв желудка [14].

Влияние алюминия на метаболизм NO

Магалдрат предотвращает образование желудочных поражений, вызванных этанолом, аспирином или иммобилизационным стрессом. В эксперименте было показано, что гастропротекторные эффекты, аналогичные действию алюмомагниевого антацидов, обусловлены не только воздействием $ПГЕ_2$, подъемом секреции слизи в ответ на повреждающие факторы [15], но также и воздействием эндогенного вазодилатора NO. Стимулируемая алюминием NO-зависимая вазодилатация увеличивает микроциркуляцию крови в слизистой оболочке желудка, что повышает обеспеченность тканей желудка кислородом и нутриентами и способствует гастропротекции. И наоборот, применение селективного ингибитора NO-синтазы блокировало гастропротекторные и гиперемические эффекты алюмосодержащих антацидов [16].

Таким молекулярным механизмом является модуляция ионами Al^{3+} активности белков внутриклеточной передачи

сигнала (прежде всего активация сигнальных G-белков). Хорошо известно, что блокада активности G-белков приводит к выраженным нарушениям синтеза и секреции NO [17].

Скорость миграции клеток и особенности фармакокинетики магалдрата, способствующие ускорению заживления эрозии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта

Процесс заживления повреждений как на коже, так и на слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) включает 2 важные стадии:

- 1) воспаление и удаление бактериальных загрязнений;
- 2) деление и миграцию клеток, восстанавливающих структуру ткани.

Эти фазы характеризуются различными типами клеток, которые передвигаются в области повреждения ткани. Сначала осуществляется инфильтрация разных воспалительных клеток (нейтрофилы, макрофаги и др.) через стенки капилляров с последующей миграцией клеток иммунной системы в область раны, где они уничтожают болезнетворные микроорганизмы. Затем происходит интенсификация деления фибробластов и клеток эндотелия, осуществляется их миграция к очагу повреждения для грануляции и реэпителизации области повреждения.

Обеспечение адекватной скорости миграции клеток в область повреждения имеет принципиальное значение для восстановления тканей, ведь скорость миграции клеток на место раны должна быть достаточно быстрой, чтобы избежать скарификации и низкого качества излечиваемой ткани. Принимая во внимание агрессивность среды ЖКТ (избыточный выброс HCl, желчных кислот, инфекции *Helicobacter pylori* и пр.), достаточная скорость миграции клеток для заживления эрозивных повреждений желудка и кишечника особенно важна.

Отметим, что адгезия кератиноцитов, фибробластов и других типов клеток, участвующих в заживлении ран, сильно зависит от степени «зернистости» субстрата, к которому адгезируются клетки. Например, исследования адгезии кератиноцитов и фибробластов к наноперфорированной поверхности из оксида алюминия показали, что размер пор существенно влияет на скорость миграции клеток [18].

Таким образом, для ранозаживления важны не только оптимальные концентрации иона алюминия, но и оптимальная «зернистость» субстрата, по которому передвигаются клетки (в соответствии с результатами цитированного выше исследования размер «зерен» должен быть не менее чем 500 нм). Рассматриваемые далее особенности фармакокинетики магалдрата указывают на его уникальность и с точки зрения оптимальных концентраций алюминия, и с точки зрения «зернистости» формируемого субстрата.

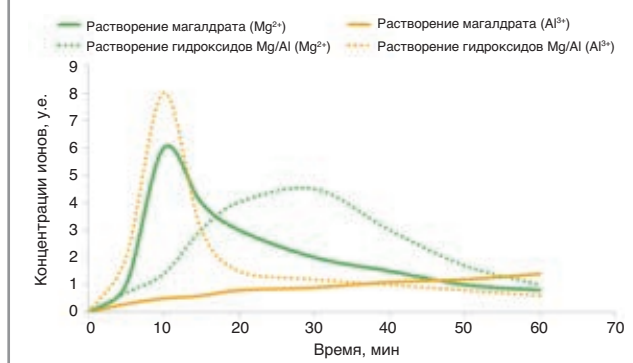
В отличие от многих других алюмомагниевого антацидов, содержащих смеси аморфных гидроксидов алюминия и магния, магалдрат – вещество с точно известным составом, отраженным в формуле $\text{Al}_5\text{Mg}_{10}(\text{OH})_{31}(\text{SO}_4)_2$, которое формирует упорядоченную кристаллическую структуру [4].

Из полученных в работе [19] результатов анализа динамики светорассеяния при растворении магалдрата и гидроксидов алюминия/магния в HCl желудка следуют несколько важных выводов, качественно описывающих фармакокинетику магалдрата.

Во-первых, при растворении кристаллов магалдрата происходит *быстрый переход в раствор ионов магния*, чему соответствует выраженный пик концентрации магния (рис. 2). Ионы магния способствуют заживлению эрозий слизистой оболочки желудка [20].

Во-вторых, образующиеся при растворении кристаллов магалдрата частицы содержат структурированный, плотно упакованный гидроксид алюминия, поскольку, в соответствии с данными работы L.Guterman и соавт. [19], эти ча-

Рис. 2. Качественные особенности фармакокинетики растворения магалдрата и гидроксидов алюминия/магния в HCl (по результатам анализа светорассеяния).



стицы характеризуются стабильным размером. Поэтому секреция алюминия из этих частиц происходит постепенно и достаточно медленно (см. рис. 2), что обеспечивает поддержание нетоксических концентраций ионов алюминия и предупреждает возникновение алюмотоксикоза.

В-третьих, растворение смесей аморфных $\text{Al}(\text{OH})_3/\text{Mg}(\text{OH})_2$ приводит к формированию более выраженного пика концентрации ионов алюминия (см. рис. 2), так как в отличие от магалдрата при поступлении смесей $\text{Al}(\text{OH})_3/\text{Mg}(\text{OH})_2$ первым начинает быстро рассеиваться (диссипировать) именно алюминий (Al^{3+}). Магалдрат, наоборот, демонстрирует устойчивое плавное увеличение концентрации ионов гексаакваалюминия при добавлении HCl [7, 19], что характеризует его как препарат с благоприятным профилем безопасности, без резкого всплеска концентраций иона алюминия.

В-четвертых, как было отмечено ранее, средний размер стабильных частиц гидроксида алюминия, образуемых при растворении мелкокристаллического магалдрата, составляет $2 \pm 0,5$ мкм, где 0,5 мкм – стандартное отклонение. Это означает, что 50% образующихся частиц менее чем 2 мкм в диаметре, т.е. сравнимы с размером нанопор, обеспечивающих наилучшие условия для миграции клеток (0,5–2 мкм, см. ранее). Кроме того, на поверхности стабильных частиц гидроксида алюминия может происходить эффективная адсорбция факторов свертывания крови II, VII, IX и X [21], что будет способствовать остановке внутрижелудочных кровотечений. Все эти особенности фармакокинетики магалдрата обеспечивают быстрое начало антацидного эффекта, высокий репаративный потенциал и высокую безопасность применения препарата.

Биологические роли магния и заживление эрозивных повреждений слизистой оболочки желудка

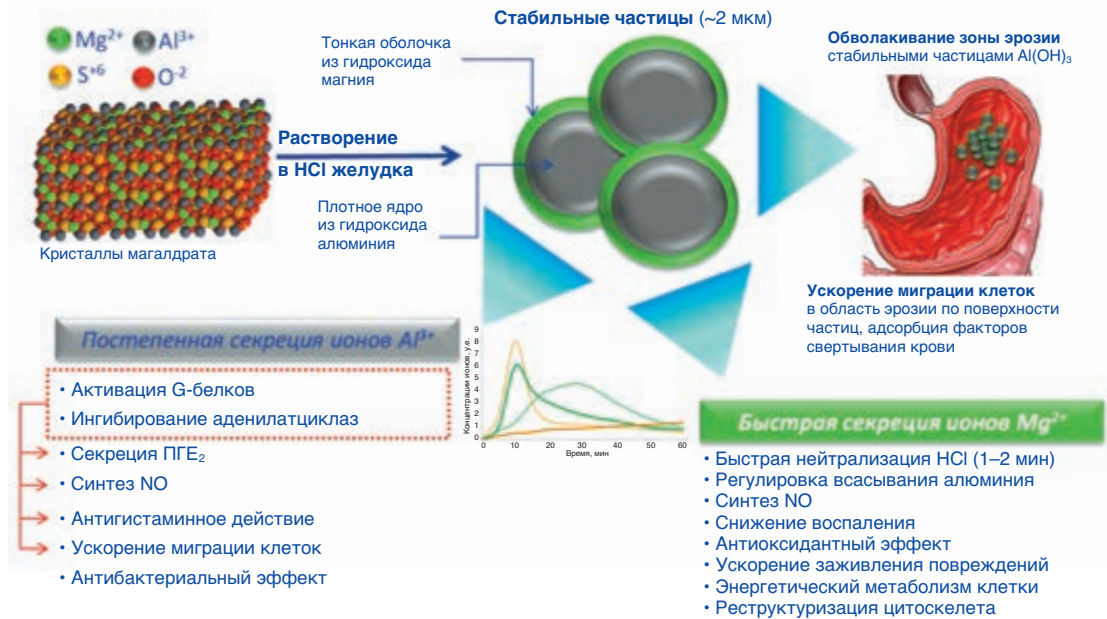
Магалдрат относится к алюмомагниевого антацидам. Помимо воздействия ионов гексаакваалюминия на заживление ран магалдрат также является донором ионов магния, важных для заживления эрозивных повреждений слизистой ЖКТ [22–24].

В эксперименте ионы магния проявляют противоязвенные свойства против индуцированных индометацином язв желудка. На фоне применения магния отмечалось значительное снижение балла язвы ($9,4 \pm 0,8$) по сравнению с контролем ($20,8 \pm 0,9$). При этом возрастало число слизистых клеток ($264,6 \pm 8,3$) по сравнению с контролем ($170,0 \pm 17,7$) [25].

Заключение

Несмотря на широкий спектр лекарственных средств, относящихся к антацидам, выбор наиболее эффективного и безопасного препарата по-прежнему актуален. В этом

Рис. 3. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики магалдрата.



Классификация антацидов по фармакологическим свойствам

Антацид	Всасывающийся	Скорость антацидного эффекта (по результатам сравнительного анализа данных)	Продолжительность действия	Регенераторные эффекты	Нежелательные эффекты
Натрия гидрокарбонат (пищевая сода) в составе препарата Гевискон двойное действие	++++	++++	+	-	Газы в желудке, растяжение желудка, отрыжка, гиперсекреция HCl, алкалоз, боли в животе, гипертонический криз, тревожность
Кальция карбонат (в составе препаратов Ренни, Гевискон двойное действие, Рамни)	++++	+++	+	-	Газы в желудке, отрыжка, гиперсекреция HCl
Магния карбонат (в составе препаратов Ренни, Рамни)	++++	+++	+	+	Газы в желудке, отрыжка, гиперсекреция HCl, диарея
Альгинат натрия в составе препарата Гевискон	-	-	*	-	Аллергические реакции
Магния гидроксид (в составе препаратов Маалокс, Алмагель, Гастал, Гастрацид, Аджифлюкс)	+++	+++	+++	+	Диарея, диспепсия
Алюминия гидроксид (в составе препаратов Маалокс, Алмагель, Гастрацид, Аджифлюкс)	+++	+++	+++	+	Гипофосфатемия, алумотоксикоз, нефрокальциноз
Гидроталцит (в составе препаратов Гастал, Рутацид)	++	++++	+++	+	Запор/диарея
Фосфат алюминия (в составе препарата Фосфалюгель)	++	+++	+++	+	Запор
Магалдрат (в составе препарата Антарейт)	++	++++	++++	++++	Запор/диарея, аллергические реакции, тошнота

Примечание. Количественная оценка эффекта обозначена числом знаков «+» или знаком «-» (отсутствие). Например, «++++» соответствует сильному всасыванию, «+» – слабому, а «-» – отсутствию всасывания. *образует защитный барьер на поверхности содержимого желудка.

вопросе врач должен опираться не только на скорость наступления антацидного эффекта, но и на такие характеристики антацидов, как продолжительность поддержания оптимального pH 3–5 в желудке, наличие у препарата дополнительных цитопротективных и регенераторных возможностей (см. таблицу). Желательно, чтобы антацидный препарат не только устранял избыток HCl, но и не вмешивался в минеральный обмен (образовывал невсасываю-

щиеся соединения магния, алюминия), также не вызывал повышенного газообразования и в целом обладал благоприятным профилем безопасности.

Точный состав и кристаллическая структура магалдрата обуславливают существование четкого механизма фармакологического действия. Растворение препарата в HCl желудка приводит к образованию стабильных, плотноупакованных частиц гексаакваалюминия (рис. 3).

Параллельно происходит переход в раствор значительного количества ионов магния, который является важным синергистом алюминия в заживлении ран. Эти частицы, во-первых, адсорбируются на поверхности язвенного повреждения (так как магалдрат обладает обволакивающим эффектом) и, во-вторых, будучи оптимального размера, способствуют более быстрой миграции фибробластов и других видов клеток в зону эрозивного повреждения желудочной стенки.

Кроме того, магалдрат отличается наиболее благоприятным профилем антацидного действия. С одной стороны, он быстро облегчает гиперацидное состояние пациента (в течение 1–2 мин) и способствует длительному (до 3 ч) поддержанию комфортного диапазона pH (3–5). С другой стороны, магалдрат не вызывает алюмотоксикоза, диспепсии и газообразования в желудке. Кроме того, препарат проявляет комплексные регенераторные эффекты: увеличивает секрецию слизи в ответ на повреждающие факторы, облегчает миграцию эпителиоцитов и фибробластов при заживлении эрозий слизистой, модулирует метаболизм простагландинов, повышает уровни вазодилатора NO, улучшает микроциркуляцию тканей, а также проявляет антигистаминные эффекты.

Таким образом, препарат Антарейт, который представляет собой комбинацию антацида нового поколения – магалдрата и противоположного агента симетикона, в наибольшей степени отвечает требованиям, предъявляемым к современному антациду, и может занять достойное место в практике врача.

Работа выполнена при участии гранта РФФИ 15-07-04050.

Литература/References

- Patel AV, Santani DD, Goyal RK. Antiulcer activity and the mechanism of action of magaldrate in gastric ulceration models of rat. *Indian J Physiol Pharmacol* 2000; 44 (3): 350–4.
- Cousar GD, Gadacz TR. Comparison of antacids on the binding of bile salts. *Arch Surg* 1984; 119 (9): 1018–20.
- Arnold R, Garbe I, Koop H et al. Effect of antacid and H₂-receptor blocker treatment on gastric endocrine cells. *Scand J Gastroenterol (Suppl.)* 1984; 101: 31–7.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Максимов В.А. Магалдрат как антацид с мультитаргетным воздействием: клинико-фармакологическое эссе. *Лечащий врач*. 2018; 2: 7. / Gromova O.A., Torshin I.Yu., Maksimov V.A. Magaldrat kak antacid s multitargetnym vozdeystviem: kliniko-farmakologicheskoe esse. *Lechashij vrach*. 2018; 2: 7. [in Russian]
- Peterson CL, Perry DL, Masood H et al. Characterization of antacid compounds containing both aluminum and magnesium. I. Crystalline powders. *Pharm Res* 1993; 10 (7): 998–1004.
- Winterberg B, Bertram H, Rolf N et al. Differences in plasma and tissue aluminum concentrations due to different aluminum-containing drugs in patients with renal insufficiency and with normal renal function. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1987; 1 (2): 69–72.
- Wilson GE Jr, Falzone CJ, Johnson R, Lee HK. Action of hydrochloric acid on aluminum hydroxide-magnesium hydroxide gels and magaldrate: 27Al NMR and pH-stat studies. *J Pharm Sci* 1985; 74 (10): 1075–7.
- Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. 2012. / Torshin I.Yu., Gromova O.A. *Ekspertnyj analiz dannyh v molekulyarnoj farmakologii*. 2012. [in Russian]
- Wessel K, Resch K, Kaever V. Aluminium fluoride enhances phospholipase A2 activity and eicosanoid synthesis in macrophages. *Eicosanoids* 1989; 2 (4): 223–7.
- Ong J, Kerr DL. Interactions of N-ethylmaleimide and aluminium fluoride with GABAB receptor function in rat neocortical slices. *Eur J Pharmacol* 1995; 287 (2): 197–200.
- Liu P, Wen M, Hayashi J. Guanine nucleotide-binding protein stimulates arachidonic acid metabolism in TEA3A1 thymic epithelial cells by stimulating release and inhibiting incorporation of arachidonic acid. *Biochem Mol Biol Int* 1993; 31 (4): 613–25.
- Rawlinson SC, Wheeler-Jones CP, Lanyon LE. Arachidonic acid for loading induced prostacyclin and prostaglandin E (2) release from osteoblasts and osteocytes is derived from the activities of different forms of phospholipase A (2). *Bone* 2000; 27 (2): 241–7.
- Schmidt C, Baumeister B, Kipnowski J et al. Magaldrate stimulates endogenous prostaglandin E2 synthesis in human gastric mucosa in vitro and in vivo. *Hepatogastroenterol* 1998; 45 (24): 2443–6.
- Berstad K, Vergin H, Postius S et al. Gastric prostaglandin E2 release induced by aluminium hydroxide and aluminium hydroxide-containing antacids in rats. Effect of low doses and citric acid. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22 (7): 884–8.
- Borella LE, DiJoseph JF, Mir GN. Cytoprotective and antiulcer activities of the antacid magaldrate in the rat. *Arzneimittel-Forschung* 1989; 39 (7): 786–9.
- Konturek SJ, Brzozowski T, Majka J et al. Nitric oxide in gastroprotection by aluminium-containing antacids. *Eur J Pharmacol* 1992; 229 (2–3): 155–62.
- Evora PR, Pearson PJ, Schaff HV. Impaired endothelium-dependent relaxation after coronary reperfusion injury: evidence for G-protein dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1994; 57 (6): 1550–6.
- Parkinson LG, Giles NL, Adcroft KF et al. The potential of nanoporous anodic aluminium oxide membranes to influence skin wound repair. *Tissue Eng Part A* 2009; 15 (12): 3753–63.
- Guterman LR, Falzone J, Wilson GE Jr. Action of hydrochloric acid on aluminum hydroxide-magnesium hydroxide gels and magaldrate: quasi-elastic light scattering studies. *J Pharm Sci* 1986; 75 (5): 502–5.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. / Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Magnij i "bolezni civilizacii"*. M.: GEOTAR-Media, 2018. [in Russian]
- Swart AC, Klaassen BH, Bloys-van Treslong-de, Hemker HC. The adsorption of blood coagulation factors II, VII, IX and X from human plasma to aluminium hydroxide. *Thromb Diath Haemorrh* 1972; 27 (3): 490–501.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В. и др. Систематический анализ магнийзависимых митохондриальных белков. *Кардиология*. 2014; 54 (9): 86–92. / Gromova O.A., Torshin I.Yu., Rudakov K.V. i dr. *Sistematicheskij analiz magnijzavisimyh mitondrialnyh belkov*. *Kardiologiya*. 2014; 54 (9): 86–92. [in Russian]
- Юдина Н.В., Торшин И.Ю., Громова О.А. и др. Обеспеченность ионами калия и магния – фундаментальное условие для поддержания нормального артериального давления. *Кардиология*. 2016; 56 (10): 80–9. / Yudina N.V., Torshin I.Yu., Gromova O.A. i dr. *Obespechennost ionami kaliya i magniya – fundamentalnoe uslovie dlya podderzhaniya normalnogo arterialnogo davleniya*. *Kardiologiya*. 2016; 56 (10): 80–9. [in Russian]
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Юдина Н.В. и др. Дефицит магния и нарушения регуляции тонуса сосудов. *Кардиология*. 2014; 54 (7): 66–72. / Gromova O.A., Torshin I.Yu., Yudina N.V. i dr. *Deficit magniya i narusheniya regulyacii tonusa sosudov*. *Kardiologiya*. 2014; 54 (7): 66–72. [in Russian]
- Adewoye EO, Salami AT. Anti-ulcerogenic mechanism of magnesium in indomethacin induced gastric ulcer in rats. *Niger J Physiol Sci* 2013; 28 (2): 193–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., науч. рук. Института фармакоинформатики при ФГБУ ФИЦ ИУ. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, канд. хим. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ ФИЦ ИУ

Максимов Валерий Алексеевич – д-р мед. наук, проф., засл. деятель науки РФ, засл. врач РФ, вице-президент научного общества гастроэнтерологов России, проф. каф. диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО РМАНПО