

- Belgorod State University. Series. The medicine. Pharmacy. - 2013. - T. 24, No. 25. - S. 9-13.
15. Ushakov AA Practical phziotherapy / AA Ushakov. - M.: LLC "Medical Information Agency", 2009. - 608 p.
16. Woldacska-Okocska M. The influence of the low-frequency magnetic fields of different parameters on the secretion of cortisol in men / M. Woldacska-Okocska, J. Czernicki, M. Karasek // Int. j. occup. med. environ. health. - 2013. - Vol. 26, № 1. - P. 92-101.
17. Tsigos C. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress / C. Tsigos, G.P. Chrousos // J. psychosom. res. - 2002. - Vol. 53, № 4. - P. 865-871.
18. Hadoke P.W.F. Therapeutic manipulation of glucocorticoid metabolism in cardiovascular disease / P.W.F. Hadoke, J. Iqbal, B.R. Walker // Br. j. pharmacol. - 2009. - Vol. 156, № 5. - P. 689-712.
19. Plasma cortisol and prognosis of patients with acute myocardial infarction / S.K. Jutla, M.F. Yuyun, P.A. Quinn, L.L. Ng // J. cardiovasc. med. (Hagerstown). - 2014. - Vol. 15, № 1. - P. 33-41.

*Впервые поступила в редакцию 23.01.2020 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 615.838.97.03:613.863

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4081805>

ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МАГНИЕВОГО МЕТАБОЛИЗМА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ СТРЕССИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

¹Павлюк Н. Н., ²Гуща С. Г., ¹Бадюк Н. С.

¹Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины, Одесса

²НИИ медицинской реабилитации и курортологии МЗ Украины, Одесса

ВПЛИВ ЗМІНИ МАГНІЄВОГО МЕТАБОЛІЗМУ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ПРИ СТРЕСІНДУКОВАНІЙ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ

¹Павлюк Н. М., ²Гуща С. Г., ¹Бадюк Н. С.

¹Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, Одеса

²НДІ медичної реабілітації і курортології МОЗ України, Одеса

THE EFFECT OF CHANGES IN MAGNESIUM METABOLISM ON THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS DURING STRESS-INDUCED ENDOGENOUS INTOXICATION

¹Pavliuk N. N., ²Gushcha S. G., ¹Badiuk N. S.

¹Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport, the Ministry of Public Health of Ukraine, Odessa

²Ukrainian Scientific-Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology, the Ministry of Public Health of Ukraine, Odessa

Summary/Резюме

In an experiment on 45 white Wistar rats, the authors assessed the changes in magnesium metabolism during stress-induced endogenous intoxication. The research results revealed changes in systemic metabolism, primarily redox processes and a decrease in the content of Mg⁺² in the blood with an increase in endogenous intoxication

indicators. Since Mg^{+2} has a high cofactor effect in the body, the authors associate a decrease in metabolic parameters with a lack of Mg^{+2} . At the same time, a violation of the excretory and ion-exchange functions of the kidneys was revealed, as well as the presence of signs of functional overload. The excretion of Mg^{+2} in this case is increased threefold. The authors believe that increased excretion of Mg^{+2} changes the metabolic rate, which affects the structural and functional characteristics of the kidneys, which may affect metabolism. It can be assumed that pathological processes in the kidneys caused by stress increase the excretion of Mg^{+2} and thereby affect the appearance and intensification of pathophysiological changes in the kidneys, which requires further study.

Key words: *magnesium, structural and functional characteristics of the kidneys, stress.*

Авторы в эксперименте на 45 белых крысах линии Вистар оценивали изменения обмена магния при стрессиндуцированной эндогенной интоксикации. Результаты исследований выявили изменения системного метаболизма, прежде всего, окислительно-восстановительных процессов и снижение содержания Mg^{+2} в крови с повышением показателей эндогенной интоксикации. Поскольку Mg^{+2} обладает высоким кофакторным эффектом в организме, авторы связывают снижение показателей метаболизма с недостатком Mg^{+2} . Одновременно выявлено нарушение экскреторной и ионнообменной функций почек, а также наличие признаков функциональной перегрузки. Экскреция Mg^{+2} при этом усиливается втрое. Авторы полагают, что усиленное выведение Mg^{+2} меняет интенсивность метаболизма, что сказывается на структурно-функциональных характеристиках почек, которые могут влиять на метаболизм. Можно считать, что патологические процессы в почках, обусловленные стрессом, увеличивают выведение Mg^{+2} и тем самым влияют на появление и усиление патофизиологических изменений в почках, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: *магний, структурно-функциональная характеристика почек, стресс.*

Автори в експерименті на 45 білих щурах лінії Вістар оцінювали зміни обміну магнію при стресіндукованій ендогенній інтоксикації. Результати досліджень виявили зміни системного метаболізму, перш за все, окислювально-відновних процесів та зниження вмісту Mg^{+2} в крові з підвищенням показників ендогенної інтоксикації. Оскільки Mg^{+2} має високий кофакторний ефект в організмі, автори пов'язують зниження показників метаболізму з нестачею Mg^{+2} . Одночасно виявлено порушення екскреторної і іонообмінної функцій нирок, а також наявність ознак функціонального перевантаження. Екскреція Mg^{+2} при цьому збільшується втричі. Автори вважають, що посилене виведення Mg^{+2} змінює інтенсивність метаболізму, що позначається на структурно-функціональних характеристиках нирок, які можуть впливати на метаболізм. Можна вважати, що патологічні процеси в нирках, обумовлені стресом, збільшують виведення Mg^{+2} й тим самим впливають на появу і посилення патофізіологічних змін в нирках, що потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: *магній, структурно-функціональна характеристика нирок, стрес.*

Магний (Mg) является одним из самых важных для поддержания здоровья человека микроэлементов [1, 2], тем более, что его количество влияет на иммунный ответ. Снижение содержания (дефицит) магния определяется в ходе эпидемиологических исследований у больных атеросклерозом, гипертонией, остеопорозом, сахарным диабетом, раком молочной железы [3]. Еще одной пограничной ситуацией, которая сопровождается потерей организмом магния, есть острый стресс [4]. Тяжелый или длительный стресс приводит к повышению потребности организма в магнии, что связано с активацией симпатической системы, активацией липолиза, слишком активным расходом АТФ. При этом адсорбция магния из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) снижается, а выведение с мочой усиливается [5]. Кроме того, снижение внутриклеточной концентрации магния на фоне повышения его уровня в крови — гипермагниемии, вызывает инактивацию белка TRPMG (Transient receptor potential) — регулятора магниевых гомеостаза, что обуславливает снижение реабсорбции Mg^{+2} в почках и всасывание его в ЖКТ [6, 7]. Описанный автором в статье диуретический эффект магния, связанный с усилением кровотока в почках и торможением ренин-ангиотензивной системы [8, 9], в совокупности с усиленным синтезом воспалительных цитокинов и проявлений воспаления при магниевых дефицитных диетах [10, 11] позволяет полагать, что изменение содержания магния является важным патогенетическим фактором поражения почек, обусловленного тяжелым или длительным стрессом.

Исходя из вышесказанного, **целью работы** была оценка взаимосвязи стрессобусловленной эндогенной интоксикации, уровнем магния и структурно-функциональными изменениями почек.

Материалы и методы исследования

Материалом настоящего исследования послужили данные, полученные при исследовании 45 белых крыс линии Вистар с массой тела 200-200 г. Содержание и работа с крысами осуществлялись в соответствии с требованиями Директивы Совета 86/609/ ЕЕС от 24.10.1986 г. по защите животных, используемых для научных целей и соответствующих документов Украинского законодательства и методических рекомендаций [12, 13, 14]. В соответствии с требованиями работы, животные были ранжированы на две группы:

А группа — 15 здоровых крыс, которым не осуществляли никаких воздействий и данные, полученные при их исследовании, служили контролем.

АА группа — 30 крыс, которым на протяжении 30 суток моделировали хронический стресс, который сопровождался эндогенной интоксикацией.

Моделирование стрессиндуцированной эндогенной интоксикации (СИЭИ) осуществлялось следующим образом. Крысы помещались в индивидуальные пеналы размером 10 Ч 5 Ч 5 см. Пеналы размещались в большой клетке с крысами. Время пребывания в таком положении — 4 часа. Процедуру повторяли ежедневно на протяжении 30 суток. Дополнительно подопытным крысам создавали эмоциональное напряжение изменениями светового режима, не фиксированными временем кормления и поения, а так же нахождением в перенаселенных клетках. По окончании эксперимента животных выводили из опыта декапитации под эфирным наркозом. В процессе выведения из опыта у животных забирали 5 мл крови для последующих биохимических исследований; извлекали почки для морфологических исследований. За сутки до выведения из опыта у животных соби-

рали суточную мочу для оценки функционального состояния почек. Извлеченные почки препарировали, отделяли кусочек ткани объемом 1 см³ и фиксировали 4 % параформальдегидом. Проводили через спирты увеличивающейся концентрации и заливали в целлоидин. Изготавливали гистологические срезы (7 — 9 мкм), которые окрашивали гематоксилин эозином и препараты изучали с помощью светового микроскопа [15, 16].

Биохимических определяли в крови показатели эндогенной интоксикации (ЭИ): содержание молекул средней массы (МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀), содержание малонового диальдегида (МДА), мочевины, креатинина, содержание Mg⁺², активность АТФ-аз в тканях печени. При исследовании мочи определяли суточный диурез, скорость фильтрации, интенсивность реабсорбции воды, экскреторную и ионорегулирующую функции почек. Определение концентрации ионов в крови и моче определяли с помощью прибора АЭК-01 «Квер». Биохимические исследования проводили использованием методик, содержащихся в методических рекомендациях [16, 17].

Полученные результаты подвергали стандартной статистической обработке и сводили в таблицы с использованием про-

грам для медико-биологических исследований Statistica и Excel. При всех способах обработки статистического материала достоверными изменениями считались те, что находились в границах достоверности по таблицам Стьюдента $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что развитие СИЭИ сопровождается значительными изменениями показателей метаболизма.

Результаты этих исследований отражены в таблице 1.

Согласно данным таблицы 1 длительный хронический иммобилизационно-эмоциональный стресс сопровождается стойкой тенденцией увеличения

Таблица 1

Динамика биохимических показателей крыс

Показатели	1 группа контроля	2 группа с моделью СИЭИ
	(M ₁ ± m ₁)	(M ₂ ± m ₂)
Креатинин, мкмоль/л	47,80 ± 0,63	59,96 ± 1,09*
Мочевина, мкмоль/л	2,81 ± 0,27	5,79 ± 0,75*
МСМ ₂₅₄ , усл. ед.	0,34 ± 0,32	0,36 ± 0,21*
МСМ ₂₈₀ , усл. ед.	0,23 ± 0,11	0,24 ± 0,09*
МДА, нмоль/ (мин×мг)	5,94 ± 0,45	8,14 ± 1,05*
Mg ⁺² /Ca ⁺² -АТФаза, мг Р/г ткани печени	9,13 ± 0,86	5,09 ± 0,33*
Na ⁺ /K ⁺ -АТФаза, мг Р/г ткани печени	5,95 ± 0,54	1,54 ± 0,61*
Концентрация Mg ⁺² , ммоль/л в плазме крови	0,90 ± 0,14	0,60 ± 0,18*

Примечание: (M₁ ± m₁) та (M₂ ± m₂) — средние арифметические с ошибкой показателей; * — достоверные изменения ($p < 0,05$) рассчитаны в сравнении с группой контроля.

Таблица 2

Изменение показателей мочевыделительной системы крыс с моделью СИЭИ

Показатели	1 группа контроля	2 группа с моделью СИЭИ
	Объем суточного диуреза, мл/дм ² поверхности тела	1,22 ± 0,11
Канальцевая реабсорбция, процент к фильтрации, %	99,26 ± 0,06	98,78 ± 0,002*
Скорость клубочковой фильтрации, мл/ (дм ² × мин)	0,11 ± 0,008	0,09 ± 0,0001*
Экскреция мочевины, ммоль	0,64 ± 0,04	0,48 ± 0,06*
Экскреция креатинина, ммоль	0,011 ± 0,0008	0,09 ± 0,001*
Концентрация Mg ⁺² , ммоль/л	3,41 ± 0,13	3,55 ± 0,08
Выведение Mg ⁺² , ммоль	0,0035 ± 0,0004	0,0070 ± 0,0003*
Концентрация K ⁺ , mmol/l	73,95 ± 3,81	35,75 ± 0,55*
Выведение K ⁺ , ммоль	0,09 ± 0,02	0,04 ± 0,001*
Концентрация Na ⁺ , ммоль/л	176,35 ± 7,15	202,11 ± 1,85
Выведение Na ⁺ , ммоль	0,19 ± 0,02	0,28 ± 0,03*
Концентрация Cl ⁻ , ммоль/л	300,15 ± 14,22	204,06 ± 1,54*
Выведение Cl ⁻ , ммоль	0,22 ± 0,08	0,20 ± 0,11

Примечание: (M₁ ± m₁) та (M₂ ± m₂) — средние арифметические с ошибкой показателей; * — достоверные изменения ($p < 0,05$) рассчитаны в сравнении с группой контроля.

содержания молекул средней массы в крови, что позволяет полагать, что в этих условиях формируется эндогенная интоксикация. Связано её возникновение с наличием стресса, о чем также свидетельствует увеличение в 1,4 раза в крови содержание маркера стресса — МДА. Изменения этих показателей свидетельствуют о перестройке метаболизма в условиях длительного эмоционально-иммобилизационного стресса. Одновременно усиливается метаболизм азотистых соединений, о чем свидетельствует нарастание в крови количества конечных его продуктов креатинина и мочевины. Усиление негативных процессов приводит к снижению активности АТФаз: активность Mg^{+2}/Ca^{+2} -азы снижается практически вдвое, а Na^{+}/K^{+} -азы — в четыре раза. Поскольку эти АТФ-азы обеспечивают осуществление трансмембранного потенциала, такая их значимая инактивация может нарушать течение многих метаболических процессов. Особо следует отметить, что все вышеописанные изменения происходят на фоне достоверного снижения содержания Mg^{+2} в крови. В связи с тем, что Mg^{+2} играет существенную кофакторную роль в клетке, возможно именно нарушение его содержания обеспечивает наблюдаемые изменения в метаболизме.

Следующим этапом была оценка функционального состояния мочевыводящей системы. Результаты этих исследований приведены в таблице 2. Согласно данным таблицы, развитие СИЭИ сопровождается достоверным снижением суточного диуреза. Изменение диуреза сопряжено со снижением скорости фильтрации. При этом, достоверное снижение канальцевой реабсорбции мало влияет на величину диуреза. Ранее мы показали, что энергообеспечение трансмембранного транспорта снижается, поскольку реабсорбция связана с таким видом транспорта, можно

полагать, что нарушение реабсорбции обусловлено этой инактивацией.

Выделительная функция почек, согласно данным таблицы 2, также изменяется, что характеризуется достоверным снижением выведения с суточной мочой продуктов метаболизма азотистых соединений — креатинина и мочевины.

Значительные изменения наблюдаются со стороны ионовыведительной функции почек. Как следует из данных таблицы 2, достоверно снижается концентрация и выведение с суточной мочой ионов K^{+2} , а ионов Na^{+2} наоборот, усиливается. Концентрация ионов Cl^{-} в моче снижается в полтора раза, в то время как их экскреция практически не меняется. Особо следует отметить, что концентрация ионов Mg^{+2} в моче практически не отличается от контрольных величин, в то время как экскреция этих ионов возрастает почти в два раза. Можно полагать, что снижение уровня Mg^{+2} в крови связано с усиленной его экскрецией. Морфологические исследования почек не выявили их макроскопических отличий от почек здоровых крыс.

При микроскопическом исследовании в коре почек почечные тельца распределены равномерно. В большинстве из них капиллярные клубочки округлой формы, у небольшой части телец они лапчатой формы. Капилляры полнокровные. Пространства Боумена щелевидные. Мембраны телец целые, плотные, не толстые. Канальцы выстланы однородным эпителием, цитоплазма эпителиоцитов эозинофильная, зернистая. Ядра округлые, средних размеров, сочно окрашены. Интерстициальные прослойки тонкие, плотные. Внутрпочечные сосуды повышенного кровенаполнения. В целом можно говорить о структурных проявлениях повышенной функциональной активности.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что развитие стрессиндуцированной эндогенной интоксикации сопровождается биохимическими преобразованиями, скорее всего связанными с возникающим снижением содержания Mg^{+2} в крови. При этом в почках, на фоне признаков сниженной функциональной активности, фиксируются нарушения ионорегулирующей функции и, прежде всего, повышение экскреции Mg^{+2} . Можно полагать, что изменения функциональной активности почек коррелируют с нарушением обмена Mg^{+2} , как важного кофакторного элемента окислительно-восстановительных циклов. Перспективным, на наш взгляд, является изучение корреляции нарушений обмена Mg^{+2} и связанной со стрессом патологии почек.

References

1. Tam M, Gomez S, Gonzalez-Gross M, Marcos A Possible roles of magnesium on the immune system. *Eur J Clin Nutr.* 2003; 57 (10): 1193–1197. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601689>.
2. Qin B, Shi X, Samai PS, Renner JB, Jordan JM, He K. Association of dietary magnesium intake with radiographic knee osteoarthritis: results from a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64 (9): 1306–1311. doi: 10.1002/acr.21708
3. Nielsen FH. Magnesium, inflammation, and obesity in chronic disease. *Nutr Rev.* 2010; 68 (6): 333–40. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2010.00293.x
4. Laires MJ, Monteiro CP, Bicho M. Role of cellular magnesium in health and human disease. *Front Biosci.* 2004; 9: 262–276. Published 2004 Jan 1. doi: 10.2741/1223
5. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev.* 2003; 24 (2): 47–66.
6. Whang R, Whang DD, Ryan MP. Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. *Arch Intern Med.* 1992; 152 (1): 40–45.
7. Ismail AAA, Ismail Y, Ismail AA Deceptive potassium and magnesium measurements. *Diagnosis (Berl).* 2014; 1 (4): 277–282. doi: 10.1515/dx-2014-0037.
8. Юлиш Е.И. Роль магния в норме и патологии. *Здоровье Ребенка.* 2007; 5 (8): 1–5. [Yulish E.I. The role of magnesium in health and disease. *Child health.* 2007; 5 (8): 1–5.]. (In Russ.). <http://www.mif-ua.com/archive/article/3240>
9. Sergey Gushcha, Natalia Dragomiretska, Iryna Zabolotna, Boris Nasibullin, Anna Izha, Natalia Badiuk, Khrystyna Koieva. Possibilities of using natural mineral waters in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Balneo Research Journal Vol.10, No.4, December 2019 p: 450–456.* DOI: <http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2019.280>
10. Kremer JM, Bigaouette J. Nutrient intake of patients with rheumatoid arthritis is deficient in pyridoxine, zinc, copper, and magnesium. *J Rheumatol.* 1996; 23 (6): 990–4.
11. Hejazi J, Mohtadinia J, Kolahi S, Bakhtiyari M, Delpisheh A Nutritional status of Iranian women with rheumatoid arthritis: an assessment of dietary intake and disease activity. *Womens Health (Lond).* 2011; 7 (5): 599–605. doi: 10.2217/whe.11.41
12. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the Approximation of the Laws, Regulations and Administrative Provisions on the Member States Regarding the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. *Official Journal of the European Communities.* 1986; 358: 1–29.
13. Наказ Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. — Офіційний вісник України від 06.04.2012 — 2012 р., № 24, стор. 82, стаття 942, код акту 60909/2012. / Order of the Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine № 249 of 01.03.2012 — Official Gazette of Ukraine of 06.04.2012 — 2012, № 24, p. 82, Article 942, act code 60909/2012.
14. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова. — К.: Авіцена, 2002. — 155 с. / Scientific and practical recommendations for keeping laboratory animals and working with them / Yu.M. Kozhemyakin, OS Хромов, М.А. Filonenko, GA Saifetdinova. — К.: Авіцена, 2002. — 155 с.
15. Ромейс Б. Микроскопическая техника /

- Пер. с нем. под. ред. И.И. Соколова. — М.: изд-во иностранной литературы, 1953. — 719 с. / Romeys B. Microscopic technique / Per. with him. under. ed. I.I. Sokolov. — M.: publishing house of foreign literature, 1953.— 719 p.<http://www.laboratorium.dp.ua/books/>
16. Доклинические исследования лекарственных средств / под. ред. А.В. Стефанова. — К.: Авицена, 2002. — 576 с. / Preclinical studies of drugs / under. ed. A.V. Stefanov. — K.: Avicena, 2002.— 576 p.
17. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А.М. Горячковский // изд. 3-е доп. — Одесса: Экология, 2005. — 616 с. / Goryachkovsky A.M. Clinical biochemistry in laboratory diagnostics / A.M. Goryachkovsky // ed. 3rd add. — Odessa: Ecology, 2005.— 616 p.

*Впервые поступила в редакцию 23.01.2020 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*