УДК 616-008.82.46-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.6.2021.242323>

Курсов С.В., Никонов В.В., Белецкий А.В., Феськов А.Э., Скороплет С.Н.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина
КНП «Харьковская клиническая больница скорой и неотложной помощи им. проф. А.И. Мещанинова»
Харьковского городского совета, г. Харьков, Украина

Физиология обмена магния и применение магнезии в интенсивной терапии (часть 2)

Резюме. Во второй части обзора рассматриваются аспекты изменений магниевого обмена в условиях тяжелого стресса, механизмы антистрессорной защиты организма с участием магния, особенности участия магния в водно-электролитном обмене на уровне клетки, противовоспалительный эффект магния и роль магния в процессах детоксикации организма при острых отравлениях некоторыми ядами. Основные механизмы магниевой защиты организма заключаются в подавлении механизмов окислительного стресса за счет ограничения продукции стрессовых гормонов, ограничения поступления в клетки ионизированного кальция и натрия с уменьшением тяжести трансминерализации и задержки натрия в организме, в подавлении действия факторов, инициирующих развитие воспаления, и в уменьшении продукции провоспалительных медиаторов, в блокировании и защите глутаматных рецепторов. Магнезиальная терапия может способствовать сохранению эффективной энергетической продукции в организме при критических состояниях за счет поддержания функционирования Na^+/K^+ -АТФазы, поддержания работы Na^+/H^+ -эксченджера, способствуя уменьшению тяжести клеточного ацидоза. Обсуждаются механизмы функционирования и назначение натриево-магниевого антипорта. Гипертонические растворы магния сульфата вводят в высоком темпе для создания эффекта быстрой малообъемной жидкостной ресусцитации, исключая тем самым опасные эффекты тяжелой гиперхлоремии и гипернатриемии, которые возникают при использовании гипертонических растворов натрия хлорида. В токсикологии препараты магния используются для защиты организма при воздействии тяжелых металлов, фосфорорганических соединений. Они также способствуют уменьшению тяжести окислительного стресса, который создают тяжелые металлы, препятствуют избыточной продукции эндогенного монооксида углерода и ограничивают свободнорадикальные повреждения при его патологическом воздействии. При детоксикации магний предупреждает истощение антиоксидантной системы, способствуя сохранению в клетках достаточного уровня глутатиона и других антиоксидантов.

Ключевые слова: магний; водно-электролитный обмен; гипомagneмия; интенсивная терапия; магнезиальная терапия; стресс; воспаление; интоксикация; свободнорадикальное окисление; обзор

Введение

В первой части обзора были освещены вопросы, касающиеся содержания магния в организме, его биохимической роли во множественных процессах обмена веществ, приведены методы определения концентрации магния в биологических жидкостях организма и основные причины формирования гипомagneмии и гипермагнемии.

Целью нового этапа работы является оценка роли магния в механизмах защиты организма от поврежде-

ния в условиях тяжелого стресса, воспаления, интоксикации и других неблагоприятных факторов, ассоциированных с многочисленными патологическими состояниями.

Материалы и методы

Детально были изучены результаты современных клинических исследований, посвященных выяснению роли магния в организме человека и животных, особен-

ностей обмена магния, влияния магния на течение патологических процессов и возможности интенсивной терапии с использованием препаратов магния. Анализ проведен на основании изучения и систематизации последней информации, представленной в Интернете на специализированных сайтах для профессионалов в области медицины.

Результаты

При анализе информации мы прежде всего обратили внимание на **влияние магния на механизмы стресса** и стрессорные повреждения, поскольку именно эти аспекты являются наиболее актуальными для медицины неотложных состояний. Регуляция баланса магния изучена недостаточно. Однако сообщалось о гипомagneмии у пациентов в клинических ситуациях, когда повышен уровень циркулирующих катехоламинов, включая пациентов с острым инфарктом миокарда; у больных, переносающих кардиохирургические операции; в результате стресс-тестов на инсулинизированной гипогликемию. В условиях инфузий адреналина и β 2-адренергического агониста сальбутамола концентрация магния в плазме достоверно снижалась. В течение 1 часа после прекращения инфузии адреномиметиков концентрация магния в плазме к исходной не возвращалась. Уровень глюкозы в плазме крови в условиях инфузии адреналина значительно повышался, и при этом не было констатировано изменений содержания в плазме инсулина. Таким образом, предполагается, что адренергическая стимуляция способствует переходу магния из плазмы во внутриклеточный компартмент без участия инсулина [1]. Было показано, что острый стресс связан со снижением концентрации магния в плазме крови и увеличением его потерь с мочой [2]. Стресс усиливает выброс катехоламинов и кортикостероидов, которые увеличивают выживаемость животных, когда их жизни угрожает опасность. Когда существует дефицит магния, стресс увеличивает риск сердечно-сосудистого поражения, включая гипертензию, цереброваскулярные и коронарные спазмы и окклюзии, аритмии и внезапную сердечную смерть. В богатых обществах серьезный дефицит магния в пище встречается нечасто, но дисбаланс в питании, такой как высокое потребление жира и/или кальция, может усилить недостаток магния, особенно в условиях стресса. Адренергическая стимуляция липолиза может усилить дефицит магния за счет образования комплекса магния с высвобожденными жирными кислотами. Низкое соотношение Mg/Ca ассоциировано с увеличением высвобождения катехоламинов, что снижает уровень магния в тканях, особенно в миокарде. Стресс также способствует избыточному высвобождению или образованию факторов, синтезирующихся в результате метаболизма жирных кислот (тромбоксан) и эндотелинов, которые обладают сосудосуживающим действием и индуцируют агрегацию тромбоцитов, чаще всего через увеличение соотношения тромбоксана $B2$ и простагландина $I2$ ($TxB2/PgI2$), усиливая внутрисосудистую коагуляцию крови. Низкое соотношение Mg/Ca также напрямую способствует ускорению свер-

тывания крови, что усиливается избытком липидов через их мобилизацию во время адренергического липолиза. Жирные кислоты, образующиеся в результате адренергического липолиза, образуют недиссоциированное Mg -мыло, что еще больше усугубляет истощение магния. Аутоокисление катехоламинов приводит к образованию свободных радикалов, что объясняет усиление защитного действия антиокислительной системы с участием магния для предупреждения сердечных повреждений, вызванных катехоламинами и их окисленными метаболитами. Таким образом, стресс, будь он физический (например, напряжение, жара, холод, травма — случайная или хирургическая, ожоги) или эмоциональный (например, боль, беспокойство, возбуждение или депрессия), гипоксический респираторный (одышка, как при астме и респираторном дистресс-синдроме и др.) или циркуляторный (шок), всегда увеличивает потребность организма в магнии. Перемещение магния из внеклеточного во внутриклеточное пространство изначально играет защитную роль, чтобы уменьшить неблагоприятные эффекты стресса. Но продолжительное воздействие стрессовой гипомagneмии приводит к пагубным последствиям для здоровья [1, 3, 4]. Более того, стресс и гипомagneмия усиливают негативные эффекты друг друга. Что наиболее интересно, дефицит магния сам по себе не вызывает специфической патологии, но снижает устойчивость ко вторичному стрессу [4–6]. Мы еще раз повторяем данные первой части обзора, в которой сообщили, что при прицельном исследовании уровня магния в плазме крови более чем у 100 пациентов, поступавших в отделение политравмы в тяжелом и крайне тяжелом состоянии (с клиникой шока, острой дыхательной и церебральной недостаточности), в лаборатории у них никогда не обнаруживали концентрации магния в плазме выше 0,7 ммоль/л. Немедленное применение в составе жидкостной реанимации магnezияльной терапии способствовало улучшению состояния больных [7–9].

Что касается механизмов действия, то магний влияет на ряд нейромедиаторных систем. Он подавляет высвобождение возбуждающих нейромедиаторов, а также действует как антагонист глутаматного (N -метил- D -аспаратного, $NMDA$) рецептора и увеличивает обратный захват глутамата за счет стимуляции работы Na^+/K^+ -АТФазы, участвует в активации митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов [10–12]. Магний также препятствует поступлению кальция через потенциалзависимые каналы всех типов. Магний является агонистом A -типа рецепторов гамма-аминомасляной кислоты ($GAMK$) и антагонистом рецепторов ангиотензина II. Магний ингибирует нейротрансмиссию, связанную с функцией протеинкиназы C , активируемой ионами кальция. Этот механизм способствует ослаблению сокращения сфинктеров гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, сфинктера уретры и мочевого пузыря, мускулатуры матки; уменьшению зрачковой и цилиарной констрикции, вазоконстрикции, бронхиальной констрикции; снижению агрегации тромбоцитов, продукции церебро-

спинальной жидкости; уменьшению секреции слюнных желез, слезных желез; снижению потоотделения, желудочной кислотной секреции [13–15]. Кроме того, магний ингибирует активность фосфорилирования киназы-3 гликоген-синтазы (GSK-3), увеличивает экспрессию нейротрофического фактора головного мозга (BDNF, brain-derived neurotrophic factor, также «нейротропный фактор мозга») и усиливает путь связывания элемента ответа транскрипционного фактора CREB (cAMP response element-binding protein) через серотонинергическую систему. Эти механизмы связаны с антидепрессивной активностью иона магния [16]. Также появляется все больше доказательств того, что психологический стресс способствует окислительному стрессу, в основном за счет аутоокисления катехоламинов. Несколько исследований показали, что психологический стресс усугубляет агрессивность перекисного окисления липидов, увеличивает выработку маркеров окислительного повреждения ДНК и снижает антиоксидантную активность плазмы. Многим из этих процессов противодействует магний [3, 17].

В исследовании Cernak (2000) изучалось содержание магния, кальция и маркеров тяжести окислительного стресса в плазме крови у пострадавших с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) в течение 7-дневного периода после травмы. Существенное снижение уровня двухвалентных катионов в плазме было обнаружено у пациентов с оценкой по шкале комы Глазго (ШКГ) 4–6 баллов сразу после ЧМТ и сохранялось в течение всего 7-дневного периода исследования. Аналогичные изменения в уровне магния, но не кальция присутствовали у больных с оценкой по ШКГ 13–15 баллов, а у пострадавших от взрывных повреждений — в течение 3 дней после травмы. Увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов и супероксид-анионов также наблюдалось после ЧМТ у всех пациентов. Отрицательная корреляция между балансом магния и величиной маркеров тяжести окислительного стресса наблюдалась у всех пациентов сразу после травмы, а у пациентов с оценкой по ШКГ 4–6 баллов сохранялась до конца периода наблюдения [18].

В работе Chiarello (2014) плацентарные клетки последовательно инкубировались в средах, содержащих различную концентрацию ионов кальция и магния. Инкубация с кальцием сопровождалась увеличением его внутриклеточной концентрации и активацией процессов перекисного окисления липидов клеточных мембран, которая усиливалась по мере увеличения содержания кальция в инкубационной среде. Напротив, инкубация плацентарных клеток с магнием не приводила к активации свободнорадикальных процессов, хотя концентрация магния в клетках по мере увеличения его содержания в инкубационной среде также возрастала. Был сделан вывод, что повышенное содержание Ca^{2+} в мембранах за счет взаимодействия с отрицательно заряженными фосфолипидами может привести к дестабилизирующему эффекту мембранной структуры, подвергая углеводородные цепи жирных кислот воздействию свободных радикалов, а Mg^{2+} может оказывать стабилизирующее действие на

мембраны, препятствуя воздействию на них свободных радикалов [19].

Стрессор (физический или психологический) первоначально активирует ось «гипоталамус — гипофиз — надпочечники» и вегетативную нервную систему. Активация этих систем приводит к высвобождению катехоламинов из симпатических нервов и мозгового вещества надпочечников, а также к высвобождению кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) и аргинин-вазопрессина из парвоцеллюлярных нейронов. Через несколько секунд аденокортикотропный гормон (АКТГ) секретируется передней долей гипофиза и стимулирует высвобождение глюкокортикоидов из коры надпочечников. КРФ является нейротрансмиттером, участвующим в координации эндокринных, вегетативных, поведенческих и иммунных реакций на стресс, и его введение вызывает стрессовые эффекты [20–22]. Магний прямо или косвенно взаимодействует с активностью ряда этих нейротрансмиттеров и нейрогормонов. Показано, что стимулированному глутаматом высвобождению КРФ противодействует добавление ионов магния в среду для инкубации. Магний стабилизирует связывание рецептора КРФ и прямо коррелирует с количеством рецепторов его связывания [13, 23]. С другой стороны, магний стимулирует Na^+/K^+ -АТФазу, что снижает чувствительность рецептора КРФ. Магний также снижает высвобождение АКТГ и модулирует чувствительность коры надпочечников к этому гормону. Поскольку интрацеребровентрикулярное введение ангиотензина II увеличивает секрецию АКТГ и аргинин-вазопрессина через КРФ, предполагается, что магний вызывает подавление активности оси «гипоталамус — гипофиз — надпочечники», по крайней мере частично, за счет антагонизма эффектов к ангиотензину II [13, 23, 24]. Интрацеребровентрикулярное введение раствора, имитирующего состав cerebrospinal жидкости с низким содержанием магния, вызывало повышение секреции кортизола у кошек. В стрессовых обстоятельствах введение магния сульфата снижает высвобождение аргинин-вазопрессина, нейропептида, который играет важную роль в генерации эмоций и социальном поведении (агрессии) [1, 25, 26].

Роль магния в клеточном ионном обмене

Способность магния ограничивать поток ионизированного кальция во внутриклеточное пространство хорошо известна [27, 28]. Однако магний участвует и в ограничении интенсивности целлюлярной трансмембранной ионизации, препятствуя поступлению в клетку ионов натрия. Первый механизм, обеспечивающий «откачивание» ионизированного натрия из клетки, обусловлен стимуляцией работы Na^+/K^+ -АТФазы [13, 29, 30].

Второй механизм обусловлен непосредственным блокированием ионами магния натриевых каналов. Целью исследования Lin (1991) было определение с помощью макроскопического анализа тока, как внутриклеточные ионы магния влияют на натриевые каналы

нейронов млекопитающих. Сообщается, что проницаемость натриевых каналов уменьшается в зависимости от напряжения и концентрации за счет внутриклеточного ионизированного магния. Это приводит к общему снижению проводимости натриевой мембраны и выходящему наружу пиковому току натрия при больших положительных потенциалах. Блокировка натриевого потока внутриклеточным ионизированным магнием снижается при увеличении внутриклеточной или внеклеточной концентрации ионизированного натрия, что свидетельствует о том, что ионизированный внутриклеточный магний препятствует проникновению натрия, конкурентно занимая натриевые каналы [31]. Однако авторы, исследовавшие эти два механизма, указывают и на то, что чрезмерное увеличение концентрации внутриклеточного магния приводит к нарушению их функционирования.

Третьим механизмом является натриево-магниевый антипорт. Антипорт, который также называют «обменником», «эксченджером» и «контртранспортером», представляет собой мембранный белок, который участвует во вторичном переносе двух или большего количества разных молекул или ионов через фосфолипидную плазматическую мембрану в противоположных направлениях. При вторичном активном переносе один вид растворенного вещества движется по своему электрохимическому градиенту, позволяя другим видам двигаться против своего собственного электрохимического градиента. Это движение отличается от первичного активного транспорта, при котором все растворенные вещества перемещаются против градиента их концентрации, подпитываемого АТФ. В качестве примера антипорта часто приводят работу натриево-калиевого насоса, хотя специалисты в области клеточной физиологии избегают применять этот термин по отношению к Na^+/K^+ -АТФазе. Гораздо чаще встречается термин «натриево-протонный антипорт» или « Na^+/H^+ -эксченджер», который используют по отношению к белку, транспортирующему в клетку ионы натрия и экспортирующему из нее во внеклеточную жидкость протоны. H^+/K^+ -АТФаза транспортирует протон из цитоплазмы париетальной клетки в полость желудка через апикальную мембрану в обмен на ион калия, который она переносит внутрь клетки. Обменник $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, обнаруженный в плазматической мембране многих клеток, перемещает три иона натрия в одном направлении и один ион кальция — в другом [13, 32].

Большинство исследований функционирования $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ -антипорта выполнены Теодором Понтером. Клинический материал набирался в клинике Шарите. Антипорт $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ в эритроцитах обменивает 2 внеклеточных иона Na^+ на 1 внутриклеточный ион Mg^{2+} . Признаки наличия работы $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ -антипорта обнаружены также в эритроцитах животных (крыс и кур), в лимфоцитах, тромбоцитах, асцитных опухолевых клетках Эрлиха, клетках HL60, в ацинарных клетках поджелудочной железы и слюнных желез, в гепатоцитах, клетках эпителия почечных канальцев, в эпителиальных рубцовых клетках, клетках гладких и скелетных

мышц, а также в кардиомиоцитах. Движущими силами в работе антипорта являются градиенты концентрации ионов Na^+ и Mg^{2+} . Антипорт может работать в обоих направлениях. То есть магний может теряться из внутриклеточного пространства в обмен на натрий, но также и вытеснять натрий из клеток, в зависимости от электролитного состава инкубационной среды. Другие ионы со степенью окисления +2 также могут обмениваться на магний в соотношении 1 : 1. Но нет данных о том, что антипорт обменивает ионы Mg^{2+} на ионы Ca^{2+} . Антипорт $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ ингибируется амилоридом, хинидином и имипрамином и активируется хлоридами. Внесение в инкубационную среду нитратов (натрия нитрата) и тиоцианата также угнетало работу антипорта и отток из клеток ионов Mg^{2+} . Возможен независимый от ионов Na^+ отток ионизированного магния из клетки под влиянием ацетилхолина. Но этот механизм не признан в качестве специфической работы антипорта. Отток ионов Mg^{2+} из клеток увеличивается по мере нарастания концентрации несвязанного ионизированного магния в протоплазме, а именно в условиях дефицита АТФ, поскольку внутриклеточный ионизированный магний чаще всего связан с АТФ. До сих пор не определено главное назначение $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ -антипорта. Наиболее вероятным объяснением наличия этого механизма является жесткое поддержание нормальной концентрации свободного внутриклеточного ионизированного магния. Обсуждается возможность участия нарушений работы $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ -антипорта в патогенезе артериальной гипертензии. Кроме того, $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ -антипорт может служить дополнительным механизмом защиты клеток от перегрузки протонами, усиливая надежность функционирования Na^+/H^+ -эксченджера. Учитывая, что гидратированные ионы Mg^{2+} обладают по сравнению с другими ионами наиболее значительными размерами, они достаточно прочно могут удерживаться во внутриклеточном пространстве, не позволяя проникать в него посторонним опасным химическим субстанциям (например, солям тяжелых металлов) и блокируя потерю из клеток ионов калия, т.е. выполняя роль своеобразного мембранного замка [33–38].

Потеря организмом магния и формирование гипомagneмии достаточно часто бывают ассоциированы с развитием гипокалиемии. Указанный факт не является неожиданным, поскольку оба эти иона накапливаются преимущественно во внутриклеточной жидкости, а значит, должны совместно теряться из клетки при критических состояниях, сопровождающихся энергетическим дефицитом. Но гипокалиемия может быть вторичной по отношению к гипомagneмией. Механизм гипокалиемии, вызванной гипомagneмией, связан с внутренними биофизическими свойствами почечных наружных медуллярных калиевых каналов, опосредующих секрецию ионов K^+ в толстой части восходящего колена петли Генле и дистальном нефроне. Эти каналы имеют большую внутреннюю проводимость для ионов калия, чем внешнюю проводимость при отрицательных мембранных потенциалах (если внешняя и внутренняя концентрации ионов K^+ эквивалентны).

Механизм этой дифференциальной проводимости является результатом связывания и последующего цитоплазматического блокирования движения ионов K^+ наружу (в полость канальцев) цитоплазматическим магнием и полиаминами. Уменьшение содержания внутриклеточного магния (в отсутствие полиаминов) приводит к уменьшению калиевой реабсорбции. Таким образом, снижение внутриклеточной концентрации магния в толстой части восходящего колена петли Генле и в клетках собирающего протока приводит к увеличению секреции K^+ и росту его почечных потерь.

Дефицит магния также может вызвать гипокальциемию, поскольку они взаимосвязаны. Снижение содержания магния вызывает нарушение образования магнийзависимой аденилциклазы циклического аденозинмонофосфата, что снижает высвобождение паратиреоидного гормона. В свою очередь, уровень кальция также снижается, поскольку паратгормон регулирует уровень кальция [29, 39, 40].

Введение пациентам, находящимся в состоянии гиповолемического шока при политравме, 25% раствора магния сульфата в физиологическом растворе из расчета $0,35 \pm 0,05$ мл/кг (обычно 1 ампулу 10 мл 25% раствора $MgSO_4$ добавляли к 200 мл физиологического раствора и рассчитанное количество магния вводили внутривенно струйно) приводило к быстрому вытеснению из плазмы крови по правилу Гембла ионов калия, натрия и хлоридов, но достоверно не влияло на концентрацию ионов кальция. Такой гипертонический раствор использовался для ускорения эффекта жидкостной объемной ресусцитации вместо скомпрометированных гипертонических растворов натрия хлорида [41, 42].

Влияние магния на механизмы воспаления

В современных источниках научной информации пока отсутствуют результаты исследований, согласно которым можно уверенно утверждать, что магниевая терапия обеспечивает противовоспалительный эффект при различных заболеваниях и патологических состояниях. Но в большинстве известных исследований выявлено, что дефицит магния в организме может действительно оказывать неблагоприятное влияние на течение этих процессов и устранение гипомagneмией достоверно улучшает результаты лечения [43–45].

В исследовании Muroi (2012) рассматривалась проблема у пациентов с аневризмальными субарахноидальными кровоизлияниями (САК). Теоретически терапия высокими дозами сульфата магния должна давать сосудистые и нейропротекторные преимущества, и поэтому в настоящее время проводится ее оценка. Интенсивность воспалительного ответа после САК связана с исходом. Целью исследования была оценка возможной связи между воспалительным ответом и терапией $MgSO_4$, поскольку магний обладает противовоспалительными свойствами. У 15 пациентов с САК уровень воспалительных цитокинов в спинномозговой жидкости и периферической крови определялся ежедневно с помощью иммуноферментного анализа

с 4-го по 12-й день. Восемь пациентов получали только стандартную терапию, и семь пациентов получали дополнительно высокие дозы $MgSO_4$. Уровень Mg^{2+} в сыворотке крови в группе 2 был значительно выше по сравнению с 1-й группой: $0,90 \pm 0,01$ ммоль/л против $1,48 \pm 0,04$ ммоль/л; $p < 0,001$. Уровень интерлейкина-6 (IL-6) в спинномозговой жидкости был значительно ниже в группе 2 по сравнению с группой 1: $11\,079 \pm 1277$ пг/мл против 6680 ± 989 пг/мл; $p = 0,021$. Тенденция к более низким системным уровням IL-6 в плазме крови была также обнаружена в группе 2: 104 ± 21 пг/мл против 58 ± 7 пг/мл; $p = 0,052$. Системные уровни IL-1 были значительно ниже во 2-й группе: $0,66 \pm 0,11$ пг/мл против $0,15 \pm 0,01$ пг/мл; $p < 0,001$. При этом уровни IL-1 в цереброспинальной жидкости не различались. Уровни фактора некроза опухоли не различались между двумя группами. Хотя в 2-й группе было больше пациентов с благоприятным исходом, разница не была статистически значимой, вероятно, из-за небольшого размера выборок. Результаты указывают на подавление высвобождения воспалительных цитокинов, в частности IL-6, у пациентов, получавших высокие дозы $MgSO_4$, и перспективу дальнейших исследований влияния Mg^{2+} на воспалительный сигнальный путь при церебральной ишемии после САК [46].

В работе Xia (2017) исследовали влияние воспалительного эффекта хирургических шовных магниевых скобок высокой чистоты в ректальных анастомозах с помощью экспрессии репортерного гена люциферазы *in vivo* у трансгенных мышей, с окрашиванием гематоксилин-эозином, иммуногистохимией и вестерн-блоттингом. Материалы на основе магния являются многообещающими биоразлагаемыми имплантатами, хотя влияние магния на воспаление изучено мало. Как и ожидалось, сильное опосредованное IL-1 β воспаление и инфильтрация наблюдались через 1 день после сшивания ректальных анастомозов с помощью высокочистого магния или титана. Однако через 4–7 дней после операции инфильтрация и другие признаки воспаления уменьшились более значительно в тканях, сшитых с помощью высокочистых магниевых штапелей. Это быстрое уменьшение воспаления было подтверждено иммуногистохимическим анализом через определение IL-6 и фактора некроза опухоли α (TNF- α). Вестерн-блоттинг также показал, что снижение воспалительной реакции связано с подавлением передачи сигналов TLR4/NF- κ B. В совокупности результаты предполагают, что высокочистые магниевые хирургические скобы подавляют воспалительную реакцию при накладывании ректальных анастомозов [47].

В обзоре Castiglioni (2017) указывается, что гипомagneмией способствует активация процессов свободнорадикального окисления (СРО), увеличению продукции пероксинитрита, нарушению местных защитных механизмов в кишечнике в результате нарушения микробиоты, активации фосфолипазы A2, следствием чего является избыточная продукция воспалительных эйкозаноидов и патологическое повышение проницаемости сосудистой стенки. Активация процессов СРО происходит при гипомagneмией, преимущественно

через механизм гиперпродукции ядерного фактора κB (NF- κB). Этим процессам противостоят противовоспалительные простагландины и IL-10 [48].

В работе Hu (2018) установлено, что дефицит магния увеличивает выработку провоспалительных цитокинов, и это постоянно сопровождается сенсibilизацией нейтрофилов, макрофагов и эндотелиальных клеток. Изучена способность магния регулировать поляризацию макрофагов и вызванное ими воспаление с активацией липополисахаридом (ЛПС) и интерфероном- γ (IFN- γ) или без нее. Исследователи также выяснили, влияет ли это воздействие на ингибирующие функции активированного макрофагального индуцированного воспаления на регенерацию хряща. Результаты показали, что магний ингибирует активацию макрофагов, о чем свидетельствует значительное снижение процента CCR7-положительных клеток, в то время как процент CD206-положительных клеток снизился в меньшей степени. После применения магния активация продукции как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов снижалась на уровне мРНК, а уровень некоторых цитокинов (IL-1 β , IL-6 и IL-10) снижался в супернатанте клеток при добавлении магния. Более того, магний уменьшал ядерную транслокацию и фосфорилирование NF- κB , препятствуя его активации. В итоге сделан вывод, что магний усиливает хондрогенную дифференцировку и устраняет побочные эффекты воспаления, вызванного активированными макрофагами [49].

Изоглицирризинат магния, новое молекулярное соединение, извлеченное из корня солодки, обладает большей противовоспалительной активностью и способностью защищать печень, чем глицирризин и β -глицирризиновая кислота. В исследовании Xie (2019) изучали противовоспалительный эффект и потенциальный механизм воздействия изоглицирризината магния на обработанные ЛПС клетки RAW264.7. Препарат магния подавлял индуцированную ЛПС продукцию провоспалительных медиаторов и ферментов в обработанных ЛПС клетках RAW264.7, включая TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-8, NO, и активность индуцибельной синтазы оксида азота. Генерация активных форм кислорода в обработанных ЛПС клетках RAW264.7 также была снижена. Изоглицирризинат магния ослаблял транслокацию NF- κB путем ингибирования и одновременно ингибировал ЛПС-индуцированную активацию митоген-активируемой протеинкиназы. Взятые вместе, эти результаты говорят о том, что изоглицирризинат магния подавляет воспаление, блокируя пути передачи сигналов NF- κB и митоген-активируемой протеинкиназы и подавляя генерацию активных форм кислорода и медиаторов воспаления [50].

Сульфат магния широко используется для нейропротекции плода при преждевременных родах, но механизм его действия все еще плохо изучен. Рецептор P2X7 (P2X7R) необходим для секреции IL-1 β и может блокироваться двухвалентными катионами, такими как ионы магния, и его собственным антагонистом, например бриллиантовым синим G. В работе Ozen (2020) стремились определить, может ли MgSO_4 во вре-

мя воспаления блокировать секрецию эндотелиального IL-1 β в модели *in vitro*. Воспаление индуцировалось ЛПС и (4-бензоилбензоил)-аденозин-5'-трифосфатом. Продemonстрировано, что MgSO_4 эффективен в блокировании IL-1 β -опосредованного воспаления в культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека как в фазе инициации, так и в фазе распространения воспаления. MgSO_4 оказывает противовоспалительный эффект путем подавления мембранного цитоплазматического пуринаргического P2X7R-рецептора [51].

Окислительный стресс усугубляется у гемодиализных пациентов несколькими факторами, включая уремическую среду и использование диализных жидкостей. Поскольку магний играет ключевую роль в модулировании иммунной функции и снижении окислительного стресса, в работе Vida (2020) стремились оценить, может ли повышение концентрации магния в различных диализных жидкостях защитить от окислительного стресса иммунокомпетентные клетки *in vitro*. Низкая концентрация магния (менее 0,5 ммоль/л) была ассоциирована с активацией процессов СРО и продукции малонового диальдегида. Создание высокой концентрации магния в диализных жидкостях (1,25–2,0 ммоль/л) способствовало защите от окислительного стресса, на что указывало снижение уровня активных форм кислорода и концентрации малонового диальдегида [52].

Связь между дефицитом магния и воспалением в научных сообщениях подчеркивается уже на протяжении десятилетий, и эта связь неоднократно изучалась. Пониженный уровень магния приводит к активации воспаления, а повышенный — подавляет воспалительную реакцию. Уже хорошо известно, что при сердечной недостаточности концентрация магния в плазме тесным образом обратно коррелирует с уровнем С-реактивного белка и TNF- α . Снижение уровня магния в плазме связано с повышенным содержанием хемоаттрактантного белка 1 моноцитов (MCP-1). В исследованиях на животных диета с низким содержанием магния способствует увеличению синтеза интерлейкинов и содержания в крови IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8 и MCP-1. Умеренный дефицит магния (при его поступлении в организм в количестве ~50 % от потребности) связан с повышенным уровнем TNF- α , окислительным стрессом и большим риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Активация протеинкиназы C, вызванная дефицитом магния, по-видимому, способствует синтезу и высвобождению цитокинов [53–55].

Определены по меньшей мере 7 механизмов активации системного воспаления в условиях дефицита магния. Среди них: 1) индукция способствующего воспалению окислительного стресса; 2) активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; 3) ослабление ингибирования кальциевых каналов и перегрузка клеток кальцием; 4) активация фагоцитов; 5) ослабление антагонизма магния в отношении NMDA-рецепторов с последующим эффектом эксайтотоксичности и гиперпродукции провоспалительной субстанции P; 6) активация передачи сигналов NF- κB и усиление транскрипции цитокинов и провоспалительных ге-

нов; 7) снижение уровня противовоспалительных медиаторов, таких как NO, липоксины, резолвины и протектины. Низкое содержание магния увеличивает окислительную активность нейтрофилов, в то время как высокое содержание магния значительно снижает продукцию оксидантов у крыс и полиморфно-ядерных клеток у человека. Примирующую способность фагоцитов было предложено рассматривать как механизм иммуновоспалительных процессов, вызванных дефицитом магния [53, 56, 57].

Роль магния в процессах детоксикации

Ни один протокол детоксикации не будет полным без применения магния. Магний очень важен для эффективного выведения токсических веществ из организма. Каждое химическое вещество, выводимое из организма, обменивается на пропорциональное количество магния. Кроме того, магний необходим для адекватного производства глутатиона, который обеспечивает мощнейший механизм детоксикации на клеточном уровне и уменьшает свободнорадикальные повреждения. Также магний необходим для удаления из организма ртути, свинца, цинка и мышьяка, которые он вытесняет из органов и тканей. Когда магния в организме достаточно, витамины группы В работают лучше, а градиенты клеточных протонов позволяют митохондриальным «электростанциям» обеспечивать адекватную энергопродукцию. В условиях дефицита магния организм подвергается большей тяжести свободнорадикальных повреждений, индуцированных наличием в нем токсичных металлов. Магний защищает мозг от воздействия таких токсичных металлов, как алюминий, кадмий, свинец, ртуть и никель. Низкий уровень магния в мозге позволяет токсичным металлам проникать в клетки мозга, что может иметь такие последствия, как эпилепсия, болезнь Альцгеймера и Паркинсона. Для увеличения поглощения магния и улучшения его доставки в клетки препараты магния рекомендуют комбинировать с применением цитрата холина. Обычный магний часто не всасывается эффективно, особенно у людей с нарушенным пищеварением и хроническими заболеваниями в старческом возрасте. Эти люди больше всего нуждаются в поддержке, которую обеспечивает магний. Поглощение магния клетками влечет за собой энергетически зависимый этап, который усиливается добавлением холина [58–60].

В исследовании Boujelben (2018) изучалось влияние кадмия на активацию процессов СРО у крыс. Кадмий накапливался в печени, почках и семенниках. В гомогенатах тканей этих органов обнаружено значительное увеличение содержания малонового диальдегида. В сыворотке крови имело место снижение уровня α -токоферола и ретинола. В плазме крови обнаружено увеличение активности супероксиддисмутазы. Применение магния сульфата приводило к уменьшению накопления кадмия в печени, почках и семенниках и снижению в них содержания малонового диальдегида. Одновременно возрастала концентрация α -токоферола и ретинола, снижалась активность супероксиддисмутазы [61].

Ранее было проведено исследование Djukić-Ćosić (2007), в котором изучалось протективное действие магния в условиях кадмиевой интоксикации у мышей. Изучалось содержание глутатиона в тех органах, которые более всего накапливают кадмий. Острая интоксикация кадмием значительно снизила содержание глутатиона в печени через 4, 6 и 12 часов после введения кадмия и увеличила содержание глутатиона в почках через 12, 24 и 48 часов, но не вызвала значительных изменений содержания глутатиона в семенниках. Предварительная обработка магнием уменьшала наблюдаемые изменения содержания глутатиона в почках и печени. Терапия магнием оказала положительный эффект не только в условиях острой интоксикации кадмием, но и при его длительном введении [62].

Антиоксидантный эффект магниевой терапии присутствует не только при отравлениях тяжелыми металлами. Токсичность монооксида углерода (CO) в первую очередь обусловлена системной гипоксией, вызванной нарушением доставки кислорода. Исследования показывают, что CO может значительно активировать перекисное окисление липидов в головном мозге и обусловленные активацией лейкоцитов воспалительные изменения. Исследование Yavuz (2013) ставило целью выяснить, может ли сульфат магния предотвратить или уменьшить перекисное окисление липидов мозга, вызванное токсичностью CO, у крыс. Уровень малонового диальдегида после вдыхания CO был повышен в группе животных, получавших физиологический раствор, и снижался при введении магния сульфата. Активность супероксиддисмутазы снизилась в группе с применением физиологического раствора и увеличилась в группе, где применялся $MgSO_4$. Активность каталазы увеличивалась в группе применения физиологического раствора и снижалась в группе лечения $MgSO_4$. Активность глутатионпероксидазы была низкой в группе животных, получавших физиологический раствор, и увеличивалась в группе, где применяли $MgSO_4$. Отравление CO причинило значительный ущерб, выявляемый в течение первых 6 часов от начала вдыхания ядовитого газа. Защитный эффект сульфата магния при окислительном повреждении также был выявлен в течение первых 6 часов [63].

Констатировано достоверное снижение продукции эндогенного CO в организме пострадавших с тяжелой политравмой в состоянии шока под влиянием включения в состав жидкостной реанимации гипертонического раствора магния сульфата в физиологическом растворе, а также у пациентов с торакальной травмой с легочной контузией, осложненной формированием синдрома острой бронхолегочной дыхательной недостаточности [64, 65].

Предположена и экспериментально показана эффективность магниевой терапии при токсическом воздействии фосфорорганических соединений (ФОС) [66, 67]. В работе Ajilore (2018) *in vitro* изучено действие хлорпирифоса на активность холинэстеразы, Na^+/K^+ -АТФазы и Ca^{2+} -АТФазы в крови доноров без введения в нее магния, а также в условиях применения магния

хлорида. Результаты показали, что хлорпирифос значительно ($P < 0,05$) снижает активность холинэстеразы как в плазме, так и в эритроцитах. Активность Na^+/K^+ -АТФазы и Ca^{2+} -АТФазы эритроцитов также была значительно ($P < 0,05$) снижена хлорпирифосом, в то время как магния хлорид противодействовал эффектам хлорпирифоса со значительным ($P < 0,05$) повышением активности холинэстеразы, Na^+/K^+ -АТФазы и Ca^{2+} -АТФазы. Ученые пришли к выводу, что магния хлорид нейтрализует эффекты хлорпирифоса, способствуя нормальной активности АТФазы и ингибируя высвобождение ацетилхолина из клетки [68].

Лечение острых отравлений фосфорорганическими или карбаматными инсектицидами часто оказывается неэффективным, и от них ежегодно умирают десятки тысяч человек. Исследователи во главе с Brvar (2018) провели метаанализ результатов исследований, посвященных применению MgSO_4 или препаратов, блокирующих кальциевые каналы, в комплексном лечении таких пациентов, чтобы уменьшить высвобождение ацетилхолина в холинергических синапсах. Доклинические исследования на грызунах показали пользу лечения препаратами, блокирующими кальциевые каналы, в отношении смертности, если их вводили до или вскоре после воздействия ФОС, в дополнение к атропину и/или оксиму. У свиней применение MgSO_4 после отравления фосфорорганическими инсектицидами снижает холинергическую стимуляцию и тяжесть холинергического синдрома. Следует отметить, что MgSO_4 дополнительно подавлял активность бутирилхолинэстеразы в сыворотке в одном исследовании на крысах. Результаты клинических исследований, в которых препараты, блокирующие кальциевые каналы, и MgSO_4 использовались для лечения сердечных аритмий и гипертонических сокращений матки у пациентов, отравленных ФОС, показали реверсию воздействия фосфорорганических инсектицидов на нервно-мышечные соединения под влиянием MgSO_4 . При сравнении результатов клинических исследований выявлено, что только четыре из восьми исследований были рандомизированными и контролируемыми; все исследования были посвящены применению MgSO_4 и имели значительный риск систематической ошибки. В их число был включен 441 пациент, из которых 239 пациентов получали MgSO_4 , 202 пациента составили контрольную группу. Объединенные отношения шансов при использовании MgSO_4 для снижения смертности и для снижения потребности в интубации и вентиляции во всех восьми исследованиях составили 0,55 (95% доверительный интервал (ДИ) — 0,32–0,94) и 0,52 (95% ДИ 0,34–0,79) соответственно. Однако результаты более качественных рандомизированных контролируемых исследований III фазы, дающих более консервативные оценки, были неоднородными. Хотя небольшое исследование с увеличением дозы показало пользу от более высоких доз MgSO_4 , в большинстве исследований не было доказательств эффекта дозы. О побочных эффектах сообщалось редко: 11,1 % пациентов в рандомизированных контролируемых испытаниях, получавших самую высокую дозу MgSO_4 ,

требовали прекращения инфузии из-за гипотензии. Как доклинические, так и клинические данные свидетельствуют о том, что MgSO_4 и препараты, блокирующие кальциевые каналы, могут быть многообещающими дополнительными препаратами для лечения пациентов с острыми отравлениями ФОС. Однако в настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать их использование. Для получения необходимых доказательств нужны крупные многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования, в которых будут тестироваться препараты, блокирующие кальциевые каналы, и MgSO_4 , с тщательной идентификацией инсектицидов и объективной оценкой суррогатных маркеров токсичности, включая активность бутирилхолинэстеразы [69].

Положительный эффект препаратов магния при дигиталисной интоксикации хорошо известен [70].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке этой статьи.

Список литературы

1. Cuciureanu M.D., Vink R. *Magnesium and stress [Internet]. Magnesium in the Central Nervous System. Ed. by R. Vink and M. Nechifor. Adelaide (AU): University of Adelaide Press, 2011. 356 p. DOI: <https://doi.org/10.1017/UPO9780987073051>.*
2. Whyte K.F., Addis G.J., Whitesmith R., Reid J.L. *Adrenergic control of plasma magnesium in man. Clin. Sci. (Lond.). 1987, Jan. 72(1). 135-8. DOI: 10.1042/cs0720135.*
3. Seelig M. *Consequences of magnesium deficiency on the enhancement of stress reactions. preventive and therapeutic implications (a review). J. Am. Coll. Nutr. 1994, Oct. 13(5). 429-46. DOI: 10.1080/07315724.1994.10718432.*
4. Dong J.F., Cruz M.A., Aboulfatova K. et al. *Magnesium maintains endothelial integrity, up-regulates proteolysis of ultra-large von Willebrand factor, and reduces platelet aggregation under flow conditions. Thromb. Haemost. 2008, Mar. 99(3). 586-93. DOI: 10.1160/TH07-11-0694.*
5. Tejero-Talado M.I., Kramer J.H., Mak Iu T., Komarov A.M., Weglicki W.B. *The nerve-heart connection in the pro-oxidant response to Mg-deficiency. Heart Failure Rev. 2006. 11(1). 35-44. DOI: 10.1007/s10741-006-9191-7.*
6. Franz K.B. *A functional biological marker is needed for diagnosing magnesium deficiency. J. Am. Coll. Nutr. 2004, Dec. 23(6). 738S-41S. DOI: 10.1080/07315724.2004.10719418.*
7. Білецький О.В. Зміни концентрації електролітів плазми крові в умовах магnezіальної терапії у пацієнтів у стані травматичного шоку на тлі політравми. *Медицина невідкладних станів. 2019. 5(100). 69-73.*
8. Білецький О.В. Застосування магнію сульфату в складі негайного анестезіологічного забезпечення ургентного хірургічного втручання для постраждалих із сполученою травмою в стані геморагічного шоку. *Вісник проблем біології і медицини. 2018. 2(144). 142-5.*
9. Білецький О.В. Ефект застосування магнію сульфату з метою стабілізації гемодинаміки на ранньому шпитальному етапі в постраждалих із міокардіальною контузією на тлі політравми. *Вісник проблем біології і медицини. 2019. 1. 1(148). 96-101.*

10. Eby G.A., Eby K.L. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med. Hypotheses*. 2006. 67(2). 362-70. DOI: 10.1016/j.mehy.2006.01.047.
11. Bednarczyk P., Dolowy K., Szewczyk A. Matrix Mg^{2+} regulates mitochondrial ATP-dependent potassium channel from heart. *FEBS Lett.* 2005, Mar. 579(7). 1625-32. DOI: 10.1016/j.febslet.2005.01.077.
12. Muir K.W. Magnesium in stroke treatment. *Postgrad. Med. J.* 2002, Nov. 78(925). 641-5. DOI: 10.1136/pmj.78.925.641.
13. Boron W.F., Boulpaep E.L. Medical physiology: a cellular and molecular approach. 2nd edn. Walter F., Boron & Emile L. Boulpaep. United States, Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2009. 1337 p. English ISBN: 9781416031154.
14. Biancani P., Harnett K.M. Signal transduction in lower esophageal sphincter circular muscle [Internet]. *GI Motility online*. PART 1. Oral cavity, pharynx and esophagus [Published 16 May 2006]. Available from: <https://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo24.html>.
15. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Moore P.K. Pharmacology. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003. 797 p. ISBN 0443071454.
16. Szewczyk B., Poleszak E., Sowa-Kucma M. et al. Antidepressant activity of zinc and magnesium in view of the current hypotheses of antidepressant action. *Pharmacol. Rep.* 2008, Sep-Oct. 60(5). 588-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19066406/>
17. Nishizawa Y., Morii H., Durlach J. New Perspectives in Magnesium Research, Nutrition and Health. London: Springer-Verlag, 2007. 411 p. ISBN 978-1-84628-483-0.
18. Cernak I., Savic V.J., Kotur J., Proric V., Velijovic M., Grbovic D. Characterization of plasma magnesium concentration and oxidative stress following graded traumatic brain injury in humans. *J. Neurotrauma*. 2000, Jan. 17(1). 53-68. DOI: 10.1089/neu.2000.17.53.
19. Chiarello D.I., Marin R., Proverbio F., Benzo Z., Botana D., Abad C. Effect of Hypoxia on the Calcium and Magnesium Content, Lipid Peroxidation Level, and Ca^{2+} -ATPase Activity of Syncytiotrophoblast Plasma Membranes from Placental Explants. *Hindawi. BioMed Research International*. 2014. Article ID 597357. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/597357>.
20. Rupniak N.M.J. Substance P (NK1 receptor) antagonists. In: *Handbook of Stress and the Brain. Part 2. Stress. Integrative and Clinical Aspects*. Steckler T., Kalin N.H., Reul J.M.H.M. (eds). New York: Elsevier, 2005. P. 423-35. eBook ISBN: 9780080553245.
21. Carrasco G.A., Van de Kar L.D. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur. J. Pharmacol.* 2003, Feb 28. 463(1-3). 235-72. DOI: 10.1016/s0014-2999(03)01285-8.
22. De Souza E.B. Corticotropin-releasing factor receptors. physiology, pharmacology, biochemistry and role in central nervous system and immune disorders. *Psychoneuroendocrinol.* 1995. 20(8). 789-819. DOI: 10.1016/0306-4530(95)00011-9.
23. Cratty M.S., Birkle D.L. N-methyl-D-aspartate (NMDA)-mediated corticotropin-releasing factor (CRF) release in cultured rat amygdala neurons. *Peptides*. 1999. 20(1). 93-100. DOI: 10.1016/s0196-9781(98)00147-8.
24. Murck H. Magnesium and affective disorders. *Nutr. Neurosci.* 2002, Dec. 5(6). 375-89. DOI: 10.1080/1028415021000039194.
25. Jee D., Lee D., Yun S., Lee C. Magnesium sulphate attenuates arterial pressure increase during laparoscopic cholecystectomy. *Brit. J. Anaesth.* 2009, Oct. 103(4). 484-9. DOI: 10.1093/bja/aep196.
26. Neumann I.D., Veenema A.H., Beiderbeck D.I. Aggression and anxiety: social context and neurobiological links. *Front. Behav. Neurosci.* 2010, Mar 30. 4. 12. DOI: 10.3389/fnbeh.2010.00012.
27. Clerc P., Young C.A., Bordt E.A., Grigore A.M., Fiskum G., Polster B.M. Magnesium Sulfate Protects Against the Bioenergetic Consequences of Chronic Glutamate Receptor Stimulation. *PLoS One*. 2013. 8(11). e79982. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079982>.
28. Shimosawa T., Takano K., Ando K., Fujita T. Magnesium Inhibits Norepinephrine Release by Blocking N-Type Calcium Channels at Peripheral Sympathetic Nerve Endings. *Hypertension*. 2004. 44(6). 897-902. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000146536.68208.84>.
29. Huang C.L., Kuo E. Mechanism of Hypokalemia in Magnesium Deficiency. *JASN*. 2007, Oct. 18(10). 2649-52. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2007070792>.
30. Flatman P.W., Lew V.L. The magnesium dependence of sodium-pump-mediated sodium-potassium and sodium-sodium exchange in intact human red cells. *J. Physiol.* 1981, Jun. 315. 421-46. DOI: 10.1113/jphysiol.1981.sp013756.
31. Lin F., Conti F., Moran O. Competitive blockage of the sodium channel by intracellular magnesium ions in central mammalian neurones. *Eur. Bioph. Journal*. 1991, Jan 01. 19(3). 109-18. Available from: <https://europepmc.org/article/med/1647946>.
32. *Cell Physiology Source Book*. 4th ed. Essentials of Membrane Biophysics. Ed by N. Sperelakis. University of Cincinnati. Ohio: Academic Press: Elsevier, 2011. 996 p. eBook ISBN: 9780123877574.
33. Günther T. Na^+/Mg^{2+} Antiport in Non-Erythrocyte Vertebrate Cells. *Magnesium Research*. 2007. 20(2). 89-99. DOI: 10.1684/mrh.2007.0100.
34. Günther T. Concentration, compartmentation and metabolic function of intracellular free Mg^{2+} . *Magnesium Research*. 2006, Dec. 19(4). 225-36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17402290/>
35. Günther T. Mechanisms, regulation and pathologic significance of Mg^{2+} efflux from erythrocytes. *Magnesium Research*. 2006, Sep. 19(3). 190-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17172009/>
36. Ebel H., Günther T. Na^+/Mg^{2+} antiport in erythrocytes of spontaneously hypertensive rats: role of Mg^{2+} in the pathogenesis of hypertension. *Magnesium Research*. 2005, Sep. 18(3). 175-85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16259378/>
37. Ebel H., Günther T. Stimulation of Na^+/Mg^{2+} antiport in rat erythrocytes by intracellular Cl^- . *FEBS Lett.* 2003, May 22. 543(1-3). 103-7. DOI: 10.1016/s0014-5793(03)00417-4.
38. Günther T. Mechanisms and regulation of Mg^{2+} efflux and Mg^{2+} influx. *Miner Electrolyte Metab.* 1993. 19(4-5). 259-65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8264512/>
39. Fulop T. How does hypomagnesemia-induced hypokalemia occur? [Internet]. *Medscape. Emergency Medicine, NEWS & perspective* [Updated. Oct 30, 2020]. Available from: <https://www.medscape.com/answers/2038394-35958/how-does-hypomagnesemia-induced-hypokalemia-occur>.
40. Gragossian A., Bashir K., Friede R. Hypomagnesemia [Internet]. *StatPearls* [Last Update. September 6, 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500003/>
41. Білецький О.В. Зміни концентрації електролітів плазми крові в умовах магnezіальної терапії у пацієнтів у стані травматичного шоку на тлі політравми. *Медицина невідкладних станів*. 2019. 5(100). 69-73.

42. Strandvik G.F. Hypertonic saline in critical care: a review of the literature and guidelines for use in hypotensive states and raised intracranial pressure. *Anaesthesia*. 2009, Sep. 64(9). 990-1003. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2009.05986.x
43. Nielsen F.H. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. *J. Inflam. Research*. 2018. 11. 25-34. DOI: 10.2147/JIR.S136742.
44. Moslehi N., Vafa M., Rahimi-Foroushani A., Golestan B. Effects of oral magnesium supplementation on inflammatory markers in middle-aged overweight women. *J. Res. Med. Sci*. 2012. Jul. 17(7). 607-14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3685774/>
45. Kramer J.H., Spurney C., Iantorno M. et al. Neurogenic Inflammation and Cardiac Dysfunction due to Hypomagnesemia. *Am. J. Med. Sci*. 2009, Jul. 338(1). 22-7. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181a4ee4d.
46. Muroi C., Burkhardt J.K., Hugelshofer M., Seule M., Mishima K., Keller E. Magnesium and the inflammatory response. potential pathophysiological implications in the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Magnesium Research*. 2012. 25(2). 64-71. Available from: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/74189/>
47. Xia J., Chen H., Yan J., Wu H., Wang H., Guo J. et al. High-Purity Magnesium Staples Suppress Inflammatory Response in Rectal Anastomoses. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2017. 9(11). 9506-15. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsami.7b00813>.
48. Castiglioni S., Cazzaniga A., Locatelli L. Am. Maier J. Burning magnesium, a sparkle in acute inflammation: gleams from experimental models. *Magnesium Research*. 2017, Feb 01. 30(1). 8-15. DOI: 10.1684/mrh.2017.0418.
49. Hu T., Xu H., Wang C., Qin H., An Z. Magnesium enhances the chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells by inhibiting activated macrophage-induced inflammation. *Scientific Reports*. 2018. Feb 21. 8. 3406. DOI: 10.1038/s41598-018-21783-2.
50. Xie P., Li X., Zhu J., Wu J., Geng S., Zhong C. Magnesium isoglycyrrhizinate suppresses LPS-induced inflammation and oxidative stress through inhibiting NF- κ B and MAPK pathways in RAW264.7 cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2019. 27(3). 516-24. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0968089618316171>.
51. Ozen M., Xie H., Shin N., Al Y.G., Clemens J., McLane M.W. et al. Magnesium sulfate inhibits inflammation through P2X7 receptors in human umbilical vein endothelial cells. *Pediatric Research*. 2020. 87. 463-71 Available from: <https://www.nature.com/articles/s41390-019-0557-7?proof=t>.
52. Vida C., Carracedo J., de Sequeira P. et al. Increasing the Magnesium Concentration in Various Dialysate Solutions Differentially Modulates Oxidative Stress in a Human Monocyte Cell Line. *Antioxidants*. 2020. 9(4). 319. Available from: <https://doi.org/10.3390/antiox9040319>
53. Liu M., Dudley, Jr. SC. Magnesium, Oxidative Stress, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2020. Oct. 9(10). 907. DOI: 10.3390/antiox9100907
54. Almozni-Sarafian D., Berman S., Mor A., Shteinshneider M., Gorelik O., Tzur I. et al. Magnesium and C-reactive protein in heart failure. An anti-inflammatory effect of magnesium administration? *Eur. J. Nutr*. 2007, Jun. 46(4). 230-7. DOI: 10.1007/s00394-007-0655-x.
55. Altura B.M., Shah N.C., Shah G.J., Zhang A., Li W., Zheng T., Perez-Albela J.L., Altura B.T. Short-term Mg deficiency upregulates protein kinase C isoforms in cardiovascular tissues and cells. relation to NF- κ B, cytokines, ceramide salvage sphingolipid pathway and PKC-zeta. Hypothesis and review. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2014. Jan. 7(1). 1-21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24482684/>
56. Mazur A., Maier J.A., Rock E., Gueux E., Nowacki W., Rayssiguier Y. Magnesium and the inflammatory response. Potential physiopathological implications. *Arch. Biochem. Biophys*. 2007, Feb 01. 458(1). 48-56. DOI: 10.1016/j.abb.2006.03.031.
57. Ferrè S., Baldoli E., Leidi M., Maier J.A.M. Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NF κ B. *Biochim. Biophys. Acta*. 2010, Nov. 1802(11). 952-8. DOI: 10.1016/j.bbadis.2010.06.016.
58. Jaffe R. Three Safe & Simple Ways to Detox [Internet]. Holistic Primary Care. News for Health & Healing [Wednesday, 11 May 2016 0. 52. cited 03 Aug 2021]. Available from: <https://holisticprimarycare.net/topics/prevention-practice-pearls/three-safe-simple-ways-to-detox/>
59. Rashvand S., Mobasser M., Tarighat-Esfanjani A. Effects of Choline and Magnesium Concurrent Supplementation on Coagulation and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Pilot Clinical Trial. *Biol. Trace Elem. Res*. 2020, Apr. 194(2). 328-35. DOI: 10.1007/s12011-019-01802-7.
60. Speich M., Auget J.L., Arnaud P. Correlations between magnesium and heavy metals in blood and sixteen tissues of rabbits. *Magnesium Research*. 1989, Sep. 2(3). 179-82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2640901/>
61. Boujelben M., Abdennabi R., Elfki A. The protective effect of Mg on accumulation biomarkers and markers of Cd-induced oxidative stress in adult male Wistar rats. *Clinical Case Reports, Research & Trials*. 2018, Feb 09. 3. 4-15. Available from: <http://www.kenkyugroup.org/article/13/134/The-protective-effect-of-Mg-on-accumulation-biomarkers-and-markers-of-Cd-induced-oxidative-stress-in-adult-male-wistar-rats>.
62. Djukić-Čosić D., Ninković M., Maličević Z., Matović V., Soldatović D. Effect of magnesium pretreatment on reduced glutathione levels in tissues of mice exposed to acute and subacute cadmium intoxication. a time course study. *Magnesium Research*. 2007. Sep. 20(3). 177-86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17972460/>
63. Yavuz Y., Mollaoglu H., Yürümez Y. et al. Therapeutic effect of magnesium sulphate on carbon monoxide toxicity-mediated brain lipid peroxidation. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2013. 17(Suppl. 1). 28-33. Available from: <https://www.sig-maaldrich.com/UA/en/tech-docs/paper/181920>.
64. Курсов С.В., Белецкий А.В., Лизогуб К.И., Лизогуб Н.В. Мониторинг содержания в крови карбоксигемоглобина для оценки тяжести травматического шока и реперфузионных повреждений. *Медицина неотложных состояний*. 2017. 1(80). 32-8.
65. Яковцов І.З., Білецький О.В., Курсов С.В., Яцина Г.С., Скоропліт С.М. Підвищення ендогенної продукції монооксиду вуглецю та утворення небезпечного вмісту в крові карбоксигемоглобіну в пацієнтів із політравмою, які перебувають у критичних станах. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2018. 4(32). 45-50.
66. Eddleston M., Buckley N.A., Eyer P., Dawson A.H. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*. 2008, Feb 16. 371(9612). 597-607. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61202-1.
67. Pajoumand A., Shadnia S., Rezaie A., Abdi M., Abdolahi M. Benefits of magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides. *Hum. Exp. Toxicol*. 2004, Dec. 23(12). 565-9. DOI: 10.1191/0960327104ht4890a.

68. Ajilore B.S., Alli A.A., Oluwadairo T.O. Effects of magnesium chloride on in vitro cholinesterase and ATPase poisoning by organophosphate (chlorpyrifos). *Pharmacol Res. Perspect.* 2018, Jun. 6(3). e00401. DOI: 10.1002/prp2.401.

69. Bravar M., Chan M.Y., Dawson A.H., Ribchester R.R., Eddleston M. Magnesium sulfate and calcium channel blocking drugs as antidotes for acute organophosphorus insecticide poisoning: a systematic review and meta-

analysis. *Clinical Toxicology.* 2018, Aug. 56(8). 725-36. DOI: 10.1080/15563650.2018.1446532.

70. Sellar R.H. The role of magnesium in digitalis toxicity. *Am. Heart Journal.* 1971, Oct. 82(4). 551-6. DOI: 10.1016/0002-8703(71)90242-0.

Получено/Received 19.07.2021

Рецензовано/Revised 02.08.2021

Принято в печать/Accepted 06.08.2021 ■

S.V. Kursov, V.V. Nikonov, O.V. Biletskyi, O.E. Feskov, S.M. Skoroplit
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

MNPE "O.I. Meschchaninov Kharkiv Clinical Emergency Hospital" of the Kharkiv Regional Council, Kharkiv, Ukraine

Physiology of magnesium metabolism and the use of magnesium in intensive care (part 2)

Abstract. In the second part of the review, aspects of changes in magnesium metabolism under conditions of severe stress, mechanisms of anti-stress protection of the body with the participation of magnesium, features of magnesium participation in water-electrolyte metabolism at the cellular level, the anti-inflammatory effect of magnesium and the role of magnesium in the processes of detoxification of the body in acute poisoning with certain poisons are considered. The main mechanisms of the body's magnesium defence are to suppress the mechanisms of oxidative stress by limiting the production of stress hormones, the intake of ionized calcium and sodium into cells with a decrease in the severity of transmineralization and sodium retention in the body, suppressing the action of factors that initiate the development of inflammation and reducing the production of pro-inflammatory mediators, in blocking and protecting glutamate receptors. Magnesium therapy can help keep effective energy production in the body in critical conditions by maintaining the functioning of the Na^+/K^+ -ATPase, the work of the

Na^+/H^+ -exchanger, helping reduce the severity of cellular acidosis. The mechanisms of functioning and the prescription of the sodium-magnesium antiporter are discussed. Hypertonic solutions of magnesium sulfate are being injected at a high rate to create the effect of rapid low-volume fluid resuscitation, thereby eliminating the dangerous effects of severe hyperchloremia and hypernatremia that occur when using hypertonic sodium chloride solutions. In toxicology, magnesium preparations are used to protect the body when exposed to heavy metals, organophosphorus compounds. They also help reduce the severity of oxidative stress caused by heavy metals, inhibit excess production of endogenous carbon monoxide, and limit free radical damage in its pathological effect. During detoxification, magnesium prevents depletion of the antioxidant system by helping maintain sufficient levels of glutathione and other antioxidants in cells.

Keywords: magnesium; water-electrolyte metabolism; hypomagnesemia; intensive care; magnesium therapy; stress; inflammation; intoxication; free radical oxidation; review

Курсов С.В., Ніконов В.В., Білецький О.В., Феськов О.Е., Скоропліт С.М.
Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

КНП «Харківська клінічна лікарня швидкої та невідкладної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» Харківської міської ради, м. Харків, Україна

Фізіологія обміну магнію та застосування магnezії в інтенсивній терапії (частина 2)

Резюме. У другій частині огляду розглядаються аспекти змін магнієвого обміну в умовах важкого стресу, механізми анти-стресового захисту організму за участю магнію, особливості участі магнію у водно-електролітному обміні на рівні клітини, протизапальний ефект магнію і його роль у процесах детоксикації організму при гострих отруєннях деякими отрутами. Основні механізми магнієвого захисту організму полягають у пригніченні механізмів окисного стресу за рахунок обмеження продукції стресових гормонів, обмеження надходження до клітин іонізованого кальцію і натрію зі зменшенням тяжкості трансмінералізації і затримки натрію в організмі, у пригніченні дії факторів, що ініціюють розвиток запалення, і в зменшенні продукції прозапальних медіаторів, у блокуванні та захисті глутаматних рецепторів. Магnezіальна терапія може сприяти збереженню ефективної енергетичної продукції в організмі при критичних станах за рахунок підтримки функціонування Na^+/K^+ -АТФази, підтримки роботи Na^+/H^+ -ексчанджера, сприяючи зменшенню тяжкості клітинного ацидозу. Обгово-

рюється механізм функціонування та призначення натрієво-магнієвого антипорту. Гіпертонічні розчини магнію сульфату вводять у високому темпі для створення ефекту швидкої малооб'ємної рідинної ресусцитації, виключаючи тим самим небезпечні ефекти тяжкої гіперхлоремії і гіпернатріємії, що виникають при застосуванні гіпертонічних розчинів натрію хлориду. У токсикології препарати магнію використовуються для захисту організму при впливі важких металів, фосфорорганічних сполук. Вони також перешкоджають окисному стресу, який створюють важкі метали, сприяють зменшенню продукції ендogenous монооксиду вуглецю і обмежують вільнорадикальні пошкодження при його патологічному впливі. При детоксикації магній попереджає виснаження антиоксидантної системи, сприяючи збереженню в клітинах достатнього рівня глутатіону та інших антиоксидантів.

Ключові слова: магній; водно-електролітний обмін; гіпомагnezія; інтенсивна терапія; магnezіальна терапія; стрес; запалення; інтоксикація; вільнорадикальне окислення; огляд