

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТРАНСПОРТНОЙ МЕДИЦИНЫ

ACTUAL PROBLEMS OF TRANSPORT MEDICINE



АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ



ISSN 1818-9385 (print)

ISSN 1818-9385 (online)

- **о́кружающая среда**

навколишнє середовище

environment

- **профессиональное**

здоровье

професійне здоров'я

occupational health

- **патология**

патологія

pathology

2023

№ 4 (74)

Медицинский научный журнал

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ:

навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники: Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України та Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського Національної Академії наук України

№ 4 (74), 2023 р.

Заснований у серпні 2005 р.



Журнал є офіційним виданням Українського наукового товариства патофізіологів

Головний редактор	д.м.н. А.І.Гоженко	The editor-in-chief	A.I.Gozhenko
Науковий редактор	д.б.н. О.Г.Пихтєєва	The scientific editor	E.G.Pykhtieieva
Відповідальний секретар	к.б.н. Д.В.Большой	The responsible secretary	D.V.Bolshoy

Редакційна колегія

PhD П.Бартік (Словачія), PhD Н.С.Бадюк (Україна), д.м.н. Є.П.Белобров (Україна), PhD Е.А.Бормусова (Ізраїль), д.м.н. Р.С.Вастьянов (Україна), д.м.н. Л.І.Власик (Україна), д.м.н., чл.-кор. НАМНУ М.Р.Гжеготський (Україна), акад. НАМНУ, д.б.н. М.Я. Головенко (Україна), д.м.н. В.С.Гойдик (Україна), д.м.н. О.В.Горша (Україна), д.м.н. В.Жуков (Польща), д.м.н. С.В.Зябліцев (Україна), д.м.н. Л.А.Ковалевська (Україна), д.м.н., чл.-кор. НАМНУ М.О.Колісник (Україна), д.м.н. М.О. Клименко (Україна), д.б.н. І.А.Кравченко (Україна), д.м.н. Б.А.Насібуллін (Україна), д.м.н. Б.В.Панов (Україна), д.б.н. О.Г.Пихтєєва (Україна), д.м.н., чл.-кор. НАМНУ М.Г.Проданчук (Україна), д.б.н. Е.М.Псядло (Україна), д.м.н., М.С.Переда (Україна), д.м.н., д.м.н. Р.Мускієта (Польща), д.м.н. А.Рзаяєва (Азербайджан), д.м.н. І.В.Савицький (Україна), д.м.н. І.В.Сергета (Україна), д.м.н., акад. НАМНУ А.М. Сердюк (Україна), д.м.н. Д.Г.Ставрев (Болгарія), д.м.н. А.Н.Стоянов (Україна), д.м.н., д.б.н. Третьякова О.В., д.м.н. К.Ш.Шайсултанов (Казакстан), д.м.н. К.О.Шаріпов (Казакстан), PhD К.Л.Шафран (Великобританія), д.м.н. В.В. Шевляков (Білорусь), д.м.н. О.М.Шевченко (Україна), д.м.н. В.В.Шухтін (Україна), д.м.н., акад. НАМНУ О.П.Яворовський (Україна)

Editorial board

P. Bartik (Slovakia), N.S.Baduk (Ukraine), Ye.P.Belobrov (Ukraine), E.A. Bormusova (Israel), R.S.Vastyanov (Ukraine), L.I.Vlasik (Ukraine), M.R.Gzhegotsky (Ukraine), N.Ya.Golovenko (Ukraine), V.S.Gojdyk (Ukraine), O.V.Gorsha (Ukraine), V.Zhukov (Poland), S.V.Ziablitsev (Ukraine), L.A.Kovalevska (Ukraine), M.O.Kolosnyk (Ukraine), M.A.Klymenko (Ukraine), I.A.Kravchenko (Ukraine), B.A.Nasibullin (Ukraine), B.V.Panov (Ukraine), E.G.Pykhtieieva (Ukraine), N.G.Prodanchuk (Ukraine), E.M.Psiadlo (Ukraine), M.S. Regeda (Ukraine), R.Muszkiet (Poland), A.Rzayeva (Azerbaijan), I.V.Savytskyi (Ukraine), V.Sergeta (Ukraine), A.M.Serdyuk (Ukraine), D.G.Stavrev (Bulgaria), A.N.Stoyanov (Ukraine), Tretyakova E.V. (Ukraine), K.Sh.Shaisultanov (Kazakhstan), K.O.Sharipov (Kazakhstan), K.L.Shafran (Great Britain), V.V.Shevlyakov (Belarus), Shevchenko O.M. (Ukraine), V.V.Shukhtin (Ukraine), O.P.Yavorovsky (Ukraine)

3

Адреса редакції:

вул. Канатна, 92, 65039, м. Одеса, Україна
Тел.: +380-50-988-98-94, +380-48-753-18-04
E-mail: med_trans@ukr.net

The address of editorial office:

Kanatnaya str., 92, 65039, Odessa, Ukraine
Phone: +380-50-988-98-94, +380-48-753-18-04
E-mail: med_trans@ukr.net

Журнал зареєстрований Держкомітетом по телебаченню та радіомовленню України

31 травня 2005 р. Свідоцтво: серія KB № 9901
ISSN 1818-9385 (print), ISSN 1818-9393 (online)

The Journal is registered by the State Committee on TV and broadcasting of Ukraine

May 31, 2005. The certificate: series KB № 9901
ISSN 1818-9385 (print.), ISSN 1818-9393 (online)

Рукописи не повертаються авторам. Відповідальність за достовірність та інтерпретацію даних несуть автори статей. Редакція залишає за собою право скорочувати матеріали по узгодженню з автором.

Manuscripts are not returned to the authors. Authors bear all responsibilities for correctness and reliability of the presented data. Edition retains the right to reduce the size of the materials in agreement with the author.

Журнал внесений до переліку видань, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт з біології та медицини (Категорія «Б», наказ міністра науки і освіти України № 886 від 02.07.2020)

Журнал зареєстрований в міжнародній наукометричній базі Scopus (Польща)

Роботи, що представлені в цьому номері, рекомендовані до друку Редакційною колегією журналу після сліпого рецензування

Періодичність — 4 рази на рік
Передплатний індекс 95316
Адреси електронної версії:

<http://aptn.com.ua/>; <http://www.medtrans.com.ua/>; http://www.nbu.gov.ua/portal/Chem_Biol/Aptm/texts.html

© Науковий журнал „Актуальні проблеми транспортної медицини”, 2005 р.

Підписано до друку 15.12.2023 р. Гарнітура Pragmatica. Формат 64x90 / 8. Друк офсетний. Ум. печ. лист. 15,2.

Надруковано з готового макету в друкарні "ART-V". м Одеса, вул. Комітетська, 24А.

Зміст:		Content:
ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОР-ВІТИНУ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ ЩОДО ДИНАМІКИ ВІДХИЛЕНЬ ПАРАМЕТРІВ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АЛЕРГІЧНОМУ АЛЬВЕОЛІТІ В УМОВАХ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ — <i>Регеда М. С., Галій-Луцька В. В.</i>	113	EFFECTIVENESS OF CORVITIN AND THIOTRIAZOLINE REGARDING THE DYNAMICS OF DEVIATIONS IN THE PARAMETERS OF THE NITROGEN OXIDE SYSTEM IN EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS UNDER CONDITIONS OF IMMOBILIZATION STRESS — <i>Regeda M. S., Galii-Lutska V.V.</i>
ОЦІНКА ВПЛИВУ ТІОЦЕТАМУ НА РІВЕНЬ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ЗА УМОВ ФОРМУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ — <i>Регеда М.С., Олекшій П.В., Гайдучок І.Г.</i>	124	EVALUATION OF THE INFLUENCE OF THIO CETAM ON THE LEVEL OF ENDOGENOUS INTOXICATION UNDER THE CONDITIONS OF THE FORMATION OF EXPERIMENTAL PERIODONTITIS AND IMMOBILIZATION STRESS — <i>Regeda M.S., Olekshii P.V., Haiduchok I.G.</i>
ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ АЗОТИСТИХ МЕТАБОЛІТІВ ТА ЕЛЕКТРОЛІТІВ ЗА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У ЩУРІВ — <i>Бомбушкар І.С., Гоженко А.І.</i>	130	FEATURES OF THE EXCHANGE OF NITROGENOUS METABOLITES AND ELECTROLYTES UNDER DIFFERENT OPTIONS OF URIC ACID EXCHANGE IN RATS — <i>Bombushkar I.S., Gozhenko A.I.</i>
Мікроелементологія	138	Microelementology
МАГНІЙ І ХРОНІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ НИРОК — <i>Бабієнко В.В., Мокієнко А.В., Остапчук К.В., Горошков О.В.</i>	138	MAGNESIUM AND CHRONIC KIDNEY DISEASES — <i>Babienko V.V., Mokienko A.V., Ostapchuk K.V. Goroshkov O.V.</i>
СТАН РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ, ЯКІ БРАЛИ УЧАСТЬ В АКТИВНИХ БОЙОВИХ ДІЯХ — <i>Пихтєєва О.Г., Меленєвський А.Д., Большой Д.В., Пихтєєва О.Д.</i>	147	STATE OF REPRODUCTIVE HEALTH OF MILITARY PERSONNEL WHO PARTICIPATED IN ACTIVE COMBAT ACTIONS — <i>Pykhtieieva E.G., Melenevsky A.D., Bolshoy D.V., Pykhtieieva E.D.</i>
МАГНІЙ І ВАГІТНІСТЬ — <i>Бабієнко В.В., Мокієнко А.В., Остапчук К.В., Горошков О.В.</i>	152	MAGNESIUM AND PREGNANCY — <i>Babienko V.V., Mokienko A.V., Ostapchuk K.V. Goroshkov O.V.</i>
Гігієна, епідеміологія, екологія	160	Hygiene, Epidemiology, Ecology
ЕКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНИЙ МОНІТОРИНГ СВЕРДЛОВИН М. ОДЕСИ ЯК АЛЬТЕРНАТИВНИХ ДЖЕРЕЛ ВОДОПОСТАЧАННЯ В УМОВАХ ВОЄННОГО СТАНУ — <i>Андрейцова Н.І.</i>	160	ENVIRONMENTAL AND HYGIENIC MONITORING OF THE ODESSA BOREHOLES AS ALTERNATIVE WATER SUPPLY IN THE CONDITIONS OF MILITARY STAY — <i>Andreitsova N.I.</i>
Правила для авторів	167	Rules for authors

УДК 546.28:613.31

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo10418164>

МАГНІЙ І ХРОНІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ НИРОК

Бабієнко В.В., ¹Мокієнко А.В., Остапчук К.В., Горошков О.В.

Одеський національний медичний університет

¹Національний університет «Острозька академія»

МАГНИЙ И ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

Бабиенко В.В., ¹Мокиенко А.В., Остапчук К.В., Горошков А.В.

Одесский национальный медицинский университет

¹Национальный университет «Острожская академия»

MAGNESIUM AND CHRONIC KIDNEY DISEASES

Babienko V.V., ¹Mokienko A.V., Ostapchuk K.V. Goroshkov O.V.

Odessa National Medical University

¹National University «Ostroh Academy»

Summary/Резюме

A review of the literature shows a lack of assessment of the clinical impact of magnesium on the health status of patients with chronic kidney disease (CKD), in particular, taking into account the impact of magnesium on diseases such as metabolic syndrome, diabetes, hypertension, vascular calcification and cardiovascular events, fatigue and depression, which are often present in patients with CKD and/or contribute to the progression of CKD.

Goal. Analysis of the relationship between magnesium and chronic kidney disease and comorbidities.

Materials and methods. Bibliometric, analytical.

The results. Magnesium fulfils important roles in multiple physiological processes. Accordingly, a tight regulation of magnesium homeostasis is essential. Dysregulated magnesium serum levels, in particular hypomagnesaemia, are common in patients with chronic kidney disease (CKD) and have been associated with poor clinical outcomes. In cell culture studies as well as in clinical situations magnesium levels were associated with vascular calcification, cardiovascular disease and altered bone-mineral metabolism. Magnesium has also been linked to diseases such as metabolic syndrome, diabetes, hypertension, fatigue and depression, all of which are common in CKD. The present review summarizes and discusses the latest clinical data on the impact of magnesium and possible effects of higher levels on the health status of patients with CKD, including an outlook on the use of magnesium-based phosphate-binding agents in this context.

Keywords: *magnesium, chronic kidney disease, cardiovascular disease, diabetes, depression.*

Актуальность. Анализ литературы показывает недостаточность оценки клинического влияния магния на состояние здоровья пациентов с хроническими заболеваниями почек (ХЗП), в частности, принимая во внимание влияние магния на такие заболевания, как метаболический синдром, диабет, гипертония, кальцификация со-

судов и сердечно-сосудистые события, усталость и депрессия, которые часто присутствуют у пациентов с ХЗП и/или способствуют прогрессу ХЗП.

Цель. Анализ связи между магнием, хроническими заболеваниями почек и сопутствующими заболеваниями.

Материалы и методы. Библиометрические, аналитические.

Результаты. Магний играет немаловажную роль во многих физиологических процессах. Соответственно, необходима жесткая регуляция гомеостаза магния. Дисрегулируемый уровень магния в сыворотке крови, в частности гипомagneзemia, распространен у пациентов с хроническими заболеваниями почек и связан с плохими клиническими результатами. В исследованиях на клеточной культуре, а также в клинических ситуациях уровень магния связан с кальцификацией сосудов, сердечно-сосудистыми заболеваниями и измененным костно-минеральным обменом. Магний также связан с такими заболеваниями как метаболический синдром, диабет, гипертония, усталость и депрессия, сопровождающие ХЗП. Данный обзор обобщает и обсуждает последние клинические данные о влиянии магния и возможном влиянии более высоких уровней на состояние здоровья пациентов с ХЗН, включая перспективы использования в этом контексте фосфатно-связывающих агентов на основе магния.

Ключевые слова: магний, хронические заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, депрессия.

Актуальність. Аналіз літератури показує недостатність оцінки клінічного впливу магнію на стан здоров'я пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок ХЗН, зокрема, беручи до уваги вплив магнію на такі захворювання, як метаболічний синдром, діабет, гіпертонія, кальцифікація судин та серцево-судинні події, в тому та депресія, які часто присутні у пацієнтів з ХЗН та / або сприяють прогресу ХЗН.

Мета. Аналіз зв'язку між магнієм і хронічними захворюваннями нирок та супутніми захворюваннями.

Матеріали та методи. Бібліометричні, аналітичні.

Результати. Магній виконує важливу роль у багатьох фізіологічних процесах. Відповідно, необхідне жорстке регулювання гомеостазу магнію. Дисрегульований рівень магнію в сироватці крові, зокрема гіпомagneземія, поширений у пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок (ХЗН) і пов'язаний з поганими клінічними результатами. У дослідженнях клітинної культури, а також в клінічних ситуаціях рівень магнію пов'язаний з кальцифікацією судин, серцево-судинними захворюваннями і зміним кістково-мінеральним обміном. Магній також пов'язаний з такими захворюваннями, як метаболічний синдром, діабет, гіпертонія, в тому і депресія, які супроводжують ХЗН. Даний огляд узагальнює і обговорює останні клінічні дані про вплив магнію і можливий вплив більш високих рівнів на стан здоров'я пацієнтів з ХЗН, включаючи перспективи використання в цьому контексті фосфатно-зв'язуючих агентів на основі магнію.

Ключові слова: магній, хронічні захворювання нирок, серцево-судинні захворювання, діабет, депресія.

Вступ

Клінічними проблемами, пов'язаними з магнієвими розладами, приділялось на-прочуд мало уваги до 1990-х років.

Зміщення фокусу призвело до деяких клінічних досліджень, особливо у пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок (ХЗН). У 2012 році кілька оглядів про метаболізм магнію і порушення маг-

нієвого балансу були опубліковані в спеціальному номері Клінічного нефрологічного журналу [1]. З тих пір література про роль магнію в ХЗН продовжує істотно накопичуватися. Наприклад, два когортних дослідження встановили гіпомагнезіємію як предиктор смертності (рис. 1) і зниження функції нирок у пацієнтів з ХЗН [2], а також смертність у пацієнтів з гемодіалізом (HD) [3]. Крім того, магній був визначений як самостійний фактор ризику невідновлення функції нирок у когорті критично хворих пацієнтів з гострою травмою нирок [4].

Цей огляд [5] розглядає клінічний вплив магнію на стан здоров'я пацієнтів з ХЗН, зокрема, беручи до уваги вплив магнію на такі захворювання, як метаболічний синдром, діабет, гіпертонія, кальцифікація судин та серцево-судинні події, втома та депресія, які часто присутні у пацієнтів з ХЗН та / або сприяють прогресу ХЗН.

Мета

Аналіз зв'язку між магнієм і хронічними захворюваннями нирок та супутніми захворюваннями.

Матеріали та методи

Бібліометричні, аналітичні.

Результати

Кальцифікація судин і магній

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті в популяції ХЗН [6]. Висока поширеність кальцифікації судин значною мірою сприяє цьому серцево-судинному ризику [7]. Молекулярні механізми, що призводять до кальцифікації судин у пацієнтів з ХЗН, все ще досліджуються. Але існує консенсус, що це активний, багатофакторний, клітинно-опосередкований і динамічний процес [8, 9]. Прогресуюча втрата функції нирок супровод-

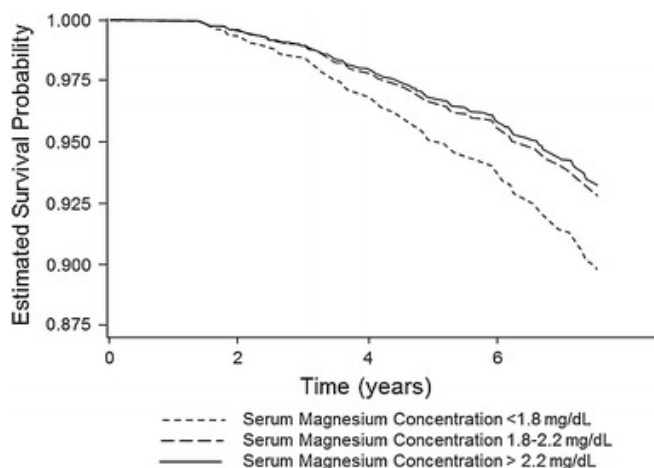


Рис.1 Оціночна ймовірність виживання у пацієнтів з ХЗН з високими (>2,2 мг/дл/>0,90 ммоль/л), середніми (1,8-2,2 мг/дл/0,74–0,90 ммоль/л) та низькими (<1,8 мг/дл/<0,74 ммоль/л) концентраціями магнію в сироватці крові (адаптована та передрукована з [2] з дозволу Elsevier)

жується підвищеним фактором росту фібробласту 23 (FGF23) в сироватці крові, зниженням неорганічної екскреції фосфатів і дисрегуляцією мінерального і кісткового обміну. Ці порушення сприяють кальцифікації судин, в результаті чого судинні гладкі м'язові клітини (VSMCs) відіграють центральну роль у патогенезі, піддаючись остеохондрогенній зміні фенотипу у відповідь на підвищений рівень фосфатів [10].

Кілька досліджень на клітинних культурах тварин припускають захисну роль магнію через кілька молекулярних механізмів. Ці результати були розширені дослідженнями, в яких було показано, що магній пригнічує фосфат-індуковану кальцифікацію *in vitro*. Окрім цього, більш високий рівень магнію перешкоджав кальцифікації, пригнічував експресію остеогенних білків, апоптоз і подальше прогресування вже встановленої кальцифікації. Перші докази *in vitro* ґрунтувались на спостереженні, що живі клітини необхідні іонам магнію для надання захисного ефекту. Ці дослідження показали потенційно активну внутрішньоклітинну роль іонів магнію в ослабленні процесу кальцифікації судин. Крім того, збільшення концентрації магнію покращило життєздатність клітин і нормалізувало клітин-

не вивільнення білків, що беруть участь у кальцифікації судин. Інгібування сигнального шляху Wnt/в-катеніну було визначено як один з внутрішньоклітинних механізмів, за допомогою якого досягається антикальфікуючий ефект магнію. У контексті цих даних прискорена кальцифікація при ХЗН була пов'язана з переважаючим відкладенням фосфату кальцію/апатиту. Це говорить про порушення місцевого гомеостазу магнію при ХЗН, що потенційно посилює кальцифікацію судин.

Клінічний зв'язок між сироватковим магнієм і судинними змінами, включаючи кальцифікації, був оцінений в декількох дослідженнях. Перспективне дослідження за участю 47 пацієнтів з гемодіалізом (HD) виявило зв'язок концентрації магнію у сироватці з товщиною сонних артерій. Крім того, пацієнти з ХЗН з більш високими концентраціями магнію в сироватці крові мали значно нижчу швидкість імпульсної хвилі (PWV). Аналогічним чином, когортне дослідження 512 реципієнтів після ниркової трансплантації визначило низький рівень магнію як предиктор PWV і, отже, судинної твердості, незалежно від клінічно значущих коваріатів, особливо у літніх пацієнтів [11]. Крім того, обсерваційне когортне дослідження, в якому взяли участь 283 пацієнти з ХЗН, повідомило про зв'язок високого рівня магнію з меншою ендотеліальною дисфункцією [12].

Одне подвійне сліпе рандомізоване дослідження, контрольоване плацебо, вивчало ефективність перорального оксиду магнію (440 мг тричі на тиждень протягом 6 місяців) на ендотеліальну функцію у пацієнтів з HD [13]. У той час як добавки магнію значно зменшували товщину інтими сонної артерії, не було значного впливу на С-реактивний білок або розподілену за потоком дилатацію, тобто функціональний ендотеліальний маркер [13]. Дослідження було обмежене невеликим розміром вибірки (менше 30 пацієнтів) і значним базовим дисбалансом інтими товщини артерії між гру-

пами. Інше невелике дослідження за участю 47 пацієнтів з діалізом, рандомізованих без терапії або цитрату магнію 610 мг перорально через день протягом 2 місяців, також відзначило зниження товщини інтими сонної артерії [14]. Таким чином, більш перспективні інтервенційні дослідження виправдані для оцінки потенційних переваг добавок магнію при судинній дисфункції та кальцифікації.

Магній і серцево-судинні захворювання

Мета-аналіз 19 перспективних досліджень, включаючи 532 979 учасників, виявив значний зворотний зв'язок між споживанням магнію та / або його рівнем у сироватці та ризиком серцево-судинних захворювань (ССЗ), у різних популяцій пацієнтів [15]. Цей зв'язок був підтриманий комплексним дослідженням на 7216 пацієнтах з високим ризиком серцево-судинних захворювань. Знову ж таки, був відзначений зворотний зв'язок між дієтичним споживанням магнію і смертністю від усіх причин [16].

Хоча наведені вище дослідження не були зосереджені на пацієнтах з ХЗН, кілька менших досліджень це зробили. У 80 пацієнтів з діабетичними ХЗН 2-4 стадії низький рівень магнію в сироватці крові був визначений як значний фактор ризику підвищеного тиску та серцево-судинної смертності [17]. Аналізи у 191 діабетика з 1-3 стадією ХЗН ще більше підкреслили актуальність цього висновку, оскільки більш низький рівень магнію пов'язаний зі збільшенням смертності та прискореним прогресуванням ниркової хвороби [18]. Третє обсерваційне когортне дослідження за участю 283 пацієнтів з ХЗН також ідентифікувало магній як незалежний предиктор майбутніх серцево-судинних проблем. Нарешті, ці результати були підтверджені в недавньому когортному дослідженні на основі реєстру 142 555 пацієнтів, яке знову ідентифікувало низький рівень магнію в сироватці крові як значний предиктор серцево-судинної смертності [3].

Таким чином, обсерваційні дослід-

ження послідовно визначають низький рівень магнію в сироватці крові як предиктор або фактор ризику судинної патології, серцево-судинної захворюваності та смертності від усіх причин.

Магнієво-кістково-мінеральний обмін

Зв'язок між магнієвим і мінеральним метаболізмом був недавно досліджений в декількох дослідженнях на тваринах. Щоб з'ясувати вплив магнію на фосфатний гомеостаз, щурів годували або нормальною, або магнієво-дефіцитною дієтою. Дефіцит магнію викликав високий рівень FGF-23 в сироватці крові, що, можливо, сприяло зниженню реабсорбції ниркового фосфору [19]. Хоча прямий вплив магнію на FGF-23 недостатньо встановлений, введення ацетату кальцію / карбонату магнію (CaMg), що містить фосфатний засіб у пацієнтів з діалізом, знизило як сироватковий фосфат, так і FGF-23. В іншому дослідженні оксид магнію також знижив рівень FGF-23 у пацієнтів з діалізом. Встановлено зниження рівня фосфатів у відповідь на завантаження магнію в моделях мишей [20]. Це вказує на важливість збалансованого споживання магнію з точки зору регульованого рівня фосфору.

Клінічні дослідження продемонстрували ефективність магнієвмісних фосфатних сполучних речовин. Однак, виникла деяка стурбованість тим, що високий рівень магнію в сироватці крові може перенапружити секрецію паратиреотропного гормону (ПТГ). У цьому контексті важливе дослідження *in vitro* з неушкодженими паращитовидними залозами щурів, яке показало, що вони чутливі до гальмівного ефекту магнію тільки тоді, коли була присутня помірно низька концентрація кальцію [21]. Загальна популяція хворих на діалізі, однак, не має низьких концентрацій кальцію, і це питання вимагає більшої кількості клінічних досліджень.

Магній впливає на синтез і метаболізм вітаміну D [22]. Багато епідеміологічних досліджень показують, що низь-

кий статус вітаміну D може бути пов'язаний з підвищеним ризиком смертності від усіх причин. Важливо відзначити, що діяльність трьох основних ферментів, що визначають рівень 25-гідроксивітаміну D3 (25 (OH)D3) і вітамін D-зв'язуючого білку залежні від магнію. Дійсно, когортне дослідження, в якому взяли участь 12 157 учасників, показало, що зворотні зв'язки між рівнем 25 (OH) D3 у сироватці і ризиком смертності можуть бути змінені рівнем споживання магнію [22].

Хоча рандомізовані контрольовані дослідження відсутні, важливість магнію для мінерального метаболізму здається ймовірною.

Різні автори припустили, що магній може сприяти остеомалачії та / або нирковій остеодистрофії, зокрема, шляхом інгібування ПТГ [23]. Однак підтвердження *in vivo* цього у пацієнтів з діалізом відсутнє, і в даний час немає переконливих доказів того, що введення магнію при ХЗН пов'язане з адинамічним захворюванням кісток. Епідеміологічні дослідження в популяціях, які не є ХЗН, пов'язують дефіцит магнію з низькою кістковою масою та остеопорозом [24].

Магній і гіпертонія

Попередні дослідження ризику гіпертонії та ішемічної хвороби серця показали лише скромний ефект або непослідовні результати щодо кореляції з дієтичним споживанням магнію і рівнем магнію в сироватці крові. В основному це було пов'язано з відсутністю прямих заходів фактичного поглинання магнію. Рівень магнію в сироватці крові лише слабо корелює з його споживанням, якщо не переважають екстремальні умови (наприклад, надмірне пероральне введення солей магнію). Результати недавнього перспективного популяційного когортного дослідження з 5511 учасниками, вільними від гіпертонії на початковому рівні, показали, що виведення сечового магнію було обернено пов'язане з ризиком розвитку гіпертонії [25]. Та ж дослідницька група вивчала зв'язок між поглинанням магнію та ішемічною хворо-

бою серця у 7664 учасників, вільних від відомих ССЗ на початковому рівні. Знову ж таки, низька екскреція сечового магнію була незалежно пов'язана з більш високим ризиком захворюваності [26]. Автори припускають, що збільшення споживання дієтичного магнію, зокрема у осіб з низькою зовнішньою кількістю магнію, може знизити ризик ішемічної хвороби серця, знизити кров'яний тиск і запобігти гіпертонії [25, 26]. Перехресне дослідження, в якому взяли участь 175 здорових суб'єктів, підтримує запропоновану патофізіологічну роль магнію в розвитку гіпертонії: тут більш низька концентрація магнію була єдиним значним параметром в багатовимірному аналізі між прегіпертензивними і нормотензивними суб'єктами [27]. Однак до цих пір клінічні випробування не виявили значних антигіпертензивних ефектів тільки від добавок магнію. Є припущення, що магній може збільшити реакцію на антигіпертензивні препарати.

Магній і цукровий діабет

Діабет є найчастішою основною причиною ХЗН. Гіпомагніємія виникає з частотою 14-48 % серед пацієнтів з діабетом 2 типу (T2DM) в порівнянні з 3-15 % серед осіб без діабету. Недавній метааналіз тринадцяти перспективних когортних досліджень за участю 536 318 учасників і 24 516 випадків діабету надав додаткові докази того, що споживання магнію обернено пов'язане з ризиком T2DM [відносний ризик (RR) 0,78 (95 % ДІ 0,73-0,84)]. Дефіцит магнію також був пов'язаний з розвитком захворювання, а також його тяжкістю: чим нижче рівень магнію, тим швидше погіршення функції нирок у пацієнтів з T2DM [28].

Корекція гіпомагніємії за допомогою дієтичних добавок магнію покращила реакцію інсуліну у літніх та не інсулінозалежних діабетиків та чутливість до інсуліну, а також метаболічний синдром у пацієнтів з T2DM зі зниженим рівнем магнію в сироватці крові. Зв'язок між споживанням магнію і метаболічними параметрами був додатково досліджений

в перехресному дослідженні за участю 210 літніх пацієнтів з T2DM, з яких 89 % демонстрували низьке споживання магнію і 37 % мали гіпомагніємію. Метаболічний синдром і депресія були пов'язані з низьким споживанням, але не з метаболічними параметрами (низьким рівнем холестерину високої щільності та тригліцеридів) і артеріального тиску.

Відомий зв'язок між більш низьким рівнем магнію в сироватці крові і порушенням функції нирок. Це підтверджується результатами перехресного дослідження за участю 51 пацієнта з T2DM. Показано, що ХЗН супроводжувалися гіпомагніємією, включаючи низький внутрішньоклітинний вміст магнію в еритроцитах, швидше за все, в результаті низького споживання [29].

Як відомо, T2DM значно збільшує ризик шлуночкових аритмій, які є серйозною проблемою у пацієнтів з ХЗН. Результати недавнього перехресного обстеження 750 дорослих з високою поширеністю T2DM показали, що у діабетиків коефіцієнт шансів передчасних шлуночкових комплексів становив 0,24 (95 % ДІ 0,06-0,98), якщо магній у сироватці крові був вище 0,70 ммоль/л порівняно з тими, де він був <0,70 ммоль/л [30]. Таким чином, субнормальний сироватковий магній може сприяти аритмії серед пацієнтів з T2DM, і, можливо, добавки магнію у дорослих з T2DM можуть надати захист від шлуночкових аритмій.

Незважаючи на зростаючу кількість доказів про зв'язок між гіпомагніємією та резистентністю до інсуліну в T2DM, молекулярна етіологія цього явища погано вивчена. Транзиторний рецептор потенційної мембрани меластину (TRPM)-6 є іонним каналом, який має вирішальне значення для гомеостазу магнію і відіграє важливу роль в епітеліальному транспорті магнію, а також в активній реабсорбції магнію в кишечнику і нирках. Два рідкісних одиночних нуклеотидних поліморфізми в TRPM6 (V1393I, K1584E) дали сприйнятливості до T2DM, але тільки в тому випадку, якщо споживання

магнію було низьким (< 250 мг/добу). Інсулін стимулює активність TRPM6 за рахунок підвищення експресії поверхні клітини TRPM6, але цей механізм не співпадає з наведеними вище генетичними варіантами TRPM6. Таким чином, ці дослідження виявляють прямий молекулярний зв'язок між діабетом і магнієм і, таким чином, потенційно пов'язують гомеостаз магнію з діабетичними проблемами.

Магній і втома / депресія

Втома пов'язана із загальною, розумовою та фізичною втомою, зниженням мотивації та активності. Це один з найбільш частих симптомів, пов'язаних з діалізом, з поширеністю від 60 до 97 %. Втома часто супроводжується депресією і основні депресивні розлади також дуже поширені серед пацієнтів з ХЗН: 20 % пацієнтів з ХЗН порівняно з поширеністю 2-10 % у загальній популяції. Лише меншість постраждалих пацієнтів з ХЗН (~20 %) отримує адекватний діагноз та лікування депресії. Тобто, це серйозна проблема для розробки клінічних стратегій, кращого розуміння та управління депресією в цій популяції.

Фундаментальні дослідження показують участь іонів магнію в шляхах, які пов'язані з відомою патофізіологією депресії. N-метил-D-аспартат (NMDA)-ергічна система отримала помітну увагу в контексті розробки нових сполук для розладів настрою в останні роки. Іон магнію є природним антагоністом NMDA-рецепторів і знижені внутрішньоклітинні іони магнію можуть бути відповідальними за підвищену чутливість рецепторів NMDA. Крім цілей NMDA, що беруть участь в антидепресивній дії магнію, є нейротрофічні фактори мозку (BDNF) і глікогенсинтаза кіназа-3 (GSK-3). Магній підвищує BDNF і пригнічує активність GSK-3, ферменту, що бере участь в механізмах дії антидепресантів. Магній також є кофактором триптофанної гідроксилази, яка каталізує синтез серотоніну. Отже, рівень серотоніну і BDNF збільшується в присутності магнію, що призводить до

зменшення інтенсивності депресивних симптомів.

Показано, що короточасне введення магнію володіє потужними антидепресантоподібними властивостями в тесті на примусове плавання у мишей. Після тривалого лікування не спостерігалось розвитку толерантності.

Дослідження у не ниркових пацієнтів з хронічною втомою дійсно відзначало низький рівень внутрішньоклітинного магнію, а добавки магнію призвели до деякого клінічного поліпшення. Додаткові докази були отримані в одному рандомізованому контрольованому дослідженні, яке порівнювало ефективність пероральних добавок магнію зі стандартним антидепресантом іміпраміном в 12-тижневому лікуванні нещодавно діагностованої депресії у двадцяти трьох літніх людей з T2DM і гіпомагнеземією. Тут пероральні добавки магнію з $MgCl_2$ (еквівалентно 450 мг елементарного магнію) були настільки ж ефективними, як 50 мг іміпраміну щодня [31]. Однак, слід зазначити, що жодне дослідження магнію досі спеціально не стосувалося втоми та депресії, пов'язаної з ХЗН. З огляду на недостатність даних про безпеку наявних в даний час антидепресантів у пацієнтів з ХЗН, добавки магнію за умов контролю рівня магнію в сироватці крові можуть стати безпечним терапевтичним варіантом у цій популяції.

Клінічна роль магнію з точки зору користі і шкоди більш високого або нижнього рівня магнію в сироватці крові продовжує привертати все більшу увагу в дослідженнях, про що свідчить зростаюча література, доступна на цю тему. У пацієнтів з ХЗН кальцифікація судин, гіпертонія, діабет і діабетична нефропатія є поширеними супутніми ситуаціями, пов'язаними зі збільшенням смертності. На всі ці фактори потенційно впливає магній і є накопичені докази корисного впливу добавок магнію і трохи підвищеного рівня магнію. Однак важливо підкреслити, що в більшості досліджень, обговорюваних вище, причинність не

може бути виведена з асоціацій, про які повідомлялося. Наприклад, багато зв'язків між споживанням магнію і наслідком можуть представляти справжні відносини, але також можуть бути змішані споживанням магнію, що відображає різні загальні та / або дієтичні звички в стилі життя. Таким чином, потрібні дослідження втручання, щоб підтвердити або спростувати гіпотези, отримані з цих асоціацій.

Зокрема, такі інтервенційні дослідження вже існують. Так, при гіперфосфатемії, пов'язаної з ХЗН, фосфатні сполучні речовини часто необхідні для обмеження всмоктування дієтичних фосфатів. Показано, що комбінація ацетату кальцію і карбонату магнію настільки ж ефективна і однаково добре переноситься, як севеламер гідрохлорид на додаток до зниження споживання кальцію в порівнянні з чистими фосфатними сполучними речовинами на основі кальцію [32]. У дослідженні на тваринах подальший помірно підвищений рівень магнію призвів до позитивного впливу з точки зору кальцифікації. Клінічні дані також продемонстрували, що СаМг не впливає негативно на здоров'я кісток і навіть може допомогти зберегти його, не викликаючи змін кісткового обміну. З огляду на вищенаведене обговорення, терапія СаМг у пацієнтів з гіперфосфатеємичним ХЗН пропонує перспективний варіант оцінки благотворного впливу магнію на проблеми зі здоров'ям [5].

References/Література

1. Luft C. Magnesium — a versatile and often overlooked element: new perspectives with a focus on chronic kidney disease. 2012. *Clin. Kidney. J.* V. 5 (Suppl 1).
2. Hypomagnesemia and the risk of death and GFR decline in chronic kidney disease. S. Van Laecke et al. *Am. J. Med.* 2013. V. 126 (9). P. 825–831.
3. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. Y. Sakaguchi et al. *Kidney Int.* 2014. V. 85 (1). P. 174–181.
4. Hypomagnesemia as a risk factor for the non-recovery of the renal function in critically ill patients with acute kidney injury. S.C. Alves et al. *Nephrol. Dial Transplant.* 2013. V. 28 (4). P. 910–916.
5. Floege J. Magnesium in CKD: more than a calcification inhibitor? *J. Nephrology.* 2015. V. 28. P. 269–277.
6. Foley R.N., Parfrey P.S. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J. Nephrol.* 1998. V.11 (5). P. 239–245.
7. Shanahan C.M. Vascular calcification — a matter of damage limitation? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. V. 21 (5). P. 1166–1169.
8. London G.M. Mechanisms of arterial calcifications and consequences for cardiovascular function. *Kidney Int. Suppl.* 2013. V. 3. P.442–445.
9. Massy Z.A., D'Рьеке T.B. Magnesium and outcomes in patients with chronic kidney disease: focus on vascular calcification, atherosclerosis and survival. *Clin Kidney J.* 2012. V. 5 (Suppl 1). P. 52–61.
10. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. K.L. Tyson et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. V. 23 (3). P. 489–494.
11. The relation between hypomagnesaemia and vascular stiffness in renal transplant recipients. S. Van Laecke et al. *Nephrol Dial. Transplant.* 2011. V. 26 (7). P. 2362–2369.
12. Relationship between serum magnesium levels and cardiovascular events in chronic kidney disease patients. M. Kanbay et al. *Am. J. Nephrol.* 2012. V. 36 (3). P. 228–237.
13. Effect of magnesium supplementation on carotid intima-media thickness and flow-mediated dilatation among hemodialysis patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. M. Mortazavi et al. *Eur. Neurol.* 2013. V. 69 (5). P. 309–316.
14. Magnesium supplementation helps to improve carotid intima media thickness in patients on hemodialysis. F. Turgut et al. *Int. Urol. Nephrol.* 2008. V.40 (4). P. 1075–1082.
15. Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. X. E. Qu et al. *PLoS ONE.* 2013. V. 8 (3). e57720.
16. Dietary magnesium intake is inversely associated with mortality in adults at high cardiovascular disease risk. M. Guasch-Ferrñ et al. *J. Nutr.* 2014. V.144 (1). P. 55–60.
17. Magnesium and FGF-23 are independent predictors of pulse pressure in pre-dialysis diabetic chronic kidney disease patients. A. Frago et al. *Clin. Kidney. J.* 2014. V. 7 (2). P. 161–166.

18. Magnesium and mortality in patients with diabetes and early chronic kidney disease. A.P. Silva et al. *J. Diabetes Metab.* 2014. V. 5. 347.
19. Matsuzaki H., Kajita Y., Miwa M. Magnesium deficiency increases serum fibroblast growth factor-23 levels in rats. *Magnes. Res.* 2013. V. 26 (1). P. 18–23.
20. CaSR-mediated interactions between calcium and magnesium homeostasis in mice. S.J. Quinn et al. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013. V.304 (7). E724–E733.
21. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expressions at moderately low calcium concentration. M.E. Rodriguez-Ortiz et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. V. 29 (2). P. 282–289.
22. Magnesium, vitamin D status and mortality: results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III. X. Deng et al. *BMC Med.* 2013. V.11. 187.
23. Cunningham J., Rodriguez M., Messa P. Magnesium in chronic kidney disease stages 3 and 4 and in dialysis patients. *Clin. Kidney J.* 2012. V. 5 (Suppl 1). i39–i51.
24. Rude R.K., Singer F.R., Gruber H.E. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency. *J. Am. Coll. Nutr.* 2009. V.28 (2). P. 131–141.
25. PREVEND Study Group Urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. M.M. Joosten et al. *Hypertension.* 2013. V. 61 (6). P. 1161–1167.
26. PREVEND Study Group Urinary and plasma magnesium and risk of ischemic heart disease. M.M. Joosten et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013. V.97 (6). P. 1299–1306.
27. Moran M., Guerrero-Romero F. Hypomagnesemia and prehypertension in otherwise healthy individuals. *Eur. J. Intern. Med.* 2014. V. 25 (2). P. 128–131.
28. Lower serum magnesium levels are associated with more rapid decline of renal function in patients with diabetes mellitus type 2. P. C. Pham et al. *Clin. Nephrol.* 2005. V. 63 (6). P. 429–436.
29. Influence of magnesium status and magnesium intake on the blood glucose control in patients with type 2 diabetes. C.H. Sales et al. *Clin. Nutr.* 2011. V. 30 (3). P. 359–364.
30. Low serum magnesium concentrations are associated with a high prevalence of premature ventricular complexes in obese adults with type 2 diabetes. L. C. Del Gobbo et al. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012. V.11. 23.
31. Barragón-Rodríguez L., Rodríguez-Morón M., Guerrero-Romero F. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial. *Magnes. Res.* 2008. V.21 (4). P. 218–223.
32. Calcium acetate and magnesium carbonate association: a good alternative of calcium-based phosphate binders. F. Maduell et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. V. 27 (2). 506.

Вперше надійшла до редакції 06.05.2023 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування