

А.Н. Стоянов, В.Н. Герцев,
Е.А. Колесник, О.А. Борисенко

НЕЙРОВЕГЕТОЛОГИЯ МАГНИЯ

*Учебное пособие для интернов,
клинических ординаторов,
курсантов ФПО*

Киев – 2017

К 100-летию
Одесского научно-практического общества неврологов

А.Н. Стоянов, В.Н. Герцев,
Е.А. Колесник, О.А. Борисенко

НЕЙРОВЕГЕТОЛОГИЯ МАГНИЯ

*Учебное пособие для интернов,
клинических ординаторов,
курсантов ФПО*

Киев – 2017

УДК: 616-008.82.46-07

ББК

Стоянов А.Н., Герцев В.Н., Колесник Е.А., Борисенко О.А.
Нейровегетология магния. - Учебное пособие. - Киев, 2017. - 36 с.

Рецензенты:

д.мед.н., профессор, академик УАН, заслуженный деятель науки и техники Украины **И.А. Григорова** – заведующая кафедрой неврологии №1 Харьковского национального медицинского университета

д.мед.н., профессор **Р.С. Вастьянов** – заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии имени В.В. Подвысоцкого

© Стоянов А.Н., Герцев В.Н.
Колесник Е.А. Борисенко О.А., 2017

СОДЕРЖАНИЕ

Перечень условных сокращений	4
Предисловие	5
Глава I. Роль магния в механизмах нейромышечной возбудимости	6
Глава II. Патогенетические корреляты дефицита магния и нарушений нейротрансмиссии	14
Глава III. Нейровегетология стресса. Участие магния	22
Глава IV. Клинические проявления гипо- и гипермагниемии	26
МАГНЕРОТ — представитель второго поколения магниесодержащих препаратов	32

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Mg – магний

ПД – потенциал действия

АХ – ацетилхолин

НА – норадреналин

КА – катехоламины

НС – нервная система

ВНС – вегетативная нервная система

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

КОМТ – катехол-О-метилтрансфераза

L-ДОФА – L-дигидроксинфенилаланин

ЦТК – цикл трикарбоновых кислот

РФ – ретикулярная формация

САС – симпато-адреналовая система

ГНО – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящее издание, будучи учебным пособием, является оригинальным представлением теоретического и клинического материала, касающегося влияния магния на процессы жизнедеятельности нервной клетки, механизмы оптимизации работы нервной системы и организма в целом, участия этого жизненно важного биогенного элемента в основных биохимических процессах, ионном балансе, трансмиссии, активации центральных и периферических механизмов адекватного функционирования нервной системы.

Освещены вопросы магниевых-дефицитарных состояний, касающихся гипервозбудимости нейромоторного аппарата, нарушения медиаторного компонента функционирования организма, интегративных процессов соподчиненных (экстрапирамидной, всех уровней и этажей вегетативной, нейроэндокринной и др.) систем.

Указаны возможности взаимодействия магния с конкретными нейротрансмиттерами.

Отдельно описано участие магния в нейровегетологии стресса — важном природном защитном механизме организма, а также взаимодействие с основными «осями» и составляющими процесса адаптации.

В заключении дана клиническая характеристика дефицита магния, касающаяся развития патологических состояний в нервной системе, а также уточнены основные диагностические мероприятия.

Верим, что такое краткое знакомство с представленными актуальными клинико-теоретическими вопросами неврологии, вегетологии, нейрофизиологии магниевого обмена в организме будет полезным в понимании роли магния в функционировании нервной системы, а также патологических состояний для широкого круга специалистов, которые постоянно сталкиваются с такого рода патологиями.

ГЛАВА I

РОЛЬ МАГНИЯ В МЕХАНИЗМАХ НЕЙРОМЫШЕЧНОЙ ВОЗБУДИМОСТИ

Нейромышечная гипервозбудимость является следствием деполяризации клеточной мембраны, при этом для возникновения потенциала действия необходим стимул небольшой силы, с избыточным мышечным сокращением [1].

Ионный дисбаланс — один из механизмов развития гипервозбудимости, который нарушает функционирование связанных с магнием (Mg) энергоемких Ca, а также Na, K-насосов, расходующих до 40% вырабатываемой клеткой энергии [2].

Важным фактором гипервозбудимости является снижение антагонистического баланса Ca^{2+} и Mg^{2+} [3], когда при недостатке последнего не происходит сдерживания входа Ca внутрь клетки, приводящего к сокращению миофибрилл. Можно утверждать, что Mg является «пробкой» в ионных каналах, предотвращающей попадание Ca внутрь клетки. В то же время эти два биоэлемента являются «физиологическими партнерами», дополняя друг друга в оптимальном соотношении 2 Ca : 1 Mg. [4]. Недостаток как Ca, так и Mg вызывает судорожные сокращения мышц [5].

Известно, что соотношение концентрации вне- и внутриклеточно K — основной фактор, определяющий величину мембранного потенциала, влияющего на деполяризацию мембран возбудимых клеток, и как следствие — гиперкалиемия приводит к гипервозбудимости [6, 7].

Синергистом K является Mg, как второй основной внутриклеточный элемент. Дефицит последнего ведет к дефициту K, при этом Na устремляется внутрь клетки, нарушая осмотическое давление. Магнийзависимая Na, K-АТФ-аза контролирует внутриклеточную концентрацию веществ, выкачивая из клетки Na [8].

Na, как основа всех межклеточных жидкостей, вносит свой вклад в величину мембранного потенциала. Разность концентрации Na генерирует электрический сигнал. Рост концентрации Na^+ повышает вероятность формирования потенциала действия (ПД) за счет снижения порога деполяризации мембран, при этом активируются альфа-мотонейроны [9].

Дефицит Mg, а также Ca, увеличивает проницаемость мембран для Na, что может приводить к ослаблению феномена «посттетанической

потенциации» в мото- и вставочных нейронах, облегчая проводимость импульса в рефлекторной дуге. Появляются полисинаптические разряды и увеличиваются рефлекторные сокращения в ответ на раздражение. Повышается электромеханическая возбудимость двигательных, чувствительных или вегетативных проводников, что объясняет проявления тетании, а также нарушения функции внутренних органов [10].

Трансмиссия. Снижение концентрации Mg^{2+} нарушает функционирование NMDA(глутаматных)-рецепторов, как запускающих механизм входа Ca в нейрон и его гибели. При этом недостаточное количество Mg не может блокировать все NMDA-рецепторы для возбуждающего медиатора глутамата, с его известными эксайтотоксическими эффектами [11].

Дефицит Mg снижает возможность тормозить выделение из гранул хранения ацетилхолина (АХ), который участвует во всех процессах нейромышечного возбуждения поперечно-полосатых мышц. Этому же способствует магнийзависимое снижение активности холинэстеразы. В то же время известно, что гладкие мышцы обладают высокой чувствительностью к АХ, который оказывает на ее мембранный потенциал противоположное норадреналину (НА) действие, снижая его величину и увеличивая частоту спонтанных ПД с повышением тонуса. Деполяризация мембраны за счет воздействия АХ увеличивает ее проницаемость для Na^+ и Ca^{2+} [12]. Еще одной характерной особенностью гладкой мускулатуры является наличие рецепторных белков, способных запускать или тормозить магнийзависимый сократительный процесс. В большинстве вегетативные волокна, которые иннервируют гладкую мускулатуру, диффузно разветвляются и, не входя в контакт с мембранами, образуют диффузные соединения с секрецией медиатора в матрикс. Медиаторами этих процессов выступают АХ и НА. АХ может возбуждать или тормозить сокращение гладких мышц различных органов. НА — тормозит, связываясь сначала с различными рецепторными белками, при этом тип рецептора определяет, как будут себя проявлять АХ и НА [12, 13].

Возбуждение и сократительная способность гладких мышц также зависят от контролируемого Mg высвобождения гистамина из тучных клеток. Последний, как и серотонин, может влиять на миоциты, повышая концентрацию внутриклеточного Ca [14].

Гиперактивность альфа- и гамма-мотонейронов при нарушении тормозящих преимуществ ГАМК-ергических влияний легко возникает при дефиците Mg.

Повышенная активность нейронов переднего рога может быть опосредована блокировкой рецепторов тормозного нейротрансмиттера глицина и выходом его в синаптическую щель клеток Реншоу спинного мозга. При этом медиаторные способности глицина не могут проявляться в полной мере в условиях дефицита Mg [15, 16].

Mg также регулирует секрецию паратгормона, снижение содержания которого приводит к нарушению утилизации Ca и мобилизации его из кости. Возникающая гиперфосфатемия, вследствие реабсорбции фосфора, дополнительно снижает концентрацию Ca в крови. Такой возможный вариант развития идиопатической тетании обязательно протекает на фоне гипомагниемии [13].

Экстрапирамидная система. Нейроны базальных ганглиев участвуют в интегративных процессах двигательной активности, в частности хвостатое ядро, имея широкие связи со структурами ЦНС и различные медиаторные входы, тормозит функционирование бледных шаров, раздражение которых вызывает двигательные реакции, сокращения конечностей, тремор, миоклонии. Хвостатое ядро имеет проекции и связано посредством ретикуло-спинномозгового пути с высокочастотными гамма-нейронами и конечным исполнительным двигательным аппаратом, а также со сложным рефлекторным центром ствола мозга и другими подкорковыми узлами [5, 17].

Гамма-мотонейроны находятся под постоянным тормозным контролем со стороны красных ядер (в норме). При выпадении контроля прежде всего возбуждаются и растормаживаются тонически возбужденные и выполняющие антигравитационные функции клетки, что может проявляться в виде децеребрационной ригидности [18].

При недостатке дофамина бледные шары также могут растормаживаться с активацией спинно-стволовых систем, с последующими характерными двигательными расстройствами, нарастанием ригидности, тремором и пр.

Недостаток Mg приводит к дефициту дофамина — основного нейротрансмиттера, снижающего эффекты возбуждающих медиаторов нейромышечных проводников [8].

Стресс. Гипервозбудимость нейромышечного аппарата является следствием стресс-ситуации. Вегетативная нервная система (ВНС) получает информацию и отправляет ее по вегетативным проводникам к органам реагирования. При этом АХ работает как универсальный медиатор, в т.ч. стимулирует скелетную мускулатуру (с активацией Na-каналов мембран миоцитов, что способствует стимуляции Ca-ка-

налов), а также в ЦНС, в т.ч. гиппокампе, деятельность которого направлена на адаптацию к стресс-индуцированным реакциям [19]. Mg тормозит высвобождение АХ из синапсов нейромышечных проводников, тем самым контролируя функции организма в условиях стресса. Помимо того, синтез составляющих АХ (фосфолипид холин и ацетил-КоА) происходит при участии Mg, недостаток которого не позволяет в полной мере реализовать совместное с ацетил-КоА энергетическое подкрепление адаптационных процессов. Помимо этого, Mg усиливает деградацию АХ путем активации холинэстеразы [12, 20].

Выделение адреналина подготавливает организм к опасности, напряженной деятельности при стрессе с гиперконстрикцией гладких мышц, т.е. ангиоспазмом, стимуляции сердечно-сосудистой деятельности. Следует учитывать антагонистическое взаимодействие гормона и Mg, который может в случаях необходимости контролировать избыток адреналина [2].

NMDA-рецепторы возбуждаются при любом стрессе, пропуская Ca^{2+} в клетку на фоне значительных потерь Mg, нарушая биоэнергетический гомеостаз со снижением синтеза АТФ, нарушением дыхательной цепи и увеличением количества свободных радикалов, повреждением мембран, гибелью клетки [21]. При стрессе на фоне дефицита Mg нарушается работа транспортеров, удаляющих активатор NMDA-рецепторов глутамат из внеклеточного пространства [22]. В таких случаях NMDA-опосредованная гиперактивация нейронов, особенно гиппокампа (учитывая его широкие связи со всеми отделами ЦНС), может формировать генератор патологического возбуждения в мозге [23, 24, 25].

Одним из важных механизмов адаптации к стрессорным ситуациям является активация **центральных регуляторных механизмов**, которые при действии раздражителей тормозят выход катехоламинов (КА) и кортикостероидов. Нейроны синтезируют и выделяют ГАМК, дофамин, серотонин, глицин, пептиды, которые взаимодействуют со стресс-реализующими системами и модулируют их активность (ограничивают стресс-реакцию и адаптацию) [26].

На периферии не менее важные регуляторные системы — адениннуклеотидов, простагландинов, антиоксидантная — выступают в роли модуляторов, которые могут ограничивать эффекты катехоламинов и других факторов (основа десенситизации и предупреждения повреждения) [2, 3, 4]. Mg активно участвует и регулирует стресс-реализующую адренергическую систему, стресс-лимитирующие: серо-

тонин-, дофаминергические системы, а также влияет на нейропептиды, ингибирующие действие стресс-системы, и ряд гормонов, обеспечивая адекватный характер реакции на стрессор [27, 28].

Mg влияет на активность фосфолипазы (участвующей в синтезе арахидоновой кислоты в билипидном слое мембраны), одновременно активируются простагландинсинтетазы, простагландины, которые по механизму обратной связи блокируют выделение КА из нервных окончаний, а простаглицлин снижает эффекты последнего в органах-мишенях [20, 30, 31].

На спинальном уровне формируются сопряженные взаимоотношения мотонейронов, обеспечиваемые вставочными нервными клетками. Гамма-мотонейроны коактивируются при стимуляции альфа-мотонейронов. Это приводит к сокращению экстра- и инфузуальных мышечных волокон. Пресинаптическое торможение альфа- и гамма-мотонейронов обеспечивают нейроны ГАМК-ергической системы, где в качестве гармонизатора и активатора их функционирования выступает Mg [26, 32].

На невральном уровне известная гипотеза мышечных спазмов базируется на изменении работы проприорецепторов и повышенной афферентной активности мышечного веретена, что нарушает систему контроля за альфа-мотонейронами (не срабатывает механизм для торможения сокращения мышц в ответ на физическую нагрузку). Согласно теории электролитных судорог, мышечные спазмы возникают при ионном дисбалансе в случаях дефицита Na, изменения соотношения основных ионов, что приводит к гипервозбудимости нейромышечных синапсов [33]. Следует учитывать вклад ЦНС в усиление возбудимости нейрона, реализацию реципрокных отношений мышц [34], распространение возбуждения на мотонейроны передних рогов [35], а также надсегментарные отделы ВНС, которые напрямую и опосредованно изменяют возбудимость нейронов различных уровней организации нервной системы [36].

Исходя из вышеизложенного, можно констатировать, что Mg — вещество системного действия, которое активно участвует в механизмах нейромышечной возбудимости; активирует и контролирует ионный баланс, деполяризацию и гомеостаз минералов по отношению к мембране нейронов и возбудимых клеток; регулирует синтез и эффективность (в т.ч. энергетическую) нейротрансмиттеров, нейропептидов, гормонов, а также является активным компонентом всех структур нервной системы, участвующих в процессах нейромышечного возбуждения.

Магний предохраняет организм от гиперактивации нейронов вследствие стресс-реакции и стимулирует процессы адекватной адаптации.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gunther T. The biochemical function of Mg^{2+} in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance // *Magnes. Res.* 2010. № 23 (1). P. 5–18.
2. Громова О.А. Дефицит магния как проблема стресса и дезадаптации у детей / О.А.Громова, И.Ю.Торшин, Т.Р.Гришина, Л.Э.Федотова // *РМЖ.* 2012. № 16. С. 813.
3. Mazur A., Maier J.A., Rock E. et al. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications // *Arch Biochem Biophys.* 2007; 458 (1): 48–56.
4. Громова О.А. Нейротрофическая система мозга: нейропептиды, макро- и микроэлементы, нейротрофические препараты. Лекция / О.А.Громова // *Международный неврологический журнал* 2 (12), 2007 — С. 34–38.
5. Ухолкина Г.Б. Роль магния в заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Г.Б.Ухолкина // *РМЖ*, № 7. — 2011. — С. 476.
6. Анестезиология. Как избежать ошибок: Сб. — Под ред. К.Маркучча, Н.А.Коэна и др., М.: ГЭТАР-Медиа, 2011.
7. Громова О.А. Магниево-библиотечные тайны Кохрана: современный взгляд на проблему / О.А.Громова, Е.Ю.Лисицина, И.Ю.Торшин, О.Н.Грачева // *Российский Вестник акушера-гинеколога*, — № 5, 2011. — С. 20–27.
8. Соколова Л.І. Застосування сульфату магнію при ішемічному інсульті / Л.І.Соколова // *Український неврологічний журнал*, 2015. — № 4. — С. 91–97.
9. Ajeena I.M. (ed.) *Advances in Clinical Neurophysiology Rieka: InTech*, 2012. — 202 p.
10. Супонева Н.А. Мышечные крампи: вопросы патогенеза, дифференциальной диагностики и лечения / Н.А.Супонева, И.В.Бородулина // *РМЖ.* 2015. № 24. С. 1463–1466.
11. Якимовский А.Ф., Варшавская В.М., Якубенко А.Л. Внутривенное введение магния после пикротоксина не снижает двигательную гиперактивность у крыс. // *Бюл.эксперим.биологии и медицины* 2008; Т. 146, №8 — С. 128–13.
12. Физиология человека. Под ред. В.М.Покровского, Г.Ф.Коротько — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: 2003. — 656 с.

13. Иллариошкин С.Н. Недостаточность магния: некоторые неврологические аспекты и пути коррекции / С.Н.Иллариошкин / Нервные болезни. — № 1, 2005. — С. 38–40.
14. Корпачев В.В. Метаболические эффекты и клиническое применение магния оротата / В.В.Корпачев, Н.М.Гурина // Международный эндокринологический журнал. — № 2, 2007. — С. 23–28.
15. Торшин И.Ю. Молекулярные роли магния и пиридоксина в антиалкогольной защите организма / И.Ю.Торшин, Е.Ю.Егорова // Врач, 2010. — № 7. — С. 51–54.
16. Циркин В.И. Роль гистамина в репродукции / В.И.Циркин, С.В. Хлыбова // Вятский медицинский вестник, № 3–4, 2006. — С. 62–68.
17. Серов В.Н. Использование цитрата магния для профилактики преждевременных родов у беременных с высоким риском невынашивания / В.Н.Серов, Н.К.Тетруашвили. О.А.Громова // РМЖ, № 17, 2012. — С. 846.
18. John A. Kiernan. Barr's the Human Nervous System: An Anatomical Viewpoint. — 8th. — Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
19. Ветрилэ Л.А. Влияние антител к глутамату при интраназальном введении на содержание возбуждающих и тормозных аминокислот в гиппокампе и гипоталамусе крыс при комбинированном стрессорном воздействии / Л.А.Ветрилэ, И.А.Захарова, В.С.Кудрин, П.М.Клодт // Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2016. — N 1. — С.4–10.
20. Кадыков А.С. Магний глазами невролога / А.С.Кадыков, С.Н.Бушенева // Журнал «Нервы», 2006, № 1. — С. 23–25.
21. Каркашадзе Г.А. Дефицит магния в детской неврологии: что нужно знать педиатру? / Г.А.Каркашадзе, Л.С.Намазова-Баранова // Вопросы современной педиатрии — 2014; 13 (5): 17–25.
22. Danbolt N.C. Glutamat euptake // Prog. Neurobiol. 2001. V.65. N1. P. 1–105.
23. Крыжановский Г. Н. Основы общей патофизиологии. — М.: МИА, 2011. — 253 с.
24. Ryan M.F., Babrou H. Magnesium measurement in routine clinical practice // Ann Clin Biochem., 1998 Jul;35 (Pt 4):449–59.
25. Ianello S. Belfore P. Hypomagnesemia. A review of pathophysiological, clinical and therapeutical aspects. — Panminerva Med. 2001 Sep;43 (3):177–209.
26. Кузнецов В.В. Современное представление о роли ГАМК в коррек-

- ции нейрокардиальной патологии / В.В.Кузнецов, М.С.Егорова // *Новости медицины и фармации.* — № 11 (544) — 2015 — С. 4.
27. Буданов М.В. Клинические проявления и эффекты коррекции дефицита магния у детей / Буданова М.В., Асланова П.А., Буданова П.В. // *Трудный пациент.* — 2009. — № 1–2. — С. 17–22.
28. Sartori S.B., Whittle Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment. — *Neuropharmacology.* 2012 Jan;62 (1):304–12. doi: 10.1016/j.neuropharm. 2011.07.027. Epub 2011.
29. Langeslag M., Clark K., Moolenaar W.H., 2007; Xing J., Strange K., 2009].
30. Фофанова И.Ю. Дефицит магния и его связь с акушерской патологией / И.Ю.Фофанова // *Медицинский совет»* № 5. — 2014. — С.
31. Rayssiguier Y, Mazur A. Magnesium and inflammation: lessons from animal models. *Clin Calcium* 2005;15 (2):245–8.
32. Яфарова Г.Г., Балтина Т.В., Плещинский И.Н. Функциональное состояние двигательных центров спинного мозга в условиях его травматического повреждения / Г.Г.Яфарова, Т.В.Балтина, И.Н. Плещинский. — Нижнекамск: Изд-во НФ МГЭИ. — 2008. — 74 с.
33. Bergeron M.F. Muscle Cramps during Exercise — Is It Fatigue or Electrolyte Deficit?// *Current Sports Medicine Reports:* doi: 10.1249/JSR.0b013e31817f476a.
34. Minetto M.A., Holobar A., Botter, Farina D. Origin and development of muscle cramps // *Exerc Sport Sci Rev.*, 2013. vol. 41, N1.PP.3–10.
35. Obi T, Mizoguchi K, Matsuoka H, Takatsu M, and Nishimura Y: Muscle cramp as the result of impaired GABA function — an electrophysiological and pharmacological observation. *Muscle Nerve* 16:1228–1231, 1993.
36. *Physiology: Nextbook* / Edited by V. Moroz, O.Shandra. — Vinnitsa: Nova Knyha Publishers, 2011. — 888 pp.

ГЛАВА II

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ И НАРУШЕНИЙ НЕЙРОТРАНСМИССИИ

Дефицит Mg нарушает эффективную нейротрансмиссию вследствие участия в синтезе, деградации, а также контроле за состоянием и работой всех основных медиаторов нервной системы (НС), в т.ч.: возбуждающих вегетативных НА и адреналина; дофамина, центральных медиаторов процессов движения и работы экстрапирамидной системы, а также других функций; серотонина; стимулятора терминальных мембран холинорецепторов — АХ; глицина с его ингибирующими влияниями на спинной мозг; основного тормозного медиатора ЦНС и синапсов ВНС — гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК); эффектов глутаматергического возбуждения [1–4].

Mg осуществляет адекватное взаимодействие и взаимовлияние вышеперечисленных медиаторов друг на друга. Имеет отношение к функциональным и структурным изменениям соответствующего воспринимающего аппарата (NMDA, α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изопропионовой кислоты (AMPA), ацетилхолиновых, норадреналиновых, дофаминовых, пуриновых и других рецепторов), кроме того, Mg влияет на синтез и усиливает эффекты ряда ферментов, влияющих на нейротрансмиссию (катехол-О-метилтрансфераза — КОМТ, ацетилхолинэстераза и др.) [5–7].

Таким образом, вышеперечисленные и многие другие магний-дефицитарные состояния вызывают прямые или опосредованные нарушения или изменения в работе всей сложной нейромедиации, на всех уровнях функционирования нервной системы.

УЧАСТИЕ МАГНИЯ В МЕТАБОЛИЗМЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИИ МЕДИАТОРНОГО ОБМЕНА

Регуляция процессов синтеза КА происходит посредством фосфорилирования и дефосфорилирования, где основным звеном переноса и закрепления в молекуле фосфатных групп является Mg [8]. Последний активирует или повышает аффинность к субстрату ферментов синтеза КА (тирозингидроксилазы, дофамин- β -гидроксилазы) из аминокислоты тирозина [9–11]. В свою очередь, тирозин проникает

в нейрон путем активного транспорта с участием Mg, активируемого им никотинамидадениндинуклеотида — НАДН, где за счет тирозингидроксилазы превращается в L-дигидроксифенилаланин (L-ДОФА). Тирозингидроксилаза ограничивает скорость синтеза КА, а транскрипция этого фермента осуществляется за счет АХ, который через холинергические рецепторы активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу А (Mg – компонент субстрата и участник синтеза цАМФ) [12–14].

Запас КА в гранулах хранения контролируется комплексом Mg-АТФ. Во внутренней мембране этих гранул Mg²⁺-зависимая АТФаза облегчает захват КА гранулами и тормозит их выделение, а нейропептиды гранул (синтезированные с участием Mg) помогают модулировать секрецию КА.

Mg ответственен за активацию КОМТ — естественного разрушителя КА и локализованной на наружной мембране митохондрий (депо Mg). При дефиците Mg КОМТ неактивна [15].

Mg тормозит выделение НА — важного вегетотропного возбуждающего нейротрансмиттера с широким полем иннервации за счет норадренергических проекций и участия в ретикулярной активирующей системе. НА усиленно экскретируется в стрессовых состояниях (т.н. борьба или бегство), приводит к проявлениям возбуждения, агрессии с увеличением мышечной силы. В отличие от адреналина, вызывает более выраженные сосудосуживающие и прессорные реакции, усиливает сердечную деятельность (регуляция скорости и объема крови), влияет на гладкую мускулатуру бронхов (способствуя дыханию), повышает температуру тела. Меньше, чем адреналин, повышает потребность миокарда и других тканей в O₂, играет роль в концентрации внимания, запоминании, инициирует высвобождение гормонов лимбического отдела мозга, которые сигнализируют другим стресс-гормонам в кризисных состояниях [16].

Производным НА является возбуждающий нейротрансмиттер **адреналин**, который также выделяется при стрессе. Подготавливает организм к напряженной деятельности со стимуляцией сердечно-сосудистой деятельности, ангиоспазмом. Влияет на когнитивные функции, в т.ч. внимание, мышление. Известно высказывание о реализации им реакции «бей-беги» [17].

Гиперпродукция, особенно при стрессе, может сопровождаться страхом, беспокойством, раздражительностью, дефицитом внимания и пр. Помимо этого, адреналин можно расценивать как гормон, т.к. он

напрямую не участвует в проведении импульса. Выброс адреналина в кровь высвобождает внутриклеточный Mg.

Mg тормозит высвобождение основного возбуждающего медиатора АХ из синапсов нейромышечных проводников. Помимо этого, АХ — нейротрансмиттер вегетативной (всей парасимпатической, части симпатической), а также соматической (центральной и периферической) нервных систем.

АХ активно участвует во всех процессах возбуждения нейронов. Дефицит Mg не тормозит его расход и избыток выделения из гранул хранения в щель нейроэффекторного соединения. Недостаток этого макроэлемента также способствует снижению активности холинэстеразы [17, 19].

Следует отметить, что АХ состоит из фосфолипида холина — основной структуры всех клеточных мембран, и его синтез происходит при обязательном участии ионов Mg. Вторая составляющая АХ — ацетил-КоА, участник цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), протекающего в митохондриях, где депонируется Mg. Последний определяет скорость протекания всего ЦТК, при недостатке замедляется или делается невозможным этот основной энергетический процесс. При этом Mg используется активным в этом ключевом этапе дыхания всех клеток коферментом — никотинамидаденином [20].

Недостаток Mg приводит к дефициту **дофамина** — постганглионарного симпатического нейротрансмиттера (осуществляющего регуляцию произвольных движений), способствующего появлению гиперактивности, расстройств внимания, реакций страха. При значительном дефиците, особенно в моторных областях и экстрапирамидных ганглиях, развивается паркинсонизм [21].

Mg участвует в производстве тормозящего нейромедиатора проводящих путей **серотонина**, в т.ч. как необходимый компонент синтеза прекурсора последнего — триптофана. Серотонин стимулирует сокращение гладкой мускулатуры, сосудосуживающие эффекты. Изменение серотонинергического баланса — основная причина мигрени, вегетативных и вегетативно-сосудистых дисфункций, дисэнцефальных синдромов, дисгормонозов и др. Благоприятно участвует в стрессовых реакциях с быстрым расходом запасов серотонина, особенно на нормализацию эмоционально-волевой сферы. Контролирует адекватность циклов «сон-бодрствование», являясь предшественником мелатонина [22–24]. Известны две серотонинергические проекции в направлении к мотонейронам спинного мозга, изменяю-

щие чувствительность этого уровня к медиаторам, гормонам, нейропептидам и др. Может преобразовываться в адреналин и НА. Необходимый компонент синтеза триптофана — прекурсора серотонина.

Регулирует состояние болевой и антиноцицептивной систем, аллергических, воспалительных реакций.

Важным аспектом двигательной активности является наличие большого количество серотониновых терминалей, помимо спинного мозга, и в двигательных областях ЦНС, а также в ядрах лицевого, тройничного нервов и пр.

Ассоциируется с состояниями позитивного стресса. Отвечает за положительно окрашенные эмоции, как важную часть «системыощерения» [17, 24].

Гистамин — нейромедиатор нейронов заднего гипоталамуса [25] связан с широкой проекцией аксонов ко многим структурам НС. Повышает сократительную активность гладкомышечной мускулатуры. Синтезируется из гистидина под влиянием гистидиндекарбоксилазы с участием Mg, а также инактивируется путем магнийзависимого метилирования N-метилтрансферазой и окислительным дезаминированием (диаминоксидаза или гистаминаза).

Некоторые свободные аминокислоты (предшественники нейропептидов) участвуют в нейрональной синаптической передаче. Яркими их представителями являются глутамат и глицин — важнейшие нейромедиаторы организма.

Глутамат — распространенный возбуждающий нейротрансмиттер, передающий сигналы в 50% синапсов ЦНС, в т.ч. в кору, гиппокамп. Участвует в функционировании эфферентной трансмиссии к подкорковым структурам (striatum, thalamus, hypothalamus), с последующим влиянием на сегментарные структуры. Участвует в процессах обучения, памяти.

Ионы Mg препятствуют проявлению эффектов глутамата благодаря блокированию ионных каналов NMDA-рецепторов. При деполяризации постсинаптической мембраны связь Mg²⁺ с NMDA-рецепторами снижается. Этот механизм обеспечивается благодаря возбуждающим синапсам, имеющим AMPA-рецепторы. Mg²⁺ освобождает ионный канал, связанный с NMDA-рецепторами, пропуская Na с повышением деполяризации, при этом через последний может проходить и Ca²⁺ с длительным потенцированием, что важно в процессах обучения. Если возбуждение многих NMDA-рецепторов будет чрезмерным, возникает постепенное повреждение клеток с эффектом

эксайтотоксичности. Это положение подтверждается возможностью развития дегенеративных заболеваний ЦНС [26, 27].

Глицин, как основной ингибирующий нейромедиатор возвратного и сегментарного торможения в спинном мозге (где 25% пресинаптических терминалей работают как глицинергическая система), не может в полной мере проявлять свои медиаторные нейропротекторные свойства в условиях дефицита активирующего его Mg. Спутник холинергических нейронов. Глицин принимает участие в реализации тонкой моторики, точности движений, ходьбы [28].

ГАМК — тормозной медиатор в 1/3 синапсов ЦНС, а также вегетативных ганглиев. Контролирует возбуждение нейротрансмиттеров: НА, адреналина, дофамина и серотонина. Улучшает концентрацию внимания и модулирует настроение. Снижает психопатологические, вегетативные и соматоневрологические синдромы, в т.ч. проявления алкоголизма, судорожной готовности, мании. Уменьшение синтеза ГАМК коморбидно с дефицитом Mg, что приводит к гипервозбудимости ЦНС с возможным повышением эпиактивности. Через ГАМК-ергические системы экстрапирамидных структур, мозжечка воздействует на мото- и интернейроны спинного мозга, что в итоге снижает рефлекторную гиперактивность. Инактивация ГАМК может осуществляться окислительным путем под действием MAO при участии Mg [29, 30].

К особенностям магнийзависимой нейротрансмиссии в проводниках ВНС относятся:

- Повсеместная дислокация (с максимальной концентрацией на нейронах симпатического отдела ВНС) различных адренорецепторов. При этом изменение их структуры и функционирование осуществляется за счет фосфорилирования под действием протеинкиназы А и других киназ. Такие ферментативные реакции и все процессы фосфорилирования формируются и активируются Mg, при условии оптимального и достаточного магнийзависимого энергетического обеспечения.
- На мембране этих же нейронов располагаются P2X-рецепторы к пуриновым нуклеотидам, т.о. АТФ участвует в передаче не только энергии, но и информации к нескольким подтипам P2X-рецепторов, с обязательным участием ионов Mg. Кроме того, синтез пуриновых нуклеотидов — многокомпонентный магнийзависимый процесс.
- Mg вмешивается в работу АХ в синаптической щели вегетативных

и нейромышечных проводников. При этом преобладание различных адренорецепторов и воздействие НА может изменять выделение АХ, что позволяет двум отделам ВНС осуществлять сложную регуляцию гомеостаза.

- Рецепторы к нейропептидам работают по типу ионных каналов с участием Mg [31–35]. Последний — участник синтеза всех известных нейропептидов (образующихся в рибосомах нервных окончаний), регулирующих физиологические функции. В первую очередь — поведения (пищевого, полового, эмоционального), обучения, внимания, памяти, циркадных ритмов и др. Длительность действия нейропептидов отличает их от нейромедиаторов, которые обеспечивают реакцию нейрона на кратковременное воздействие в виде торможения или возбуждения. В этих случаях Mg обеспечивает механизмы регуляции состояния ионных каналов, деполяризации, а также внутримембранного переноса информации [11, 12].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иллариошкин С.Н. Недостаточность магния: некоторые неврологические аспекты и пути коррекции / С.Н.Иллариошкин / Нервные болезни. — № 1, 2005. — С. 38–40.
2. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы: Руководство для врачей. — М.: «Атмосфера», 2011. — 360 с.
3. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология — Национальное руководство. — М.: Всероссийское об-во неврологов, 2015. — 1064 с.
4. Стоянов А.Н. Нейровегетативные аспекты треморогенеза / А.Н.Стоянов, А.С.Сон, Р.С.Вастьянов // Международный неврологический журнал — № 6. — 2011. — С. 53–59.
5. Penn AC; Williams SR, and Greger IH (2008). «Gating motions underlie AMPA receptor secretion from the endoplasmic reticulum». *EMBO J* 27 (22): 3056–68.
6. Иванов А.А. Молекулярное моделирование аденозиновых рецепторов // Вестн. моск. ун-та., сер. Химия. — 2002. — Т. 43. — № 4. — С. 231–236.
7. Недоспасов В.О. Физиология ЦНС. — Учебник. — Челябинск: ЮурГУ, 2001. — 377.
8. Якушина Н.И. Физиология растений — М.: Владос. — 2004. — 464 с.

9. Биохимия: Учеб. для вузов. Под ред. Е.С.Северина., 2003. 779 с.
10. Эндокринология. Заболевания гипофиза, щитовидной железы и надпочечников: Руководство для врачей.— Том.1.— СПб.: СпецЛит., 2011.— 400 с.
11. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: В 2-х томах. Т. 2. Пер. с англ.: — М.: Мир, 1993.— 415 с.
12. Фармакология/ Под ред. Р.Н.Аляутдина.— 2-е изд., испр.— М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.— 592 с:
13. В.Н.Васильев. Диагностика и терапия инкурабельных нервных и психических заболеваний допаминовой этиологии. Биокоррекция Васильева.— М.: Медиакит, 2009.— 247 с.
14. Фізіологія: підручник / [В.М.Мороз, О.А.Шандра, Р.С.Вастьянов та ін.].— Вінниця: Нова Книга, 2011.— 883 с.
15. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Федотова Л.Э. Дефицит магния как проблема стресса и дезадаптации у детей // РМЖ. 2012.— № 16.— С. 813.
16. Корпачев В.В. Метаболические эффекты и клиническое применение магния оротата / В.В.Корпачев, Н.М.Гурина // Международный эндокринологический журнал — № 2.— 2007.— С. 23–28.
17. Стоянов А.Н. Патофизиологические механизмы нейровегетологии боли: учеб. пособие / А.Н.Стоянов, Р.С.Вастьянов, В.З.Скоробреха.— Одесса.: Астропринт, 2015.— 109 с.
18. Yu P.M., Tipton T.F., Boulton A.A. Current neurochemical and pharmacological aspects of biogenic amines // Elsevier Science Pub Co.— 1995.— 372 p.
19. Sternberg J.R., Sternberg K. Cognitive Psychology 7th Edition Cengage Learning Canada, 2015.— P.596.
20. Кудря О.Н. Курс лекций по биохимии / О.Н.Кудря, Т.А.Линдт, Л.Н.Тюрина.— Омск: СибГУФК, 2012.— 188 с.
21. Богданова И.В. Роль дофамина в механизмах формирования некоторых расстройств ЦНС и состояний зависимости: обзор литературы // Украинский вестник психоневрологии.— 2011.— № 19.— Вып. 2 (67).— С. 5–8.
22. Торшин И.Ю., Громова О.А., Гусев Е.И. Молекулярные механизмы магния и пиридоксина при стрессе // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008.— № 5.— С.53–57.
23. Анисимов В.Н. Мелатонин — роль в организме, применение в клинике, СПб: «Система», 2007.— 40 с.
24. Тигранян Р.А. Гормонально-метаболический статус организма при

- экстремальных воздействиях, М.: Наука, 1990. — 288 с.
25. Циркин В.И. Роль гистамина в репродукции / В.И.Циркин, С.В.Хлыбова // Вятский медицинский вестник, № 3–4, 2006. — С. 62–68.
 26. Mc Entee, W.J.; Crook, T.H. Glutamate: Its role in learning, memory, and the aging brain. *Psychopharmacology* — 1993; 111 (4): 391–401.
 27. Danbolt N.C. Glutamate uptake // *Prog. Neurobiol.* 2001. V.65. N1. P. 1–105.
 28. Campbell N.A., Reece J.B., Urry L.A. e.a. *Biology*. 9th ed. — Benjamin Cummings, 2011. — 1263 p.
 29. Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev.* 2007; 87:1215–1284.
 30. Кузнецов В.В. Современные представления о роли ГАМК в коррекции нейрокардиальной патологии / В.В.Кузнецов, М.С.Егорова // *Новости медицины и фармации.* — № 11–2015. — С. 4–5.
 31. Ноздрачев А.Д. Физиология вегетативной нервной системы Л.: Медицина, 1983. — 296 с.
 32. Юлиш Е.И. Роль магния в норме и патологии / Е.И.Юлиш // *Здоровье ребенка.* — № 5–2007. — С 15.
 33. Буданов П.В. Актуальные проблемы невынашивания беременности на фоне дефицита магния // *Гинекология.* 2010. 5 (1): 28–32.
 34. Kaputu KS, Mafuta ME, Dubru JM. Epidemiology and characteristics of febrile seizures in children / *Revue Medicale de Liege* 2013, 68 (4):180–185.
 35. Stefan Boehm, Sigismund Huck. Receptors controlling transmitter release from sympathetic neurons in vitro // *Progress in Neurobiology.* — Volume 51, 1997, P. 225–242.

ГЛАВА III

НЕЙРОВЕГЕТОЛОГИЯ СТРЕССА. УЧАСТИЕ МАГНИЯ

Стресс — природный защитный механизм и универсальная форма неспецифической активности (нейрогормонального реагирования) организма на стрессорный фактор — реализуется путем восприятия информации, анализа в неспецифических структурах ретикулярной формации (РФ), гипоталамусе, лимбической системе, а также коре мозга [1]. При этом ВНС первой реагирует на изменения (в т.ч. экстремальные) внешней и внутренней среды.

Информация об изменившихся факторах среды воспринимается сенсорной системой, через нервные проводники последовательно попадает в РФ, в гипоталамус, лимбический круг, а затем в неокортекс. Если сигнал оценивается и интерпретируется как угрожающий, то происходит нервная передача информации в задний (симпатическая активация) и/или передний (парасимпатическая активация) гипоталамус, и импульсация спускается по вегетативным путям к органам реагирования.

Согласно первой **нервной** (адрено-кортикотропной) «оси» стресса, поступление информации по вегетативным проводникам осуществляется нейротрансмиттерами НА АХ. НА инициирует высвобождение активных веществ лимбического сегмента, а те, в свою очередь, сигнализируют другим стрессорным гормонам о деятельности в экстремальных обстоятельствах. Большую роль в «стрессовой адаптации» играет система «голубое пятно — НА», которая способна управлять индуцированным стрессом, возбуждением симпато-адреналовой системы (САС).

Mg — незаменимый участник вышеперечисленных процессов, при этом расход микроэлемента увеличивается за счет активации САС и связанных с ней эффектов (повышения ЧСС, АД, ускорения метаболизма, пятна — повышения температуры тела, стимуляции гладкой мускулатуры, бронхов и др.), липолиза, расходования АТФ [2, 3].

При стрессе активируется еще один компонент реализации такого рода реакций, особенно в нейромышечных соединениях — ацетилхолин (АХ). Он также работает как универсальный медиатор, в т.ч. на уровне ганглиев ВНС. АХ усиливает сократимость скелетной муску-

латуры (активация Na-каналов цитоплазматических мембран миоцитов, способствование стимуляции Ca-каналов), а также работает в ЦНС, в гиппокампе, деятельность которого направлена на адаптацию к стресс-индуцированным реакциям [4, 5].

Mg²⁺ повышает стрессоустойчивость организма путем вытеснения Ca²⁺, изменяющего проводимость импульса к жизненно важным органам, а также повышающего АД, тонус мышц. Накопление Ca вследствие многократного раздражения постсинаптических мембран повышает выделение АХ (посттетаническое потенцирование) [6, 7].

NMDA-рецепторы возбуждаются при любом стрессе, вследствие их стимуляции Ca²⁺, который в избытке входит в клетку на фоне значительной потери Mg²⁺, нарушая биоэнергетический гомеостаз мозга. Последний зависит от потерь и снижения синтеза АТФ, снижения количества митохондриального Mg²⁺, нарушения дыхательной цепи с увеличением содержания свободных радикалов, разрушающих мембраны [8]. NMDA-рецепторы активируются глутаматом (соль глутаминовой кислоты, удельный вес которой составляет 25% состава всех аминокислот). При стрессе на фоне дефицита Mg²⁺ за счет сбоя работы транспортеров, удаляющих этот медиатор из внеклеточного пространства, он может накапливаться снаружи клетки, усиливая поток Ca²⁺ через каналы NMDA-рецепторов, что в свою очередь приводит к усилению эксайтотоксичности, повреждению митохондрий и энергодефициту [8, 9, 10].

NMDA-опосредованная гиперактивация нейронов гиппокампа, полифункциональность которого в обычных условиях направлена на адаптацию, при стрессе может формировать генератор патологического возбуждения [11, 12, 13].

При стресс-синдроме изменяются межнейрональные связи и происходит пластическая реорганизация синапсов [14], в этом случае дефицит Mg играет ключевую роль в такого рода морфофункциональных деформациях ЦНС и ВНС. Компенсаторно-адаптивное функционирование организма преимущественно направлено на стабилизацию клеточных мембран и их компонентов, восстановление физико-химического гомеостаза и электрохимического градиента, транспорта минералов, восстановление энергетического дефицита. Во всех этих процессах необходимо участие Mg.

Работа нейроэндокринной составляющей стресса осуществляется за счет взаимодействия **гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой «оси»** (ГГНО), которая обеспечивает устойчивость организма

к экстремальным ситуациям путем контроля за деятельностью надпочечников, регулируемых адренокортикотропным гормоном (АКТГ) гипофиза и гипоталамусом. ВНС через свои проводники активирует кору надпочечников с выбросом НА и адреналина в кровь, усиливая генерализованную активность САС. Дефицит Mg приводит к увеличению транскрипции кортикотропин-рилизинг-фактора в гипоталамусе и повышению АКТГ в плазме, что сенсibiliзирует и активирует ГГНО с выбросом адреналина и кортизола, увеличивает спектр вегетативных дисфункций и тревожного поведения [15]. В свою очередь гиперкатехоламинемия формирует дисгомеостаз Са и Mg и обуславливает значительные потери Mg.

Собственно **эндокринная «ось»** в процессе развития стресса опосредует длительные реакции для обеспечения адаптации организма к создавшимся условиям. Основу ее работы составляют рилизинг-гормоны, вырабатываемые нейросекреторными клетками гипоталамуса (кортикотропин-, соматотропин-, тиреотропин-, гонадотропин-рилизинг-гормоны). По своему строению перечисленные гормоны являются полипептидами (регуляторными пептидами), в синтезе которых участвует Mg [16].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. — Под ред. А.М.Вейна. — М.: МИА. — 752 с.
2. Громова О.А. Дефицит магния как проблема стресса и дезадаптации у детей / О.А.Громова, И.Ю.Торшин, Т.Р.Гришина, Л.Э. Федотова // РМЖ. 2012. № 16. С. 813.
3. Sara S.J., Bouret S. (2012). Orienting and reorienting: the locus coeruleus mediates cognition through arousal. *Neuron*. 76, 130–141.
4. Ветрилэ Л.А. Влияния антител к глутамату при интраназальном введении на содержание возбуждающих и тормозных аминокислот в гиппокампе и гипоталамусе крыс при комбинированном стрессорном воздействии / Л.А.Ветрилэ, И.А.Захарова, В.С.Кудрин, П.М.Клодт // Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2016. — N 1. — С.4–10.
5. Физиология человека. Под ред. В.М.Покровского, Г.Ф.Коротько — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: 2003. — 656 с.
6. Иллариошкин С.Н. Недостаточность магния: некоторые неврологические аспекты и пути коррекции / С.Н.Иллариошкин / Нервные болезни. — № 1, 2005. — С. 38–40.

7. Кадыков А.С. Магний глазами невролога / А.С.Кадыков, С.Н.Бушенева // Журнал «Нервы», 2006, № 1.— С. 23–25.
8. Каркашадзе Г.А. Дефицит магния в детской неврологии: что нужно знать педиатру? / Г.А.Каркашадзе, Л.С.Намазова-Баранова // Вопросы современной педиатрии — 2014; 13 (5): 17–25.
9. Danbolt N.C. Glutamateuptake // Prog.Neurobiol. 2001. V.65. N1. P. 1–105.
10. Громова О.А. Магниевые тайны библиотеки Кохрана: современный взгляд на проблему / О.А.Громова, Е.Ю.Лисицина, И.Ю.Торшин, О.Н.Грачева // Российский Вестник акушера-гинеколога, — № 5, 2011.— С. 20–27.
11. Крыжановский Г.Н. Основы общей патофизиологии.— М.: МИА, 2011.— 253 с.
12. Ryan M.F., Babroun H. Magnesium measurement in routine clinical practice // Ann Clin Biochem., 1998 Jul;35 (Pt 4):449–59.
13. Ianello S. Belfore P. Hypomagnesemia. A review of pathophysiological, clinical and therapeutical aspects.— Panminerva Med. 2001 Sep;43 (3):177–209.
14. Кудинова Е.В. Закономерности структурно-функциональных изменений мозга крыс, вызванных патогенным влиянием внешней среды. / Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет)., 2014; 2 (31):121–125.
15. Sartori S.B., Whittle Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment.— Neuropharmacology. 2012 Jan;62 (1):304–12. doi: 10.1016/j.neuropharm. 2011.07.027. Epub 2011.
16. Громова О.А. Нейротрофическая система мозга: нейропептиды, макро- и микроэлементы, нейротрофические препараты. Лекция /О.А.Громова//Международный неврологический журнал 2 (12) 2007 — С. 34–38.

ГЛАВА IV

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПО- И ГИПЕРМАГНИЕМИИ

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, нормальное содержание магния в сыворотке крови составляет:

- от 0,74 до 1,15 ммоль/л для детей,
- от 0,75 до 1,26 ммоль/л для взрослых,
- от 0,8 до 1,05 ммоль/л для беременных.

По данным Ингерлейба М.Б., концентрация магния в зависимости от возраста находится в следующих пределах [1]:

Возраст пациента, лет	Норма содержания магния в крови, ммоль/л
0–5 месяцев	0,62–0,91
5 месяцев — 6 лет	0,70–0,95
6–12	0,70–0,86
12–20	0,70–0,91
20–60	0,66–1,07
60–90	0,66–0,99
Старше 90	0,70–0,95

Отдельно анализируется содержание ионизированного магния в сыворотке крови у больных с аритмией и судорогами, в этом случае норма составляет 0,46–0,6 ммоль/л.

Содержание магния в крови 0,5–0,7 ммоль/л свидетельствует об умеренной недостаточности магния в организме, уровень ниже 0,5 ммоль/л говорит о выраженной недостаточности магния в организме.

ГИПОМАГНИЕМИЯ

По данным Ингерлейба М.Б., выделяют следующие основные причины гипомагниемии: недостаток потребляемого с пищей магния, острый и хронический панкреатит, беременность (два последних триместра), дефицит витамина D, повышенная секреция паращитовидной железы.

Для дефицита магния характерны следующие признаки:

- повышенная раздражительность, возбуждение, делирий, судороги, тремор конечностей и языка, симптом Хвостека, парестезии и тетания;

- вертиго, нистагм, миоклонус и гиперрефлексия (появляются, когда уровень магния меньше, чем 0,4 ммоль/л);
- корковая слепота (Al-Tweigerietal., 1999) [2];
- тахикардия, аритмии сердца, повышение артериального давления;
- гипокальциемия, которая обусловлена подавлением секреции паратиреоидного гормона в условиях низкого содержания магния в организме;
- гипокалиемия, которая развивается в связи с торможением реабсорбции калия в почках под влиянием низкой концентрации в межклеточной жидкости и крови;
- дистрофические расстройства в виде трофических эрозий и язв кожи;
- генерализованная кальцификация тканей, особенно сосудов, почек и хрящей, что связано с повышенным транспортом кальция в ткани в условиях низкой концентрации магния в межклеточной жидкости;
- нарушение усвоения пищи в кишечнике и обусловленные этим задержка роста и гипотермия, особенно у детей.

Гипомагниемия повышает чувствительность сосудистой стенки к вазодепрессорным агентам, ослабляет реакцию на вазодилататоры, способствуя вазоконстрикции и повышению периферического сосудистого сопротивления (SonitaandTouyz, 2007) [3].

ГИПЕРМАГНИЕМИЯ

По данным Ингерлейба М.Б., выделяют следующие основные причины гипермагниемии: острая и хроническая почечная недостаточность, недостаточность надпочечников, дегидратация организма.

Гипермагниемия также может быть ятрогенной (передозировка препаратов магния) или развиваться после применения слабительных и антацидных препаратов, содержащих магний (важная причина патологии у пожилых).

В отличие от гипомагниемии, проявления гипермагниемии характеризуются симптомами угнетения нервной системы (Riggs, 2002) [4].

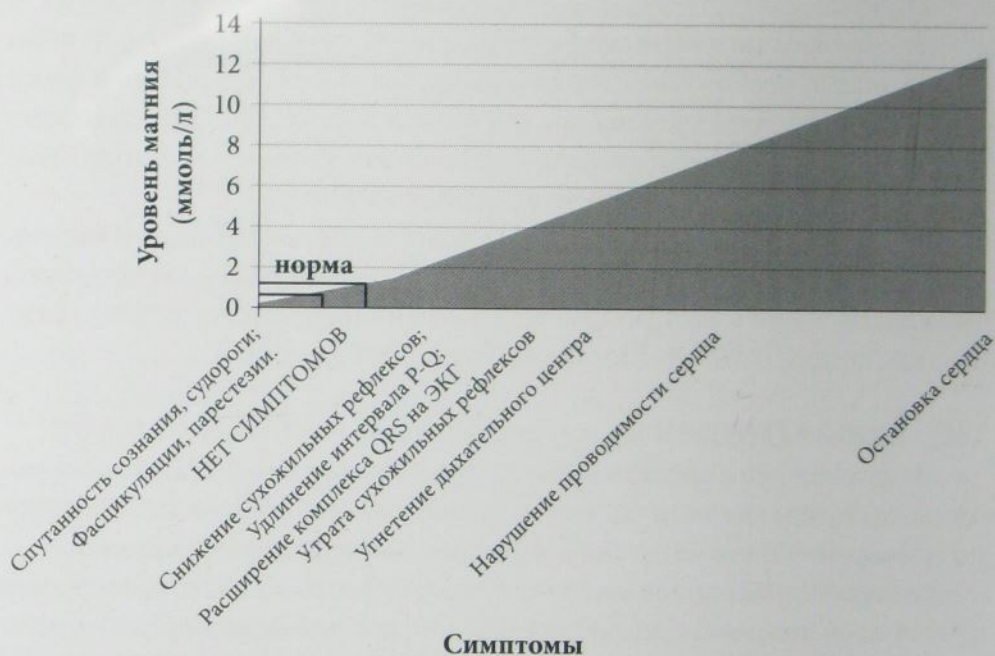
Клинические проявления коррелируют со степенью гипермагниемии.

При повышении концентрации магния возникают следующие неврологические и кардиологические признаки, расположенные в порядке увеличения концентрации Mg^{2+} в сыворотке крови:

- тошнота, приливы, головная боль, вялость, сонливость, снижение сухожильных рефлексов (2–3,5 ммоль/л);

- удлинение интервала P-Q и расширение комплекса QRS на ЭКГ (2,5–5 ммоль/л);
- сомноленция, утрата сухожильных рефлексов (4–5 ммоль/л), возможно подавление секреции паратгормона и развитие гипокальциемии;
- угнетение дыхательного центра (5–6,5 ммоль/л);
- нарушение проводимости сердца (7,5 ммоль/л);
- остановка сердца (12,5 ммоль/л).

Кроме вышеприведенных симптомов, для гипермагниемии характерны: гипергидроз, тревожность, глубокая седация, полиурия, атония матки.



Симптомы

Рисунок. Патологические симптомы, наблюдаемые при изменении уровня магния в сыворотке крови

Для определения дефицита магния и/или кальция исследуют следующие симптомы:

- **симптом Хвостека (F.Chvostek)**, описан в 1875 году — сокращение мимических мышц в ответ на удар молоточком по скуловой дуге перед козелком уха в области деления лицевого нерва на основные ветви. Выделяют три степени: 1-я степень — подергивание всех мимических мышц; 2-я степень — сокращение мышц в углу

рта и у крыла носа; 3-я степень — сокращение только мышц угла рта. Симптом Хвостека не является ни чувствительным, ни специфическим для гипокальциемии, так как он отсутствует у примерно одной трети пациентов с гипокальциемией и присутствует примерно у 10% лиц с нормальным уровнем кальция [5];

- **симптом Труссо (A. Trousseau), манжеточная проба**, описан в 1861 году — при сдавлении нервно-сосудистого пучка на плече происходит судорожное сокращение мышц кисти и она принимает положение «руки акушера» (обычно на плечо на 4 минуты накладывают манжету тонометра, накачивая в него воздух так, чтобы давление воздуха превышало обычное систолическое на 10–20 мм рт.ст.). Симптом Труссо является более чувствительным и специфичным, чем симптом Хвостека, он присутствует у 94% пациентов с гипокальциемией и только у 1% лиц с нормальным уровнем кальция;
- **симптом Маслова** — при спазмофилии укол кожи у детей провоцирует остановку дыхания (при ее отсутствии углубляются и учащаются дыхательные движения);
- **тест Бисдорфа** — повышает чувствительность пробы Труссо путем повышения на 10-й минуте ишемии гипервентиляционной нагрузки;
- **феномен Люста (F.A. Lust)** — при поколачивании ниже головки малоберцовой кости происходит быстрое отведение и легкое сгибание стопы;
- **симптом Вейсса (N. Weiss)** — перкуссия наружного края орбиты ведет к сокращению лобных мышц и круговой мышцы глаза;
- **Гофмана симптом (J. Hoffmann, 1888)** — механическое раздражение нерва вызывает парестезии в зонах его иннервации;
- **Шлезингера—Пула симптом (H. Schlesinger, E.H. Pool)** — описан австрийским врачом Германом Шлезингером в 1910 г. и американским хирургом Юджином Пулом:
 1. Возникновение тонической судороги в мышцах кисти («кисть акушера») при быстром поднятии или отведении руки, разогнутой в локтевом суставе.
 2. Болезненный спазм разгибателей голени и полная супинация стопы при пассивном сгибании в тазобедренном суставе ноги больного, выпрямленной в коленном суставе. Методика выявления: обследующий поднимает вытянутую ногу больного, лежащего на спине, как при выявлении симптома Ласега. Через 1–2 минуты появляются

парестезии в стопах и характерная тетаническая судорога;

- **симптом Эрба** — повышение гальванической возбудимости нервов (сокращение мускулатуры при размыкании катода, приложенного к проекции срединного нерва) при силе тока менее 5 мА;
- **электромиографические корреляты** нервно-мышечной возбудимости — спонтанная ауторитмическая активность, содержащая дуплеты, триплеты, мультиплеты, которые возникают в течение коротких временных интервалов в момент провокационных тестов (проба Труссо, гипервентиляционная нагрузка). ЭМГ — крампи развиваются вследствие спонтанного возбуждения группы клеток переднего рога спинного мозга и последующего сокращения отдельных двигательных единиц до 300 р/с, что значительно превышает частоту при произвольном мышечном сокращении.

Диагностика гипوماгнемии основывается на:

- анамнезе, позволяющем заподозрить гипوماгнессию;
- клинической картине;
- данных ЭКГ — удлинение интервала QT и PR (Q); депрессия сегмента ST; инверсия зубца T; уплощение или инверсия зубца P в прекардиальных отведениях, расширение комплекса QRS, полиморфная желудочковая тахикардия, резистентная к терапии фибрилляция желудочков (и другие аритмии), углубление токсических эффектов сердечных гликозидов;
- определении концентрации магния в сыворотке крови.

Диагностика гипермагнемии основывается на:

- анамнезе, позволяющем заподозрить гипермагнессию;
- клинической картине;
- данных ЭКГ — удлинение интервала PR (Q) и QT; расширение комплекса QRS, разная степень снижения вольтажа зубца P, более или менее выраженное заострение зубца T; полная АВ-блокада, асистолия;
- определении концентрации магния в сыворотке крови.

ЛЕЧЕНИЕ ГИПОМАГНИЕМИИ

При клинически значимой гипوماгнемии внутривенно вводят 1–2 г магния сульфата за 15 минут. При развитии аритмии по типу полиморфной (пируэтной) желудочковой тахикардии внутривенно вводят 2 г магния сульфата за 1–2 минуты. При судорожном синдроме внутривенно вводят 2 г магния сульфата за 10 минут. Как правило, одновременно с магния сульфатом назначают кальция глюконат (1 г), так как у большинства больных с гипوماгнемией отмечается

и гипокальциемия. Гипокалиемия, обусловленная приемом диуретиков, иногда может быть откорректирована только дополнительным назначением препаратов магния.

Препараты магния назначают также без подтверждения гипомagneмией при эклампсии (эффективность доказана), судорогах в мышцах ног.

Следует отметить, что быстрое введение магния может снизить его реабсорбцию в петле Генле с выделением введенного магния с мочой, в связи с чем предпочтительнее пероральное восполнение его дефицита (Weisinger and Belorin-Font, 1998) [1].

Восполнение дефицита магния у больных с почечной недостаточностью необходимо проводить крайне осторожно, так как в этом случае возможно возникновение опасной гипермагнемии.

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРМАГНИЕМИИ

Основа терапии для повышения магния в крови — это антагонистические свойства кальция и магния. Введение 10–20 мл 10% кальция глюконата внутривенно в течение 10 минут или 10% кальция хлорида 5–10 мг/кг внутривенно. При отсутствии выраженной почечной дисфункции 20 мл 10% глюконата кальция в 1 л физиологического раствора может быть введено при 100–200 мл/час.

Также необходимо удаление магния из сыворотки и исключение его дополнительного поступления в организм. В условиях нормальной функции почек и постоянной гидратации организма внутривенное введение фуросемида способствует увеличению выведения магния. В тяжелых случаях может быть эффективно применение гемодиализа.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. М.Б. Ингерлейб «Анализы. Полный справочник». — М.: Астрель, 2011. — С. 43.
2. Al-Tweigeri T1, Magliocco AM, DeCoteau JF. Cortical blindness as a manifestation of hypomagnesemia secondary to cisplatin therapy: case report and review of literature. / *GynecolOncol.* 1999 Jan;72 (1):120–2.
3. Sontia B1, Touyz RM. Role of magnesium in hypertension. *ArchBiochemBiophys.* 2007 Feb 1;458 (1):33–9. Epub 2006 May 24.
4. Riggs JE. Neurologic manifestations of electrolyte disturbances. *NeurolClin.* 2002 Feb;20 (1):227–39.
5. Chvostek's and Trousseau's signs. John Edvin Jesus, Alden Landry. *N Engl J Med* 2012; 367: e15, September 13, 2012.

МАГНЕРОТ — ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ МАГНИЙСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ

В отличие от использования неорганических, применение органических солей Mg сводит к минимуму известные отрицательные эффекты.

МАГНЕРОТ, как представитель второго поколения магнийсодержащих препаратов, содержит в себе органическую магниевую соль оротовой кислоты.

Оротовая кислота имеет преимущества по сравнению со многими другими органическими соединениями Mg, т.к. самостоятельно оказывает ряд благоприятных влияний на организм, поэтому она имеет еще одно название — витамин B₁₃.

Оротовая кислота позволяет повысить скорость и полноту абсорбции Mg в кишечнике и предотвратить потери этого металла с мочой. Таким образом, повышается эффективность терапии магниевого дефицита. Проникновение непосредственно в клетку и пополнение клеточной концентрации Mg также дополнительно увеличивает терапевтическую эффективность, в т.ч. за счет более раннего купирования основных симптомов, и в первую очередь — снижения гиперактивности возбудимых клеток организма [1–4].

Быстрый направленный транспорт Mg в нейроны, миоциты, кардиомиоциты обеспечивает возможность протективного и регенеративного действия на эти возбудимые клетки, особенно в условиях гипоксических состояний [5].

Оротовая кислота повышает содержание АТФ и действует как фиксатор магния «Mg — fixing agent» в ядрах и митохондриях — основных пунктах работы макроэлемента в клетках. Это имеет особое значение при дефиците АТФ, который, в свою очередь, может приводить к потере Mg.

Оротовая кислота — участник синтеза пиримидиновых нуклеотидов, которые являются структурными элементами нуклеиновых кислот (цитозин, тимин, урацил) — субстратов для синтеза РНК, ДНК в процессе транскрипции. Фосфорные соединения — важный своеобразный источник энергии и АТФ, участвуют в синтезе фосфолипидов клеточной мембраны. Пиримидиновое ядро входит в состав некоторых витаминов (в т.ч. B₁), коферментов и антибиотиков, многих биологически активных веществ, а также ряда успокаивающих,

седативных препаратов, угнетающих ЦНС (например барбитуратов).

Влияет на развитие нейронов, рост мышечной ткани за счет синтеза РНК и стимуляции белкового обмена.

Регулирует метаболизм цианокобаламина и поддерживает его эффекты, в т.ч. активизирует кроветворение.

Участвует в синтезе незаменимой аминокислоты метионина — важного компонента синтеза ряда нейротрансмиттеров, в т.ч. холина, уменьшающего соотношение «фосфолипиды/холестерин»; поддерживает холестерин в коллоидном состоянии, препятствуя его отложению в сосудистой стенке, тем самым контролируя структуру и свойства клеточных мембран; влияет на синтез адреналина, тем самым оказывая антидепрессивное действие.

Утилизирует глюкозу. Через уридинфосфатные соединения с глюкозой регулирует синтез важного энергетического субстрата быстрой мобилизации — гликогена.

Снижает синтез кортизола, оказывая антистрессовый эффект.

Регулирует ферментативную активность N-ацетилглукосамин-трансферазы, ингибирование внутриклеточной фосфодиэстеразы и модулирование кофермента PQQ (пирроло-хинолин-хинон — витамин B₁₄), что приводит к противовоспалительным, антиоксидантным и нейропротекторным эффектам [1–11].

МАГНЕРОТ

1. *Единственный в Украине препарат, содержащий магния оротат.*
2. *Двойной механизм: магний влияет на энергетический обмен, оротовая кислота — оказывает анаболическое действие.*
3. *Обладает хорошей переносимостью — риск побочных эффектов минимален, применяется даже при нормальном уровне сывороточного магния.*
4. *Длительный опыт применения в качестве средства, устраняющего дефицит магния.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беловол А.Н., Крапивко С.А., Кравчун П.П. Гипомагниемия как предиктор декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2-го типа // Артериальная Гипертензия. — 2013. № 4 (30). — С. 35–39.
2. Стоянов А.Н., Колесник Е.А. Роль магния в механизмах ней-

- ромышечной возбудимости / Materials of the xii international scientific and practical conference «CONDUCT OF MODERN SCIENCE-2016». — Vol. 15 — Sheffield: SCIENCE AND EDUCATION LTD. — 2016. — P. 27–36.
3. Стоянов А.Н. Нейровегетологии стресса. Участие магния / Materialy XIII Miedzy narodowej naukowo-praktycznej konferencji «KLUCZOWE ASPEKTY NAUKOWEJ DZIALALNOSCI- 2017». — Vol. 4 Medycyna. — Przemysl.: «NAUKA I STUDIA». — 2017 — P. 7–15.
 4. Величко С.О., Логонда П.І., Суховатенко В.І. Магнію оротат у лікуванні серцево-судинних захворювань: дані доказової медицини як запорука ефективного лікування // Ліки України. — № 9–10, 2015. — С.15–18.
 5. Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э. и др. Хемоинформационный анализ молекулы оротовой кислоты указывает на противовоспалительные, нейропротективные и кардиопротективные свойства лиганда магния. Фарматека. 2013.
 6. Мочкин И.А. Магния оротат в практике терапевта и кардиолога / И.А.Мочкин, М.Л.Максимов // РМЖ «Медицинское обозрение». — № 8. — 2014. — С. 1362.
 7. Jellinek H., Takacs E. Morphological aspects of the effects of orotic acid and magnesium. Arzneimittelforschung. 1995.
 8. Барашков К. Медицинская бионеорганика. Основы, аналитика, клиника. — М, 2011.
 9. Громова О., Юдина Н., Грусливая У., Гришина Т. и др. Дефицит магния и судороги мышц: возможности профилактики и терапии Магнеротом // Новая медицина тысячелетия. — № 3, 2015. — С. 3–6.
 10. Орос М.М. Місце пероральних препаратів магнію у практичній неврології та психіатрії: невикористовані можливості // Здоров'я України. — Тематичний номер. — вересень 2016. — С.2–7.
 11. Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. (Малая энциклопедия магния). — М.: ИД Медпрактика — М. — 2005. — 44 с.

Научное издание

СТОЯНОВ Александр Николаевич
ГЕРЦЕВ Василий Николаевич
КОЛЕСНИК Елена Александровна
БОРИСЕНКО Оксана Анатольевна

НЕЙРОВЕГЕТОЛОГИЯ МАГНИЯ
Учебное пособие
для интернов, клинических ординаторов,
курсантов ФПО