

МАГНІЙ І СТРЕС

Бабієнко В.В., Мокієнко А.В., Комлевої О.М., Горошков О.В.
Одеський національний медичний університет
mokienkoav56@gmail.com

МАГНИЙ И СТРЕСС

Бабиенко В.В., Мокиенко А.В., Комлевой О.М., Горошков А.В.
Одесский национальный медицинский университет
mokienkoav56@gmail.com

MAGNESIUM AND STRESS

Babienko V.V., Mokiienko A.V., Komlevoy O.M., Gorshkov O.V.
Odessa National Medical University
mokienkoav56@gmail.com

Summary/Резюме

Introduction

Magnesium status is highly associated with stress levels, with both stress and hypomagnesemia potentiating each other's negative effects.

The goal of the work

Characterization of problem magnesium and stress.

Materials and methods

Bibliometric, analytical.

Research results

Indeed, hypomagnesemia has been associated with stressful conditions such as photosensitive headache, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, audiogenic stress, cold stress, and physical stress, amongst others. The role of magnesium in these conditions is unclear, although a number of potential mechanisms for magnesium's action have been identified including via the glutamatergic, serotonergic, and adrenergic neurotransmitter systems, as well as via several neurohormones. The current review examines the link between magnesium deficiency and stress, focusing on the association between magnesium and various stress pathologies, magnesium's potential interaction with stress pathways, and magnesium's effects on the brain.

Key words: *magnesium, stress, stress pathologies, brain.*

Введение

Статус магния сильно связан с уровнем стресса, причем как стресс, так и гипомagneмия потенцируют негативное влияние друг друга.

Цель работы

Характеристика проблемы магний и стресс.

Материалы и методы

Библиометрические, аналитические.

Результаты исследования

Анализ данных литературы свидетельствует о связи гипомagneмии со стрессовыми состояниями. В частности, это фотосенситивная головная боль, фибромиалгия, синдром хронической усталости, аудиогенный, холодовой и физический стресс. Роль магния в этих состояниях неясна, хотя был обнаружен ряд потенциальных механизмов действия магния, в том числе из-за глутаматергических, серотонинергических и адренергических нейромедиаторных систем, а также через несколько нейрогормонов. Рассматривается связь между дефицитом магния и стрессом, сосредотачиваясь на связи между магнием и различными патологиями стресса, потенциального взаимодействия магния со стрессовыми путями и воздействии магния на мозг.

Ключевые слова: магний, стресс, патологии стресса, мозг

Вступ

Статус магнію сильно пов'язаний із рівнем стресу, причому як стрес, так і гіпомagneмія потенціюють негативний вплив один одного.

Мета роботи

Характеристика проблемы магний і стрес.

Матеріали і методи

Бібліометричні, аналітичні.

Результати дослідження

Аналіз даних літератури свідчить про зв'язок гіпомagneмії зі стресовими станами. Зокрема, це фотосенситивний головний біль, фіброміалгія, синдром хронічної втоми, аудиогенний, холодовий і фізичний стрес. Роль магнію в цих станах неясна, хоча було виявлено ряд потенційних механізмів дії магнію, в тому числі через глутаматергічні, серотонінергічні та адренергічні нейромедіаторні системи, а також через кілька нейрогормонів. Розглядається зв'язок між дефіцитом магнію та стресом, зосереджуючись на зв'язку між магниєм і різними патологіями стресу, потенційній взаємодії магнію зі стресовими шляхами та впливі магнію на мозок.

Ключові слова: магній, стрес, патології стресу, мозок

Вступ

На початку двадцятого століття Уолтер Кеннон започаткував дослідження щодо важливості симпатичної нервової системи в адаптації організму. Клод Бернар був першим, хто визначив термін «*mieu interieur*» як «сталість внутрішнього середовища». Волтер Кеннон ввів терміни «гомеостаз» і «*fight-or-flight response*» — «відповідь боротьба або втеча». Згодом Ганс Сельє в 1936 році

запропонував концепцію загального адаптаційного синдрому як неспецифічну реакцію організму на будь-яку вимогу до змін. Він складається з трьох стадій адаптації: початкова короткочасна тривожна реакція, тривалий період опору і, нарешті, стадія виснаження і смерті. Незважаючи на відсутність загальноприйнятого визначення, стрес можна розуміти як складну адаптивну біохімічну, фізіологічну, психологічну та

генетичну зміну експресії організму (реакція на стрес), викликану стимулом (стресором), який мозок сприйняв як небезпечний.

Нейроендокринна реакція на стрес ініціює гіпервентиляцію, підвищення артеріального тиску, прискорене серцебиття, судомоторну реакцію (потовиділення), посилений приплив крові до скелетних м'язів і порушення функції кишечника (захисна реакція «боротьби або втечі»), щоб дати можливість тілу вижити. Крім того, активуються нейрони в гіпокампі та неокортексі, де загрозові стимули асоціюються зі страхом для адаптації майбутньої поведінки, щоб уникнути небезпеки.

Для подальшого уточнення концепції стресу Sterling and Eyer (1981) запропонували термін алостазис для опису процесу досягнення стабільності через зміни. Порівняно з гомеостатичними значеннями (кисень крові, рН крові та температура тіла), які мають бути у вузькому діапазоні, алостатичні медіатори (гормони гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, катехоламіни та цитокіни) можуть відрізнятися під час повсякденних і сезонних справ.

Нині глибокі наслідки стресу для патології людини одностайно визнаються і представляють собою динамічну область досліджень. Існує постійний інтерес до виявлення нових можливостей для полегшення стресу та покращення якості життя в сучасному світі, що швидко змінюється.

Ідея про те, що добавки магнію (Mg) змінюють ефект хронічного стресу, виникла в 1981 році (Classen, 1981) [1]. Ця гіпотеза, безумовно, можлива, враховуючи повсюдне поширення та роль магнію в організмі [2].

Мета роботи

Характеристика проблеми магній і стрес [3].

Матеріали і методи

Бібліометричні, аналітичні.

Результати дослідження

Взаємодія магнію зі стресовими шляхами

Показано, що гострий стрес пов'язаний із підвищенням рівня магнію в плазмі крові та збільшенням екскреції магнію з сечею [4]. Переміщення магнію з внутрішньоклітинного простору в позаклітинний спочатку відіграє захисну роль, щоб зменшити несприятливі наслідки стресу, але тривалі періоди стресу призводять до прогресуючого дефіциту магнію та шкідливих наслідків для здоров'я. Крім того, стрес і гіпомагніємія потенціюють негативні ефекти один одного в патогенному замкнутому колі. Низьке співвідношення Mg/Ca посилює вивільнення катехоламінів у відповідь на стрес. Жирні кислоти, що утворюються в результаті адренергічного ліполізу, утворюють недисоційовані магнієві мила, що ще більше посилює дефіцит магнію. Дефіцит Mg також сприяє вивільненню судинозвужувальних факторів і факторів агрегації тромбоцитів (похідних від метаболізму жирних кислот і ендотелію), збільшує співвідношення тромбоксану V2 до простагландину I2 (TxV2/PglI2) і посилює внутрішньосудинне згортання крові [5-7]. Найцікавіше те, що дефіцит Mg сам по собі не викликає певної патології, але знижує толерантність до вторинного стресу [8].

Активні транспортні системи між плазмою та спинномозковою рідиною забезпечують підвищені та відносно постійні концентрації магнію в спинномозковій рідині (зазвичай 1,1 ммоль/л у спинномозковій рідині порівняно з 0,8 ммоль/л у плазмі) [4]. Є повідомлення про те, що парентеральне введення сульфату магнію збільшує концентрацію магнію в цереброспинальній рідині приблизно на 20-25 % приблизно за 4 години [9, 10].

10

Що стосується механізмів дії, Mg впливає на ряд нейромедіаторних систем. Він пригнічує вивільнення збуджувальних нейротрансмітерів, а також діє як електричний антагоніст рецептора глутамату, N-метил-D-аспартату (NMDA). Mg також перешкоджає проникненню кальцію через напругозалежні канали всіх типів. На додаток до прояву агоністичних властивостей рецепторів γ -аміномасляної кислоти A, він є антагоністом рецепторів ангіотензину II. Mg пригнічує нейротрансмісію, пов'язану з кальцієм/протеїнкіназою C, збільшує зворотне захоплення глутамату шляхом стимуляції Na^+/K^+ -АТФ-ази та бере участь у активності мітохондріальних АТФ-залежних калієвих каналів [4, 9, 11, 12]. Крім того, Mg пригнічує активність фосфорилування глікогенсинтази-кінази-3 (GSK-3), збільшує експресію нейротрофічного фактора мозку (BDNF) і посилює зв'язування цАМФ (CREB)/BDNF в серотонінергічній системі. Всі ці механізми пов'язані з антидепресивною активністю цього іона [13].

Також зростає кількість доказів, які вказують на те, що психологічний стрес сприяє окислювальному стресу, головним чином шляхом автоокислення катехоламінів. Він посилює перекисне окислення ліпідів, збільшує вироблення маркерів окислювального пошкодження ДНК (8-оксо-7,8-дигідроганін) і знижує антиоксидантну активність плазми [14]. Багатьом із цих процесів протидіє Mg [9].

Стресовий фактор (фізичний або психологічний) спочатку активує гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову (НРА) вісь і вегетативну нервову систему. Активізація цих систем призводить до вивільнення катехоламінів із симпатичних нервів і мозкової речовини надниркових залоз, а також кортикотропін-релізінг-фактора (CRF) і вазопресину (AVP) із парвоцелюлярних нейронів. Через кілька секунд адренкортикотропний

гормон (АКТГ) виділяється з передньої частки гіпофіза і стимулює вивільнення глюкокортикоїдів з кори надниркових залоз. CRF є нейромедіатором, який бере участь у координації ендокринної, вегетативної, поведінкової та імунної відповідей на стрес, і введення якого викликає ефекти, схожі на стрес. Магній прямо чи опосередковано взаємодіє з діяльністю ряду цих нейромедіаторів і нейрогормонів. Mg стабілізує зв'язування з рецептором CRF і безпосередньо корелює з кількістю сайтів зв'язування CRF. З іншого боку, Mg стимулює Na^+/K^+ -АТФазу, що знижує чутливість CRF-рецепторів [15].

Mg також зменшує вивільнення АКТГ і модулює чутливість кори надниркових залоз до цього гормону. Оскільки інтрацеребровентрикулярне введення ангіотензину II (АТII) збільшує секрецію АКТГ і AVP через CRF, припускають, що Mg індукує пригнічення активності НРА-осі, принаймні частково, через антагонізм ефектів АТII [4]. У стресових ситуаціях введення MgSO_4 зменшує вивільнення AVP [16], нейропептиду, який відіграє важливу роль у генеруванні емоцій, соціальній поведінці (агресії), а також у навчанні та пам'яті [17].

Інший шлях, на який впливає Mg, — серотонінергічна система. Mg діє як кофактор для триптофангідроксилази, втручається в зв'язування серотонінових рецепторів *in vitro* та виявляє прямий посилюючий вплив на передачу серотонінових рецепторів 5-HT_{1A} [13, 18]. Дослідження мікродіалізу показали, що стресори можуть змінювати позаклітинні рівні серотоніну в різних областях мозку. Серотонін бере участь у нейроендокринній регуляції стресу через вплив на пролактин, окситоцин, AVP, CRF та активність АКТГ [19]. Порушення регуляції осі НРА та сенсibiлізація опосередкованої рецептором 5-HT₂ сигналізації, індукованої ХНН, вказує на те, що хронічний стрес є причиною

депресії та тривоги [13, 20].

Є гіпотеза, що захисний ефект естрогенів під час стресу частково опосередковується Mg [15]. Наприклад, відомо, що естрогени опосередковують переміщення Mg із плазми в клітини та підвищують внутрішньоклітинні рівні Mg. Подібним чином, сироваткові рівні Mg^{2+} і загального магнію були обернено пропорційні рівню концентрації естрогену. У жінок у постменопаузі замісна терапія естрогеном пригнічує реакцію осі НРА на емоційний стрес.

Крім кортизолу, пролактин розглядається як вимірний маркер стратегії подолання «психологічного стресу» [21]. Крім того, Mg діє як позитивний алостеричний модулятор для зв'язування окситоцину з рецептором, і таким чином полегшує дію нейропептиду для полегшення стресу [22].

Дефіцит магнію, стрес і різні патології

Клінічні прояви гіпомагніємії включають нервово-м'язову дратівливість, слабкість, тремор, фасцикуляції, тетанію, головні болі, фокальні судоми, гіперемоційність, генералізовану тривожність, панічні атаки, безсоння, втому та астенію. Для симптоматичних пацієнтів слід оцінити рівень магнію в плазмі, магній в еритроцитах, кальцій у плазмі та добову магнезіурію, кальційурію та тест на затримку магнію. Полегшення клінічних проявів пероральним прийомом 5 мг магнію/кг/день підтверджує діагноз. Експериментальні дані показують, що щури з дефіцитом магнію демонструють дещо підвищений рівень кортикостерону в плазмі, підвищену дратівливість і агресивну поведінку, а також вищу смертність порівняно з контрольною групою. Дослідження генетичної схильності до дефіциту магнію показали, що гени і пов'язані і непов'язані з основним комплексом гістосумісності (МНС) (HLA і H-2) є факторами, що

сприяють статусу Mg. Також виявлено цікавий зв'язок між HLA-B35, типом особистості А і низьким статусом Mg^{2+} . Люди HLA-B35 частіше зустрічаються серед чутливих до стресу суб'єктів поведінки типу А та демонструють нижчий рівень магнію в еритроцитах, ніж носії. Більше того, ці особи демонструють порушення цитотоксичності та вищі титри антитіл після вакцинації проти грипу, що підтверджує зв'язок між генетичним фоном, дефіцитом Mg, стресом та аутоімунітетом. Загальновизнано, що у відповідь на психологічний стресор люди типу А виявляють підвищене вивільнення катехоламінів і кортизолу, що, як наслідок, знижує рівень Mg і підвищує ризик серцево-судинних захворювань порівняно з поведінкою типу В.

Експериментальний дефіцит Mg також пов'язаний з порушенням режиму сну. У щурів дефіцит Mg пов'язаний із збільшенням амплітуди добових коливань сну та дельта-потужності повільного сну, а також, як було зазначено, скорочує тривалість життя та знижує репродуктивну здатність [23]. У людей хронічна депривація сну пов'язана з прогресивним зниженням рівня внутрішньоклітинного Mg, скороченою тривалістю серцево-легеневих вправ і підвищеною гіперчутливістю хронотропної відповіді на симпатичну нервову стимуляцію [24]. Цікаво, що дефіцит Mg пов'язаний зі зниженням рівня мелатоніну, а його додавання полегшує симптоми [25]. У пацієнтів літнього віку введення Mg (10 ммоль і 20 ммоль кожного протягом 3 днів, а потім 30 ммоль протягом 14 днів) значно підвищувало повільний сон, рівні реніну протягом ночі та рівні альдостерону в другій половині ночі, але знижувало рівні кортизолу в першій частині ночі [26].

Світлочутливий головний біль є ще одним станом, який посилюється стресом і дефіцитом Mg. Навіть носіння затемнених окулярів у приміщенні вва-

жається дійсним показником психологічного розладу. Пацієнти, найбільш сприйнятливі до розвитку цього стану, включають фотофобію у вигляді офтальмологічного дискомфорту під час візуальних навантажувальних тестів. Показано, що люди, які страждають на мігрень з аурою або без неї, а також на головні болі напруги, демонструють значно нижчі рівні концентрації магнію в сироватці крові та слині. Гіпомагніємія підвищує чутливість церебральних артерій до CO₂, що, у свою чергу, сприяє церебральному вазоспазму та головному болю. Незважаючи на суперечливість, деякі автори рекомендують внутрішньовенне введення 1 грама MgSO₄ для лікування мігрені [27].

Фіброміалгія вважається розладом, пов'язаним зі стресом, причому як початок, так і загострення синдрому пов'язані з інтенсивними стресовими періодами. Пацієнти з фіброміалгією часто демонструють хронічний, поширений біль [28]. Показано, що існує зворотна кореляція між рівнями магнію та клінічними параметрами у пацієнтів з фіброміалгією [29]. Сприятлива роль Mg при цій патології, імовірно, ґрунтується на його антагоністичній дії на NMDA-рецептори, які залучені в процес центральної сенсibiliзації. Різні дослідження також показали, що пацієнти з хронічною втомою, тісно пов'язаною з фіброміалгією, демонструють низькі рівні Mg, які корелюють із загальною антиоксидантною здатністю крові та концентрацією GSH, але не з перекисним окисленням ліпідів *in vitro*. У цих пацієнтів щотижневі ін'єкції 1 грама MgSO₄ призвели до значного покращення рівня енергії, болю та емоційних реакцій за шкалою здоров'я Nottingham [4]. Є думка, що фіброміалгія та синдром хронічної втоми є клінічними формами дефіциту магнію, пов'язаного з дисфункцією біологічного годинника.

Повідомлялося про цікаву кореля-

цію між дефіцитом магнію та синдромом дефіциту уваги/гіперактивності (СДУГ). Підвищений рівень суб'єктивного стресу та непереносимість стресу часто згадується як частина клінічної картини СДУГ і часто ці пацієнти мають високі постстресові концентрації кортизолу [30]. У дослідженні, яке обстежувало 116 дітей, у 95 % дітей з цією патологією був дефіцит Mg. Хоча докази щодо покращення симптомів СДУГ за допомогою добавок Mg неоднозначні, деякі дослідження показують, що прийом Mg-B₆ протягом принаймні двох місяців значно пом'якшував гіперактивність і гіперемоційність/агресивність і покращував увагу в школі [31]. Цікаво, що симптоми СДУГ знову з'являються через кілька тижнів після припинення лікування разом зі зниженням рівня Mg в еритроцитах. Mg-B₆ також виявився ефективним у лікуванні синдрому Туретта, який пов'язаний із підвищеною вразливістю до стресу, а дефіцит магнію вважається основним провокуючим фактором. Гіпомагніємія пов'язана із загостренням нервової збудливості, підвищеною тривожністю, пізньою орофациальною дискінезією та мігренню. Ці симптоми полегшуються введенням комбінації 0,5 мекв/кг Mg та 2 мг/кг вітаміну B₆ [32]. Виявлена зворотна кореляція між аудіогенним стресом і рівнями Mg в еритроцитах. Низький рівень Mg пов'язаний із чутливістю до шуму, спричиненими шумом емоційною лабільністю та відчуттям напруги. Тривалий вплив шуму дорожнього руху як у дітей, так і у дорослих призводить до підвищення нічної секреції норадреналіну та кортизолу порівняно з контрольною групою. Застосування Mg є ефективним у зменшенні ототоксичності [18], а також у зменшенні стресу під час транспортування [8]. Холодовий стрес також викликає зниження рівня Mg у спинномозковій рідині та підвищує частоту клінічних проявів. Описана кореляція між рівнями

Mg (у сироватці крові та перитонеальній рідині) та сприйняттям стресу [33, 34] у відносно здорових дорослих жінок, які не можуть завагітніти, але без визначених органічних причин.

Зараз добре відомо, що дефіцит магнію сприяє епілептиформним розрядам у зрізах гіпокампу і при аудіогенних нападах. Нейрони гіпокампу більш чутливі до низького рівня Mg, ніж нейрони з інших областей мозку, і їх реакція на дефіцит Mg відрізняється залежно від періоду розвитку [35]. Дослідження на людях показують, що стрес збільшує частоту та важкість нападів у хворих на епілепсію [36].

Стрес також впливає на схильність до нейродегенеративних розладів, таких як розсіяний склероз і хвороба Альцгеймера. Прозапальні ефекти, пов'язані зі стресом, посилюються та чинять шкідливу дію на нейрони, включаючи підвищення рівня IL6, який ініціює активацію мікроглії. Крім того, дефіцит магнію збільшує надходження кальцію в нейрони і, отже, збільшує вироблення NO, що пов'язано з цитотоксичними ефектами [12]. Останні дані також вказують на можливий зв'язок між гострим і раптовим психологічним стресом і появою злоякісних пухлин головного мозку [37]. Крім того, люди після перенесеного раку мозку продовжують відчувати підвищений рівень стресу, оскільки з часом зростає страх перед рецидивом. Епідеміологічні дані описують зворотний зв'язок між вмістом Mg у питній воді та захворюваністю на деякі види раку [38].

Особи з серцево-судинною патологією найбільш сприйнятливі до впливу стресу та дефіциту Mg. Інотропна та хронотропна реакція, викликана вивільненням катехоламінів, викликає кисневий борг у міокарді. У гіпоксичній тканині Mg переміщується з внутрішньоклітинного простору в позаклітинний, а кальцій проникає в клітини, що призводить до

підвищеного ризику аритмій і погіршення серцевої діяльності. Відомо, що MgSO₄ успішно використовується при лікуванні феохромоцитомі, захворювання, пов'язаного з надмірним виділенням катехоламіну. У цій ситуації Mg виявляє одночасний бета-агоністичний ефект і альфа-адренергічний антагоністичний ефект, покращує діастолічну дисфункцію та зменшує епізоди аритмії [39]. Обнадійливі результати також були отримані за допомогою терапії магнієм при двох описаних кардіоміопатичних синдромах: синдромі Іруканджі та стресовій кардіоміопатії. Синдром Іруканджі спричинений отруєнням медузами (*Carukia barnesi*), що викликає надмірне вивільнення ендогенних катехоламінів. Застосування MgSO₄ полегшує біль і серцево-судинну реакцію при синдромі Іруканджі, але все ще існує потреба в науково обґрунтованих рекомендаціях щодо лікування цього стану [40]. Стрессова кардіоміопатія (також відома як кардіоміопатія Такоцубо або транзиторийний апікальний балонний синдром лівого шлуночка) — це гостра оборотна дисфункція шлуночка, спровокована підвищеним рівнем катехоламінів. Ці гормони стресу уможливають зміщення сигналу трансдукції в₂-адренорецепторів від протеїну Gs до протеїну Gi, викликаючи негативні інотропні ефекти. Хоча немає спеціального лікування для цього стану, деякі автори повідомили про позитивні результати введення Mg [41].

Стрес і мозок

Мозок дуже сприйнятливий до стресу, головним чином тому, що кортикостерон зв'язується на цьому рівні з високоафінними мінералокортикоїдними [18] і глюкокортикоїдними рецепторами (GR). Спричинене стресом підвищення рівня кортикостероїдів модулює короточасну пам'ять, сприяючи збереженню інформації, яка емоційно пов'язана зі стресовою подією, але пригнічуючи інформацію, яка з нею не пов'язана

на. Глюкокортикоїди сприяють консолідації контекстуального обумовлення страху, але також можуть призводити до погіршення пам'яті [42]. Неможливість запам'ятати важливі дані посилює стрес і робить суб'єкт ще більш вразливим. У той час, як гострий стрес впливає на пам'ять оборотним чином, хронічний стрес призводить до шкідливих змін у гіпокампі, особливо до атрофії дендритів пірамідних нейронів в області СА3 гіпокампу та в інших областях мозку (префронтальна кора, мигдалеподібне тіло, стовбур мозку та міст). Антагонізуючи рецептори NMDA, Mg запобігає гострому впливу глюкокортикоїдів на нейрогенез [43]. Дефіцит магнію є важливим фактором у патогенезі старіння, що визначається зниженням адаптивності до стресу, зміною функціонування гіпокампу, нездатністю відключити гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь і гіперадреноглюкокортицизмом.

Вплив стресу призводить до тривалої сенсibiliзації осі HPA до наступних нових стресових факторів. Вплив одного стресора викликає CRF-залежну депресію постсинаптичних NMDA-рецепторів, що дозволяє глутаматним синапсам у паравентрикулярному ядрі гіпоталамуса піддатися короточасній потенціації (STP) [44]. Зростає кількість доказів того, що Mg відіграє важливу роль у синаптичній пластичності та бере участь у довгостроковій потенціації (LTP) і довгостроковій депресії (LTD) синаптичної передачі. Складні взаємодії між процесами LTP і LTD в гіпокампі сприяють зберіганню емоційних спогадів і амнезії, викликаній стресом [45].

Магній в період розвитку

Як експериментальні, так і клінічні дані свідчать про те, що дефіцит магнію у плода (як наслідок дефіциту у матері) і стрес під час критичних періодів розвитку залучені до патогенезу синдрому раптової смерті немовлят [46]. Підкреслено важливість хронопатологічного

стресу через первинну гіпофункцію біологічного годинника та дисфункцію епіфізу. Серед екзогенних стресорів, які можуть призвести до цього синдрому, варто згадати куріння батьків, алкоголізм матері, забруднювачі навколишнього середовища, годування з пляшечки, положення під час сну, постільна білизна, укутування та температура навколишнього середовища [46]. Крім того, доведено, що лікування матері $MgSO_4$ перед передбачуваними передчасними пологами знижує ризик розвитку церебрального паралічу у немовлят, які вижили [47]. Враховуючи «антистресові» властивості Mg, це ще раз підкреслює важливість материнського статусу Mg для нейронних, гормональних і поведінкових результатів немовлят.

Нарешті, діти, госпіталізовані з приводу респіраторної патології та яких спорадично відвідували батьки, демонстрували нижчий рівень Mg у сироватці крові та підвищену екскрецію цього катіону порівняно з дітьми, які отримували постійну підтримку батьків. Є також дані, які свідчать про те, що дефіцит Mg у дітей, які виховуються в стресових умовах дитячого будинку, може призводити до зниження коефіцієнта інтелекту [48].

Магній і шкідливі звички

Щоб краще справлятися зі стресом, люди виявляють різні поведінкові реакції, починаючи від покращення способу життя до самопошкодження (наприклад, куріння, вживання алкоголю, переїдання) або ризику. Добре відомо, що сприйнятливості до стресу серед населення різноманітна, і є меншість, яка демонструє екстремальну реакцію на стрес щодо інтенсивності, особливостей і тривалості. Безліч індивідуальних відмінностей щодо реакцій на стрес є в основному результатом генетичного фону, процесів розвитку (як внутрішньоутробного, так і післяпологового) і життєвого досвіду.

Особи, які зловживають алкоголем, більш схильні до гіпомагніємії, оскільки сам алкоголь виснажує організм Mg [49]. Розлади харчової поведінки також часто пов'язані з гіпомагніємією, яка може бути пов'язана або не пов'язана з гіпокаліємією, гіпокальціємією та гіпофосфатемією. Це особливо хвилює там, де звичайна західна дієта вже має низький вміст магнію. Наприклад, у більшості країн рекомендована норма магнію для жінок коливається від 240 до 400 мг/день, а для дорослих чоловіків — від 310 до 420 мг/день. Однак споживання Mg у 70 % західного населення становить менше 400 мг Mg²⁺ на день, а приблизно для 20 % населення це споживання становить менше половини рекомендованої дози [3, 12]. Особи з неадекватним харчуванням, яке часто супроводжує хронічний стресовий спосіб життя, потребують добавок Mg, оскільки підвищене споживання вуглеводів, жирів, надмірне споживання кави та газованих напоїв знижують рівень Mg в організмі [3].

Застосування магнію може сприяти зниженню сприйнятливості рецептивів, спричинених стресом. Mg знижує активність центральних глутаматергічних синапсів і демонструє модуляторний ефект для зв'язування опіоїдних рецепторів. Крім того, введення магнію опосередковано впливає на нейрогенез гіпокампу через його вплив на кортикостероїдні гормони, і таким чином може зменшити поведінку, спрямовану на пошук наркотиків у наркозалежних осіб [50].

Магній і речовина P

Декілька авторів нещодавно припустили, що багато наслідків дефіциту Mg під час стресу можна пояснити вивільненням речовини P. Речовина P є нейропептидом, який переважно активує рецептори тахікініну NK1. Вважається, що він бере участь як у ранній (4-7 днів), так і в пізній (3 тижні) фазах сис-

темної відповіді на дефіцит Mg. У перші дні після початку дієти з обмеженням магнію низькі концентрації цього катіону зменшують блокування каналів NMDA-рецепторів Mg, що призводить до вивільнення субстанції P і пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, із сенсорних C-волокон. Підвищені циркулюючі рівні цих нейропептидів ініціюють важливе «нейрогенне запалення», що характеризується підвищенням рівня запальних клітин, запальних цитокінів і збільшенням виробництва активних форм кисню та азоту [51]. Таким чином, субстанція P зараз вважається залученою до клінічного прояву стресу.

Висновок

Незважаючи на результати попередніх досліджень, багато аспектів магнію все ще залишаються неясними та чекають з'ясування. Безсумнівно, майбутнє відкриє нові сполуки Mg, що мають медичну цінність, охарактеризує Mg як загальний фактор патологій, пов'язаних зі стресом, і призведе до відкриття більшої кількості транспортерів Mg, а також кращих методів для визначення внутрішньоклітинних рівнів магнію. Це прокладе шлях для покращення простої діагностики справжнього дефіциту Mg²⁺.

References/Література

1. Classen H.G. Effect of the current magnesium status on the development of stress ulcers and myocardial necroses. *Fortschr Med.* 1981. V. 99. P. 1303–1306.
2. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases. Linked to Its Deficiency. D. Fiorentini et al. *Nutrients.* 2021. V. 13 (4). 1136.
3. Cuciureanu M. D., Vink R. Magnesium and stress. Magnesium in the Central Nervous System [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507250/#ch19>.
4. Murck H. Magnesium and affective disorders. *Nutr Neurosci.* 2002. V.5. P. 375–389.
5. Franz K.B. A functional biological marker is needed for diagnosing magnesium deficiency. *J. Amer. Coll. Nutr.* 2004. V. 23,

- P. 738S–741S.
6. Magnesium maintains endothelial integrity, up-regulates proteolysis of ultra-large von Willebrand factor, and reduces platelet aggregation under flow conditions. J.F. Dong et al. *Thromb Haemost.* 2008. V.99. P. 586–593.
 7. Sontia B., Touyz R.M. Role of magnesium in hypertension. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007. V.458. P. 33–39.
 8. Effects of supplementing two levels of magnesium aspartate and transportation stress on pork quality and gene expression of microcalpain and calpastatin of finishing pigs. R. Tang et al. *Arch Animal Nutr.* 2008. V. 62. P. 415–425.
 9. Muir K.W. Magnesium in stroke treatment. *Postgrad. Med. J.* 2002. V.78. P.641–645.
 10. Magnesium neuroprotection is limited in humans with acute brain injury. J.A. McKee et al. *Neurocrit Care.* 2005. V.2. P. 342–351.
 11. Bednarczyk P., Dolowy K., Szewczyk A Matrix Mg^{2+} regulates mitochondrial ATP-dependent potassium channel from heart. *FEBS Lett.* 2005. V.579. P. 1625–1632.
 12. Eby G.A., Eby K.L. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med Hypotheses.* 2006. V. 67. P. 362–370.
 13. Antidepressant activity of zinc and magnesium in view of the current hypotheses of antidepressant action. B. Szewczyk et al. *Pharmacol Rep.* 2008. V. 60. P. 588–599.
 14. Oxidative stress in university students during examinations. M. Sivonova et al. *Stress (Amsterdam, Netherlands).* 2004. V. 7. P. 183–188.
 15. Carrasco G.A., Van de Kar L.D. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur. J. Pharmacol.* 2003. V. 463. P. 235–272.
 16. Jee D., Lee D., Yun S., Lee C. Magnesium sulphate attenuates arterial pressure increase during laparoscopic cholecystectomy. *Brit J Anaesth.* 2009. V. 103. P. 484–489.
 17. Neumann I.D., Veenema A.H., Beiderbeck D.I. Aggression and anxiety: social context and neurobiological links. *Front. Behav. Neurosci.* 2010. V. 4. P. 12.
 18. Long-term administration of magnesium after acoustic trauma caused by gunshot noise in guinea pigs. L. Abaamrane et al. *Heart Res.* 2009. V. 247. P. 137–145.
 19. Jorgensen H.S. Studies on the neuroendocrine role of serotonin. *Dan. Med. Bull.* 2007. V. 54. P. 266–288.
 20. CRF receptor 1 regulates anxiety behavior via sensitization of 5-HT₂ receptor signaling. A.C. Magalhaes et al. *Nat. Neurosci.* 2010. V. 13. P. 622–629.
 21. Sobrinho L.G. Prolactin, psychological stress and environment in humans: adaptation and maladaptation. *Pituitary.* 2003. V. 6. P. 35–39.
 22. Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder. I. Labuschagne et al. *Neuropsychopharmacol.* 2010. V. 35. P. 2403–2413.
 23. Magnesium involvement in sleep: genetic and nutritional models. D. Chollet et al. *Behav. Genet.* 2001. V. 31. P.413–425.
 24. Heart-rate response to sympathetic nervous stimulation, exercise, and magnesium concentration in various sleep conditions. K. Omiya et al. *Int. J. Sport Nutr. Exercise Metabol.* 2009. V. 19. P. 127–135.
 25. Billyard A.J., Eggett D.L., Franz K.B. Dietary magnesium deficiency decreases plasma melatonin in rats. *Magnes Res.* 2006. V. 19. P. 157–161.
 26. Oral Mg^{2+} supplementation reverses age-related neuroendocrine and sleep EEG changes in humans. K. Held et al. *Pharmacopsychiatry.* 2002. V. 35. P. 135–143.
 27. Headache due to photosensitive magnesium depletion. J. Durlach et al. *Magnes Res.* 2005. V. 18. P.109–122.
 28. Ablin J.N., Buskila D. Emerging therapies for fibromyalgia: an update. *Expert Opin Emerging Drugs.* 2010. V. 15. P. 521–533.
 29. The relationship between serum trace element levels and clinical parameters in patients with fibromyalgia. O.F. Sendur et al. *Rheumatol. Int.* 2008. V.28. P.1117–1121.
 30. High self-perceived stress and many stressors, but normal diurnal cortisol rhythm, in adults with ADHD (attention-deficit/hyperactivity disorder). T. Hirvikoski et al. *Horm Behav.* 2009. V. 55. P. 418–424.
 31. Rucklidge J.J., Johnstone J., Kaplan B.J. Nutrient supplementation approaches in the treatment of ADHD. *Expert Rev Neurother.* 2009. V. 9. P. 461–476.
 32. New therapeutic approach to Tourette Syndrome in children based on a randomized placebo-controlled double-blind phase IV study of the effectiveness and safety of magnesium and vitamin B₆. R. Garcia-Lopez et al. *Trials.* 2009. V. 10. P. 16.

33. Associations of serum Ca and Mg levels with mental health in adult women without psychiatric disorders. K.I. Jung et al. *Biol. Trace Element Research*. 2010. V. 133. P. 153–161.
34. Hamilton anxiety scale (HAMA) in infertile women with endometriosis and its correlation with magnesium levels in peritoneal fluid. E. Garalejic et al. *Psychiatria Danubina*. 2010. V. 22. P. 64–67.
35. Furukawa Y., Kasai N., Torimitsu K. Effect of Mg²⁺ on neural activity of rat cortical and hippocampal neurons in vitro. *Magnes Res*. 2009. V. 22. P. 174S–181S.
36. Sawyer N.T., Escayg A. Stress and epilepsy: multiple models, multiple outcomes. *J. Clin. Neurophysiol*. 2010. V. 27. P. 445–452.
37. Links between private habits, psychological stress and brain cancer: a case-control pilot study in France. C. Cabaniols et al. *J. Neurooncol*. 2010. V. 103. P. 307–316.
38. Insights into the mechanisms involved in magnesium-dependent inhibition of primary tumor growth. J.A. Maier et al. *Nutr. Cancer*. 2007. V. 59. P. 192–198.
39. James M.F. Magnesium: an emerging drug in anaesthesia. *Brit. J. Anaesth*. 2009. V. 103. P. 465–467.
40. Irukandji syndrome case series from Australia's Tropical Northern Territory. C.P. Nickson et al. *Ann. Emerg. Med*. 2009. V. 54. P. 395–403.
41. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. Y.J. Akashi et al. *Circulation*. 2008. V. 118. P. 2754–2762.
42. A clinical profile of memory impairment in humans due to endogenous glucocorticoid excess. J. Leon-Carrion et al. *Clin. Endocrinol*. 2009. V.70. P. 192–200.
43. Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium. I. Slutsky et al. *Neuron*. 2010. V. 65. P.165–177.
44. Stress-induced priming of glutamate synapses unmasks associative short-term plasticity. J.B. Kuzmiski et al. *Nat. Neurosci*. 2010. V. 13. P. 1257–1264.
45. The temporal dynamics model of emotional memory processing: a synthesis on the neurobiological basis of stress-induced amnesia, flashbulb and traumatic memories, and the Yerkes-Dodson law. D.M. Diamond et al. *Neural. Plast*. 2007. V. 2007. 60803.
46. New data on the importance of gestational Mg deficiency. J. Durlach et al. *Magnes Res*. 2004. V. 17. P. 116–125.
47. Marlow N. Review: antenatal magnesium sulphate prevents cerebral palsy in preterm infants. *Evid. Based Med*. 2009. V. 14. 141.
48. Magnesium supplementation during cardiopulmonary bypass to prevent junctional ectopic tachycardia after pediatric cardiac surgery: a randomized controlled study. A.M. Manrique et al. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2010. V. 139. P. 162–169.
49. Romani AM. Magnesium homeostasis and alcohol consumption. *Magnes. Res*. 2008. V.21. P. 197–204.
50. Reduction of adult hippocampal neurogenesis confers vulnerability in an animal model of cocaine addiction. M.A. Noonan et al. *J. Neurosci*. 2010. V. 30. P. 304–315.
51. Neurogenic inflammation and cardiac dysfunction due to hypomagnesemia J.H. Kramer et al. *Am. J. Med. Sci*. 2009. V. 338. P. 22–27.

Вперше надійшла до редакції 28.06.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування