

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ВЛИЯНИЕ СОЛЕЙ МАГНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПОМАГНЕЗИЕМИЕЙ ПРИ ИЗОМЕТРИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

EFFECT OF MAGNESIUM SALTS ON CARDIAC HEMODYNAMICS IN MAGNESIUM-DEFICIENT RATS UNDER ISOMETRIC LOAD

М.В. Харитонова, А.А. Желтова, А.А. Спасов, Н.А. Гурова, И.Н. Иежица*

M.V. Kharitonova, A.A. Zheltova, A.A. Spasov, N.A. Gurova, I.N. Iezhitsa

Волгоградский государственный медицинский университет
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипомагниезимия, кардиогемодинамика, магния L-аспарагинат, магния хлорид, магния сульфат.

KEYWORDS: hypomagnesemia, cardiohemodynamics, magnesium L-aspartate, magnesium chloride, magnesium sulfate, afterload.

РЕЗЮМЕ. Проведена оценка функциональных резервов миокарда в условиях изометрической нагрузки, моделируемой путем пережатия восходящей части дуги аорты у крыс с алиментарным дефицитом магния и после его коррекции. Дефицит магния моделировали с помощью магниевой дефицитной диеты в течение двух месяцев. У части животных гипомагниезимию компенсировали введением L-аспарагината, хлорида или сульфата магния (50 мг Mg/kg массы тела). У животных с дефицитом магния отмечался меньший прирост левожелудочкового давления, скорости сокращения и расслабления миокарда. Изученные соли магния приводили к полной компенсации гипомагниезимии, а также к нормализации кардиогемодинамических показателей в ходе нагрузочной пробы у магниевой дефицитных крыс.

ABSTRACT. The aim of the study was to estimate functional reserves of myocardium under increased afterload in magnesium-deficient rats before and after 3 weeks of supplementation with magnesium L-aspartate, magnesium sulfate, magnesium chloride. Mg deficiency was induced in 28 rats fed with Mg-deficient diet (Mg content < 15 mg/kg) and demineralized water for 2 month. Afterwards, studied salts (50 mg Mg/kg body

weight) were introduced to magnesium-deficient rats through gastric tube. Increased afterload was produced by cross-clamping of ascending part of aorta's arch during 20 seconds. Lower increase of left ventricle pressure, rates of ventricle contraction and relaxation in response to enhanced afterload was shown in magnesium-deficient rats in comparison to intact group. Magnesium L-aspartate, magnesium sulfate and magnesium chloride led to replenishment of magnesium level in red blood cells and restored adaptive myocardial reserves in maximal isometric loading test.

ВВЕДЕНИЕ

Связь дефицита магния с повышенным риском развития патологических изменений в сердечно-сосудистой системе хорошо известна (Massry, Seelig, 1977; Borchgrevink, 1987; Ueshima, 2005; Rayssiguier, 2010). Тем не менее, результаты оценки прямых эффектов препаратов магния на функцию сердца и циркуляцию крови довольно противоречивы (Hara, 1990; Maulik, 1999; Parikka, 1999; Miyoshi, 2000; Teragawa, 2001). Поэтому представлялось целесообразным оценить кардио- и гемодинамические показатели у крыс как после развития выраженной гипомагниезимии, так и после её компенсации различными неорганическими и органическими солями магния.

* Адрес для переписки:
Желтова А.А.
E-mail: zheltovaa@yandex.ru

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У животных вызывали алиментарную гипомagneмию путем содержания их на сбалансированной Mg-дефицитной диете: 20% казеина, 70% крахмала, 0,3% DL-метионина, 0,2% холина битартрата, 5% кукурузного масла, 1% поливитаминной смеси и 3,5% полиминеральной смеси, аналогичной полиминеральной смеси AIN-76 («MP Biomedical»), не содержащей Mg, в течение 2 мес. при свободном доступе к дистиллированной воде. У части животных проводили этиотропную терапию гипомagneмию: в течение последующих трех недель перорально, через зонд, вводили L-аспарагината, хлорида или сульфата магния в дозе 50 мг элементарного магния на килограмм массы тела. Степень гипомagneмию контролировали, определяя содержание магния в эритроцитах животных по цветной реакции с титановым желтым (Меньшиков, 1987). Для регистрации основных показателей кардио- и гемодинамики животных предварительно наркотизировали (этаминал-натрия 40 мг/кг, внутривенно), в условиях искусственной вентиляции легких проводилась торакотомия и перикардотомия. Для измерения внутрижелудочкового давления и его первой производной (+dp/dt и -dp/dt), частоты сердечных сокращений (ЧСС) через верхушку сердца в полость левого желудочка вводилась катетер-игла, соединенная с датчиком («Элема», Швеция). Показатели записывались и обрабатывались с помощью универсальной компьютерной многоканальной системы обработки сигналов в реальном масштабе времени BEAT (РКНПК. РАМН, Москва, 2000). Интенсивность функционирования структур (ИФС) получали расчетным способом из величин ЧСС и левожелудочкового давления (ЛЖД) по формуле (Меерсон, 1981; Тюренков и др., 2006):

$$\text{ИФС} = \frac{\text{ЛЖД} \times \text{ЧСС}}{m},$$

где m – масса левого желудочка + 2/3 массы межжелудочковой перегородки, мг.

Коэффициент массы сердца рассчитывался как отношение массы сердца к массе тела. После периода стабилизации регистрируемых показателей (10 мин) проводилась функциональная проба: максимальная изометрическая нагрузка на сердце. Максимальную изометрическую нагрузку (пережатие восходящей части дуги аорты) производили в течение 20 с (Меерсон, 1981; Тюренков и др., 2006).

Все статистические расчеты осуществляли с применением пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0, фирмы StatSoft, Inc. (США). Наличие различий между выборками несвязанных между собой данных по количественному признаку проверяли с помощью непараметрического дисперсионного анализа (ANOVA) по Краскелу–Уоллесу; если

достигался уровень $p < 0,05$, то проводили дополнительное попарное сравнение выборок с использованием U-критерия Манна – Уитни. Гипотезу о существовании различий между выборками принимали при уровне $p < 0,05$.

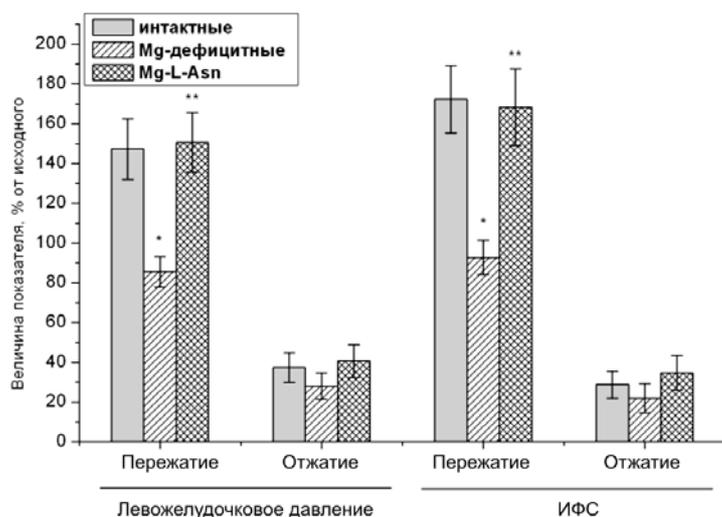
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У крыс, находящихся на магнидефицитной диете, к концу второго месяца наблюдалось достоверное снижение уровня магния в эритроцитах в среднем на 54% (с 2,01 до 0,92 мМ/л), по отношению к группе интактных крыс. Снижение концентрации магния в эритроцитах сопровождалось изменением внешнего вида (потускнение шерстного покрова, гиперемия открытых участков тела – ушных раковин, хвоста и лап). Было показано, что у животных с дефицитом магния до проведения нагрузочного теста отмечалась тенденция к росту ЛЖД на 13,5% (с $94 \pm 3,2$ до $107,7 \pm 4,0$ мм. рт. ст.), скорости сокращения – на 10% (с $2489,7 \pm 125,2$ до $2740,8 \pm 174,3$ мм. рт. ст. в секунду), скорости расслабления – на 6,7% (с $1804,3 \pm 61,76$ до $1925 \pm 49,7$ мм. рт. ст. в секунду) по сравнению с контрольной группой. Систолическое артериальное давление достоверно превышало аналогичные показатели у интактных животных на 17% (100 ± 6 и 85 ± 3 мм. рт. ст.), а диастолическое – на 27% (79 ± 4 и 62 ± 4 мм. рт. ст.), частота сердечных сокращений превышала контрольные значения на 9% ($p < 0,05$). Коэффициенты массы сердца у контрольных и магнидефицитных животных статически значимо не отличались ($0,40 \pm 0,03$ и $0,39 \pm 0,03$ соответственно).

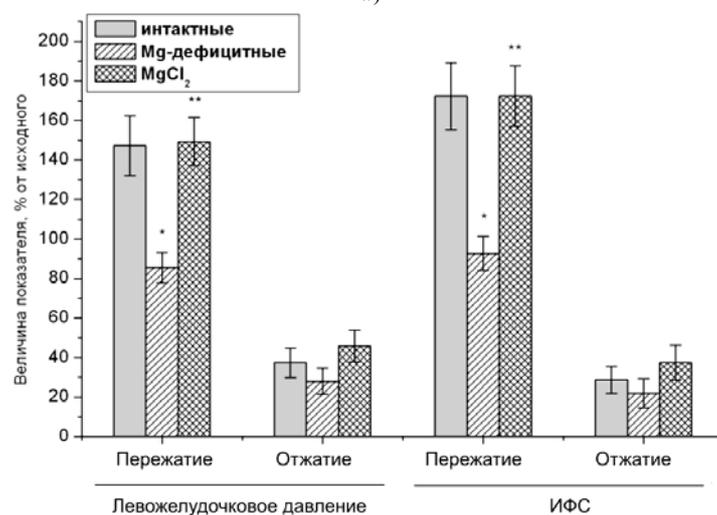
Проведение нагрузочного теста позволило выявить значительные отличия в изменении изученных показателей у интактных и магнидефицитных животных.

В условиях максимальной изометрической нагрузки у животных с алиментарным дефицитом магния прирост ЛЖД, +dp/dt и -dp/dt был в 1,7 раза, в 2 раза и 2,12 раза меньше, чем у интактных крыс. Во время этой пробы величина ИФС миокарда у магнидефицитных животных возрастала только на 92,6%, тогда как у интактных животных – на 172,3%. Таким образом, степень прироста величины ИФС у магнидефицитных животных была в 1,9 раза меньше, чем у интактных. Все приведенные выше результаты экспериментов с нагрузочными пробами показывают, что развитие гипомagneмию при алиментарном дефиците магния существенно нарушает функциональную активность миокарда.

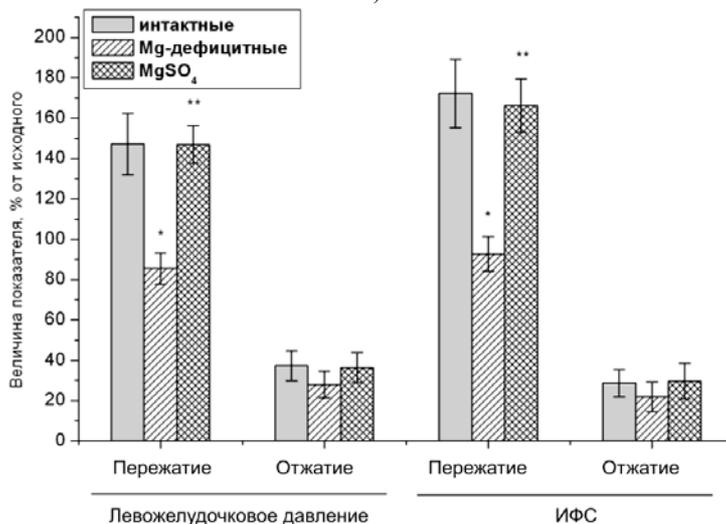
Три соли магния (хлорид, сульфат и L-аспарагинат) были протестированы на способность ослаблять дисфункцию миокарда, развивающуюся в результате алиментарного дефицита магния. У всех животных, получавших данные соли магния, произошла компенсация дефицита магния в эритроцитах.



a)



б)



в)

Влияние магния L-аспарагината (а), магния хлорида (б) и магния сульфата (в) на левожелудочковое давление и интенсивность функционирования структур миокарда у крыс в условиях изометрической нагрузки путем пережатия восходящей части дуги аорты. Условные обозначения: * – статистически значимые отличия от интактных животных ($p < 0,05$, критерий Манна – Уитни), ** – статистически значимые отличия от животных с гипомagneзиемией ($p < 0,05$, критерий Манна – Уитни)

В группах животных, получавших соли магния, прирост кардиодинамических показателей в ответ на возросшую изометрическую нагрузку был более выражен, чем в группе с дефицитом магния. Так, максимальный прирост ЛЖД в группах животных, получавших магния L-аспарагинат, магния хлорид и магния сульфат составил 150,6, 149,35, и 146,9% соответственно, что превосходило аналогичные показатели в группе дефицита магния в 1,76 раза (рисунок). Прирост скорости сокращения миокарда в группах солей магния в среднем был в 1,85 раза больше, чем в группе, получавшей магнидефицитную диету. Скорость расслабления миокарда в ответ на пережатие аорты увеличивалась по сравнению с магнидефицитной группой в 2,07, 2,35 и 2,11 раза для групп магния L-аспарагината (рисунок,а), магния хлорида (рисунок,б) и магния сульфата (рисунок,в) соответственно. Соли магния в равной степени приводили к увеличению ИФС до значений контрольной группы (рисунок).

Таким образом, соли магния (хлорида, сульфата или L-аспарагината) полностью нормализовали кардиогемодинамические показатели в ходе изометрической нагрузки у магнидефицитных крыс. Эффекты всех трех изученных солей магния в большинстве случаев были сравнимыми между собой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных экспериментов было показано, что развитие гипомagneзиемии при алиментарном дефиците магния существенно нарушает функциональную активность миокарда. При этом у магнидефицитных животных значительно ослаблена стимуляция гемодинамического ответа на возросшую постнагрузку, что говорит об ослаблении адаптивных возможностей миокарда. Применение солей магния (хлорида, сульфата или L-аспарагината) полностью нормализует кардиогемодинамические показатели в ходе нагрузочной пробы.

ЛИТЕРАТУРА

Massry S.G., Seelig M.S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia // Clin. Nephrol. 1977. № 7(4). P. 147–153.

Borchgrevink P.C., Oksendal A.N., Jynge P. Acute extracellular magnesium deficiency and myocardial tolerance to ischemia // J. Am. Coll. Nutr. 1987. № 6(2). P. 125–130.

Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences // Magnes. Res. 2005. № 18(4). P. 275–284.

Rayssiguier Y., Libako P., Nowacki W., Rock E. Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation // Magnes. Res. 2010. № 23(2). P. 73–80.

Hara A., Matsumura H., Abiko Y. Beneficial effect of magnesium on the isolated perfused rat heart during reperfusion after ischaemia: comparison between pre-ischaemic and post-ischaemic administration of magnesium // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 1990. № 342(1). P. 100–106.

Maulik M., Maulik S.K., Kumari R. Importance of timing of magnesium administration: a study on the isolated ischemic-reperfused rat heart // Magnes. Res. 1999. № 12(1). P. 37–42.

Parikka H., Toivonen L., Naukkarinen V., Tierala I., Pohjola-Sintonen S., Heikkilä J., Nieminen M.S. Decreases by magnesium of QT dispersion and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction // Eur. Heart J. 1999. № 20(2). P. 111–120.

Miyoshi K., Taniguchi M., Seki S., Mochizuki S. Effects of magnesium and its mechanism on the incidence of reperfusion arrhythmias following severe ischemia in isolated rat hearts // Cardiovasc. Drugs Ther. 2000. № 14(6). P. 625–633.

Teragawa H., Kato M., Yamagata T., Matsuura H., Kajiyama G. Magnesium causes nitric oxide independent coronary artery vasodilation in humans // Heart. 2001. № 86(2). P. 212–216.

Besogul Y., Gemalmaz H., Aslan R. Effects of preoperative magnesium therapy on arrhythmias and myocardial ischemia during off-pump coronary surgery // Ann. Thorac. Med. 2009. № 4(3). P. 137–139.

Trancota S.L., Mirica S.N., Duicu O.M., Anechitei A., Karampitsakos T., Fira-Mladinescu O., Muntean D.M. Acute administration of magnesium orotate at reperfusion improves mitochondrial respiration in isolated rat hearts // Heart. 2011. 97:e8.

Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина. 1987. 368 с.

Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука. 1981. 151 с.

Тюренков И.Н., Спасов А.А., Гурова Н.А., Перфилова В.Н., Иежица И.Н., Кравченко М.С. Сравнительная оценка влияния стереоизомеров и рацемата карнитина на показатели кардио- и гемодинамики у крыс в условиях карнитиндефицитной диеты // Вестник РАМН. 2006. № 7. С. 20–27.