

© Г.Т. Иванова, М.М. Парастаева, О.Н. Береснева, 2021
УДК 616.1 : 663.6 : 553.682] : 57.084.1

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-71-81

Г.Т. Иванова^{1*}, М.М. Парастаева², О.Н. Береснева²

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ МАГНИЯ В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ СПОНТАННО- ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС

¹Лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической системы, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия; ² Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Магний – второй по распространенности внутриклеточный катион, является кофактором для более 300 ферментов, влияет на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы посредством различных механизмов, в частности, через действие на гладко-мышечные клетки сосудов, модуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, регуляцию натриевого и кальциевого гомеостаза. Поэтому поддержание нормального уровня магния в крови является актуальной задачей, а потребление питьевой воды, обогащенной магнием, может рассматриваться как метод коррекции недостаточного поступления экзогенного магния. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** оценить влияние потребления питьевой воды с различным содержанием ионов магния и комплекса магния с кальцием на состояние сердечно-сосудистой системы крыс с генетически детерминированной артериальной гипертензией. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Самцы крыс линии SHR с 6–7-недельного возраста в течение двух месяцев получали питьевую воду различного состава: в первой группе (hCa+Mg) – с повышенным содержанием кальция и магния (120 мг/л Ca²⁺ и 45 мг/л Mg²⁺), во второй (nCa+Mg) – нормализованную по минеральному составу питьевую воду (60 мг/л Ca²⁺ и 25 мг/л Mg²⁺), в третьей (hMg) – обогащенную Mg²⁺ (45 мг/л), в четвертой (control) контрольной группе – петербургскую водопроводную воду с низким содержанием минералов (8 мг/л Ca²⁺ и 3 мг/л Mg²⁺). Крыс линии WKY были разделены на 2 группы: одна группа (hMg) получала воду, обогащенную Mg²⁺ (45 мг/л), контрольная WKY (control) группа – воду с низким содержанием минералов (8 мг/л Ca²⁺ и 3 мг/л Mg²⁺). Через 2 мес у крыс измеряли АД на хвосте манжеточным методом, анализировали уровень мочевины, холестерина, общего кальция и альбумина в сыворотке крови, рассчитывали индексы массы левого желудочка (ИМЛЖ) и массы миокарда (ИММ). Авторитмическую сократительную активность воротной вены (ВВ) регистрировали методом миографии (in vitro) в изометрическом режиме. Анализировали: частоту, общую и максимальную амплитуды фазно-тонических сокращений, площадь под кривой сокращений за 1 мин, характеризующую выполняемую веной работу. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У крыс SHR обогащение питьевой воды только Mg²⁺ имело менее выраженный антигипертензивный эффект по сравнению с группой hCa²⁺+Mg²⁺. У крыс WKY обогащение воды магнием не влияло на АД. Модификация минерального состава питьевой воды не влияла на ИММ и ИМЛЖ как у крыс SHR, так и у WKY. Выявлены межлинейные различия сократительной активности ВВ крыс контрольных групп (амплитуда сокращений ВВ крыс SHR была в выше, чем WKY). Потребление обогащенной минералами воды уменьшало амплитуду сокращений ВВ. Наибольшее снижение было отмечено в группе hMg²⁺ (у SHR в 2,6 раза, у WKY в 1,5 раза по сравнению с контролем соответствующей линии). Величина выполняемой ВВ работы у контрольных SHR была больше, чем у контрольных крыс линии WKY, а обогащение воды магнием вызывало уменьшение выполняемой ВВ работы только у крыс линии SHR (на 55,6 %). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Потребление крысами питьевой воды, обогащенной только магнием, имеет антигипертензивный эффект, однако, угнетает спонтанную сократительную активность ВВ. Целесообразно использовать комплекс магния с кальцием, который снижает АД, но при этом обеспечивает сохранение адекватного уровня сократительной активности ВВ.

Ключевые слова: воротная вена, спонтанная сократительная активность, магний, артериальная гипертензия, артериальное давление, крысы, экспериментальное исследование

Г.Т. Иванова^{1*}, М.М. Парастаева², О.Н. Береснева²

EFFECT OF THE LEVEL OF MAGNESIUM IN DRINKING WATER ON THE STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF SPONTANEOUS HYPERTENSIVE RATS

¹ Laboratory of cardiovascular and lymphatic systems, I.P. Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Science, Saint Petersburg; ² Russia Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Контактная информация:

*Иванова Г.Т., 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Тел.: 8(812)3280701. E-mail: tazhim@list.ru . ORCID: 0000-0003-0188-5173

Corresponding author:

*Ivanova G.T. 199034, Russia. Saint-Petersburg, Makarova Emb., 6. Phone: 8 (812) 328-07-01, E-mail: tazhim@list.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Magnesium is the second most common intracellular cation, is a cofactor for more than 300 enzymes, affects the functional state of the cardiovascular system through various mechanisms, in particular, through the action on the smooth muscle cells of the vessels, modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system, regulation of sodium and calcium homeostasis. Therefore, maintaining a normal level of magnesium in the blood is an urgent task, and the consumption of drinking water enriched with magnesium can be considered as a method of correcting an insufficient intake of exogenous magnesium. **THE AIM.** The purpose of the study was determined – to evaluate the effect of drinking water with different contents of magnesium ions and a complex of magnesium with calcium on the state of the cardiovascular system of rats with genetically determined arterial hypertension. **MATERIALS AND METHODS.** From 6–7 weeks of age, male SHR rats received drinking water of various compositions for two months: in the first group (hCa+Mg) – with increased content of calcium and magnesium (120 mg/l Ca²⁺ and 45 mg/l Mg²⁺), the second (nCa+Mg) – drinking water normalized by mineral composition (60 mg/l Ca²⁺ and 25 mg/l Mg²⁺), in the third (hMg) – enriched Mg²⁺ (45 mg/l), the fourth (control) control group – St. Petersburg tap water with a low mineral content (8 mg/l Ca²⁺ and 3 mg/l Mg²⁺). WKY rats were divided into 2 groups: one group (hMg) received water enriched with Mg²⁺ (45 mg/l), the control WKY (control) group received water with a low mineral content (8 mg/l Ca²⁺ and 3 mg/l Mg²⁺). After 2 months, the blood pressure of rats on the tail was measured by the cuff method, the level of urea, cholesterol, total calcium, and albumin in the blood serum was analyzed, left ventricular mass index (LVMI) and myocardial mass index (MMI) were calculated. The spontaneous contractile activity of the portal vein (PV) was recorded by myography (in vitro) in isometric mode. The following were analyzed: frequency, total and maximum amplitude of phase-tonic contractions, the area under the contraction curve in 1 min, which characterizes the work performed by the vein. (%). **RESULTS.** Enrichment of drinking water with Ca²⁺ and Mg²⁺ had a more pronounced antihypertensive effect in SHR rats compared with the hMg²⁺ group. In WKY rats, magnesium enrichment of water did not affect blood pressure. Modification of the mineral composition of drinking water did not affect MMI and LVMI in both SHR and WKY rats. Interlinear differences were found in the contractile activity of PV in control rats (the amplitude of PV contractions in SHR rats was greater than WKY. Consumption of water enriched with minerals decreased the amplitude of PV contractions, the largest decrease was in the hMg²⁺ group (in SHR, 2.6 times, in WKY, 1.5 times as compared to the control of the corresponding line). The value of the work performed by the PV in the control SHR rats was greater than in the control rats of the WKY line, and the enrichment of water with magnesium caused a decrease in the work performed by the PV only in rats SHR lines (by 55.6 %), but not for WKY. **CONCLUSIONS.** In rats, the consumption of drinking water enriched only with magnesium has an antihypertensive effect; however, it suppresses the spontaneous contractile activity of PV. It is advisable to use a complex of magnesium with calcium, which lowers blood pressure, but maintains an adequate level of contractile activity of the PV.

Keywords: portal vein, spontaneous contractile activity, magnesium, arterial hypertension, blood pressure, rats, experimental study

Для цитирования: Иванова Г.Т., Парастаева М.М., Береснева О.Н. Влияние уровня магния в питьевой воде на состояние сердечно-сосудистой системы спонтанно-гипертензивных крыс. *Нефрология* 2021;25(4):71-81. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-71-81

For citation: Ivanova G.T., Parastaeva M.M., Beresneva O.N. Effect of the level of magnesium in drinking water on the state of the cardiovascular system of spontaneous hypertensive rats. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(4):71-81 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-4-71-81

ВВЕДЕНИЕ

Магний является одним из важнейших элементов, участвующих в регуляции многих физиологических и патологических процессов, однако, на вопрос о значении для организма недостаточного поступления экзогенного магния с пищей и особенно с питьевой водой, до сих пор нет однозначного ответа. Так, одни исследователи отметили некоторое снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при увеличении поступления данного катиона с водой [1], однако, не выявили корреляций между уровнем магния в воде и величиной артериального давления (АД). Другие – показали обратную зависимость между уровнем потребления магния и риском развития артериальной гипертензии (АГ) [2–4]. Различия в результатах можно объяснить как разнообразием методов исследований, так и особенностями питания людей в разных странах и социальных группах.

Несмотря на большое количество исследований, подтвердивших антигипертензивный эффект

увеличения магния в рационе [5–8], механизмы, лежащие в его основе, до конца не изучены. Поскольку магний является кофактором для более 300 ферментов [9] и вторым по распространенности внутриклеточным катионом [10, 11], то рассматривают различные регуляторные пути влияния магния на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, в частности, его эффекты на жесткость сосудов и, следовательно, на сосудистое сопротивление [7, 12], а также непосредственное влияние магния на обмен кальция в клетках [13, 14]. Имеются сведения о влиянии недостатка магния на функцию эндотелия, в результате чего нарушается эндотелийзависимая релаксация сосудов [2, 15]. Баланс магния в организме во многом определяется несколькими факторами: количеством, поступившим с пищей и водой, эффективностью кишечной абсорбции, экскрецией Mg²⁺ почками, а также состоянием пула магния, включенного в костную ткань [14, 16].

Несмотря на то, что 90% магния организм по-

лучает с пищей и лишь 10% – с водой [11], добавление магния в питьевую воду может рассматриваться в качестве одного из методов коррекции его недостаточного поступления [17], поскольку минеральные вещества, растворенные в воде, имеют большую биологическую доступность, эффективнее усваиваются желудочно-кишечным трактом. Однако основное внимание исследователи, как правило, уделяют либо повышению уровня кальция в воде, либо добавлению в питьевую воду комплекса кальция с магнием. Исследования, посвященные изучению роли именно водного пула магния, остаются немногочисленными. Следует также отметить, что магний оказывает влияние на состояние кальциевого гомеостаза. В частности, показано, что недостаточное поступление экзогенного магния приводит к снижению уровня K^+ в клетках и накоплению там Ca^{2+} через его действие на Na^+/K^+ -насос, что способствует перегрузке клеток Ca^{2+} , в том числе кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов [18]. Увеличение потребления магния, напротив, ассоциируется с уменьшением кальцификации сосудов [19, 20].

Хроническая болезнь почек сопровождается развитием магний-зависимых нарушений, таких как артериальная АГ, аритмии, кальцификация сосудов [21, 22]. Экспериментальные исследования показали, что недостаточное поступление пищевого магния ухудшает состояние почечных канальцев нефрона при почечной патологии [23], а его пищевые добавки оказывают нефропротективный эффект у крыс с уремией [24]. Кроме того, увеличение поступления магния *per os* при развитии уремии приводит к снижению уровня АД и предотвращению кальцификации сосудов [19, 25].

Актуальность настоящего исследования обусловлена необходимостью поиска эффективных диетических воздействий, позволяющих не только предупреждать рост АД, но и оказывать протекторное действие на сердце и сосуды при уже имеющейся АГ.

Учитывая большое значение ионов магния для нормального функционирования организма, его участие в огромном количестве физиологических и патологических процессов, лучшую биодоступность растворенных в воде минералов, а также кардиопротективный эффект магния при гипертонической болезни и патологии почек, была определена цель исследования – оценить влияние потребления питьевой воды с различным содержанием ионов магния и комплекса кальция с магнием на состояние сердечно-сосудистой системы

крыс с генетически детерминированной артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на самцах спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR и нормотензивных крыс линии WKY, служащих генетическим контролем для крыс SHR [26]. Работа проведена на животных из ЦКП «Биоколлекция» ИФ РАН, поддержанной Программой ФАНО России по сохранению и развитию биоресурсных коллекций. В эксперимент были включены молодые крысы в возрасте 6–7 нед. Исходная масса крыс линии SHR составляла 118 ± 11 г, линии WKY – 136 ± 14 г. Длительность эксперимента составляла 2 мес. Крысы обеих генетических линий были случайным образом распределены на группы. Крыс SHR разделили на 4 группы: в первой (hCa+Mg) группе ($n=8$) животные получали питьевую воду с повышенным содержанием кальция и магния (120 мг/л Ca^{2+} и 45 мг/л Mg^{2+}), во второй (nCa+Mg, $n=9$) – нормализованную по минеральному составу питьевую воду (60 мг/л Ca^{2+} и 25 мг/л Mg^{2+}), в третьей (hMg, $n=9$) – воду, обогащенную Mg^{2+} (45 мг/л). Контролем к ним служили животные четвертой группы (control SHR, $n=10$), получавшие петербургскую водопроводную воду с низкой концентрацией минералов (8 мг/л Ca^{2+} и 3 мг/л Mg^{2+}). Крысы линии WKY были разделены на 2 группы: пятая (hMg) группа ($n=8$) получала питьевую воду, обогащенную Mg^{2+} (45 мг/л), шестая (control, $n=8$) контрольная WKY группа – маломинерализованную петербургскую водопроводную воду (8 мг/л Ca^{2+} и 3 мг/л Mg^{2+}). Все животные потребляли стандартную диету, имели свободный доступ к воде и корму и содержались в стандартных условиях вивария при 12-часовом световом дне.

За сутки до окончания эксперимента у бодрствующих крыс измеряли системное АД на хвосте манжеточным методом. Для этого животному, помещенному в индивидуальную камеру, на хвост надевали окклюзионную манжетку, соединенную с электроманометром «ELEMA» (Швеция). Для каждой крысы выполняли 4–5 замеров АД и рассчитывали среднее значение трех последующих измерений [27].

Эвтаназию животных осуществляли посредством декапитации, во время которой отбирали образцы крови для последующего биохимического анализа. Уровни мочевины, общего холестерина, общего кальция и альбумина определяли унифицированными методами с помощью стандартных лабораторных автоанализаторов. Ис-

следование выполняли в лаборатории Городской поликлиники №60, поликлиническое отделение №89, г. Пушкин.

После выведения из эксперимента у крыс определяли общую массу миокарда и массу левого желудочка и рассчитывали индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ) и индекс массы миокарда (ИММ), как соотношение массы миокарда левого желудочка или массы всего сердца к массе животного (мг/г) [28].

Для исследования авторитмической сократительной активности воротной вены (ВВ) применяли метод миографии (in vitro). С этой целью после декапитации у животных выделяли фрагмент ВВ. Препарат помещали в ванночку рабочей камеры, перфузируемую оксигенированным (95% O₂ и 5% CO₂) раствором Кребса. Длину сегмента строго контролировали. Регистрацию сократительной активности вены осуществляли в изометрическом режиме с помощью механотрона 6МХТС. Одновременно с записью на самописце осуществляли регистрацию сократительной активности ВВ на компьютере по специальной программе. Были проанализированы следующие параметры: частота спонтанных сокращений, общая амплитуда фазно-тонических сокращений, максимальная амплитуда сокращений, площадь под кривой сокращений за 1 мин, характеризующая выполняемую ВВ работу [29].

Исследования выполняли в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ 3-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», рекомендациями Комиссии по биоэтике Института физиологии им. И.П. Павлова РАН при одобрении этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Центральные тенденции оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Статистическую значимость межгрупповых различий количественных пере-

менных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна – Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 8.0» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные исследования показали, что состав питьевой воды оказывает влияние на величину АД животных экспериментальных групп (рис. 1).

Через 2 мес эксперимента наибольший уровень АД в условиях потребления маломинерализованной питьевой воды наблюдался у крыс с генетически детерминированной АГ: АД у контрольных животных линии SHR было на 31% больше, чем у крыс WKY. Обогащение питьевой воды кальцием и магнием снижало АД у спонтанно-гипертензивных крыс на 16,3% по сравнению с контрольной группой, а добавка только магния – на 9,9% соответственно. При этом значимых различий в уровне АД между группами SHR, по-

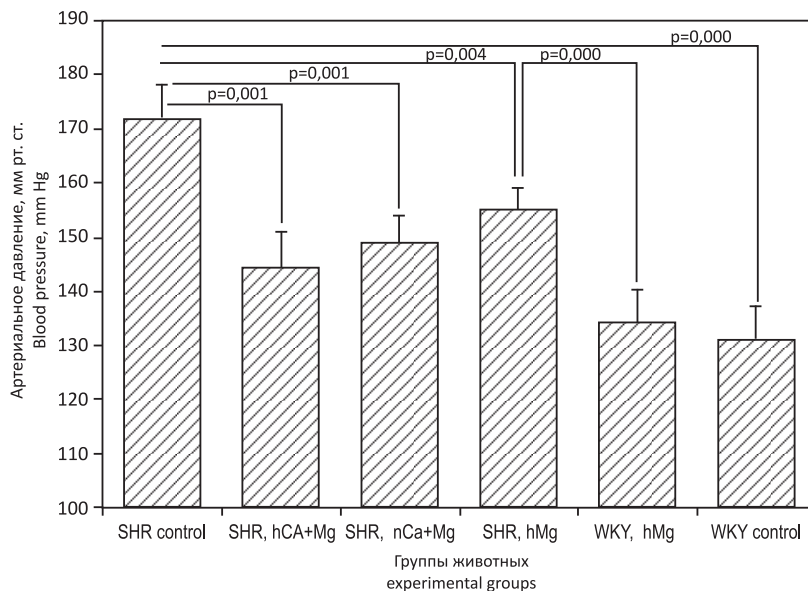


Рисунок 1. Уровень артериального давления у крыс, получавших питьевую воду с различным содержанием кальция и магния. Экспериментальные группы: control – маломинерализованная вода (8 мг/л Ca²⁺, 3 мг/л Mg²⁺), hCa+Mg – высокоминерализованная вода (120 мг/л Ca²⁺, 45 мг/л Mg²⁺), nCa+Mg – вода с нормальным уровнем минералов (80 мг/л Ca²⁺, 25 мг/л Mg²⁺), hMg – вода с высоким содержанием магния (8 мг/л Ca²⁺, 45 мг/л Mg²⁺). p – значимость различий между группами.

Figure 1. The level of blood pressure in rats receiving drinking water with different contents of calcium and magnesium. Experimental groups: control – low-mineralized water (8 mg / l Ca²⁺, 3 mg / l Mg²⁺), hca + mg – highly mineralized water (120 mg/l Ca²⁺, 45 mg/l Mg²⁺), nCa + Mg – water with a normal level of minerals (80 mg/l Ca²⁺, 25 mg/l Mg²⁺), hMg – water with a high magnesium content (8 mg/l Ca²⁺, 45 mg/l Mg²⁺). p – the significance of differences between groups.

лучавших питьевую воду, обогащенную как комплексом кальция и магния, так и только магнием, не выявлено. Потребление крысами линии WKY воды с повышенным содержанием магния не влияло на уровень АД, его величина не отличалась от показателя контрольной группы (см. рис. 1). Стоит отметить, что обогащение питьевой воды исследуемыми минералами не влияло на частоту сердечных сокращений у экспериментальных животных.

Минеральный состав питьевой воды не оказывал влияние на общий кальций и альбумин крови крыс всех исследуемых групп (таблица). У крыс SHR уровень мочевины в сыворотке крови был больше в группах, получавших модифицированную по составу воду, по сравнению с контрольной группой, содержащейся на маломинерализованной воде. Однако все показатели уровня мочевины крови находились в пределах нормальных референсных значений для крыс данной генетической линии. У крыс линии WKY добавление магния в питьевую воду не оказывало значимого действия на концентрацию мочевины крови (см. таблицу).

Интересно, что потребление спонтанно-гипертензивными крысами обогащенной минералами воды приводило к снижению уровня общего холестерина в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой, однако, этот эффект отсутствовал у крыс линии WKY. Кроме того, уровень общего холестерина был выше у крыс WKY, чем у SHR.

После выведения из эксперимента у всех животных определяли общую массу миокарда, массу левого желудочка, а также массу тела и рассчитывали ИММ и ИМЛЖ. Показано, что на данных сроках наблюдения исследуемый минеральный состав питьевой воды не оказывал существенного влияния на процессы ремоделирования миокарда. Различия по ИММ и ИМЛЖ определялись в основном межлинейными физиологическими особенностями. Так, ИММ у контрольных крыс линии SHR был на 17.9% выше, чем у нормотензивного WKY-контроля ($p=0.000$), а ИМЛЖ – на 15,5% ($p=0,001$) (рис. 2, А, Б). У крыс, получавших обогащенную магнием или комплексом кальция с магнием питьевую воду, не выявлено значимых различий ИМЛЖ и ИММ по сравнению с контролем соответствующей линии. Интересно, что при потреблении крысами воды, обогащенной магнием, также были обнаружены межлинейные различия: ИМЛЖ у крыс SHR был выше на 9,7%, чем у WKY ($p=0,000$), а ИММ – на 20,1% соответственно ($p=0,000$).

Исследование также показало влияние степени минерализации питьевой воды на характер авторитмической сократительной активности ВВ. Выявлено, что величина анализируемых показателей спонтанной сократительной активности ВВ зависит как от линии животного, так и от минерального состава воды. Наибольшему влиянию подверглась амплитуда фазно-тонических сокра-

Таблица / Table

Биохимические показатели крови у крыс, получавших питьевую воду с различным содержанием магния и кальция

Biochemical parameters of the blood of rats receiving drinking water with different contents of magnesium and calcium

Группы Groups	SHR control	SHR, hCa+Mg	SHR, nCa+ Mg	SHR, hMg	WKY, hMg	WKY control
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	4,92±0,12	6,20±0,09 $p^1=0.021$ $p^2=0.008$	6,83±0,02 $p^1=0.000$ $p^2=0.000$	6,79±0,17 $p^1=0.001$ $p^2=0.001$	4,92±0,55	4,50±0,49
Холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	1,09±0,07 $p^2=0.000$	0,75±0,08 $p^1=0.000$ $p^2=0.000$	0,83±0,08 $p^1=0.000$ $p^2=0.000$	0,84±0,09 $p^1=0.000$ $p^2=0.000$	1,50±0,11 $p^1=0.000$	1,57±0,14 $p^1=0.000$
Общий кальций, ммоль/л Total calcium, mmol/l	2,23±0,12	2,16±0,09	2,13±0,02	2,22±0,17	2,33±0,03	2,32±0,20
Альбумин, г/л Albumin, g/l	25,8±1,8	25,2±3,5	27,0±1.1	28,9±1,3	27,5±3,2	28,6±4,2

Примечание. Control – контрольная группа, получавшая маломинерализованную воду (8 мг/л Ca^{2+} , 3 мг/л Mg^{2+}), hCa+Mg – группа, получавшая высокоминерализованную воду (120 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}), nCa+Mg – группа, получавшая воду с нормальным уровнем минералов (80 мг/л Ca^{2+} , 25 мг/л Mg^{2+}), hMg – группа, получавшая воду с высоким содержанием магния (8 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}). p^1 – различия значимы по сравнению с группой SHR-контроль. p^2 – различия значимы по сравнению с группой WKY-контроля.

Legend: control – the control group that received low-mineralized water (8 mg/l Ca^{2+} , 3 mg/l Mg^{2+}), hCa+Mg – highly mineralized water (120 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}), nCa + Mg – water with a normal level of minerals (80 mg/l Ca^{2+} , 25 mg/l Mg^{2+}), hMg – water with a high magnesium content (8 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}). p^1 – the differences are significant compared to the SHR control group; p^2 – the differences are significant compared to the WKY-control group.

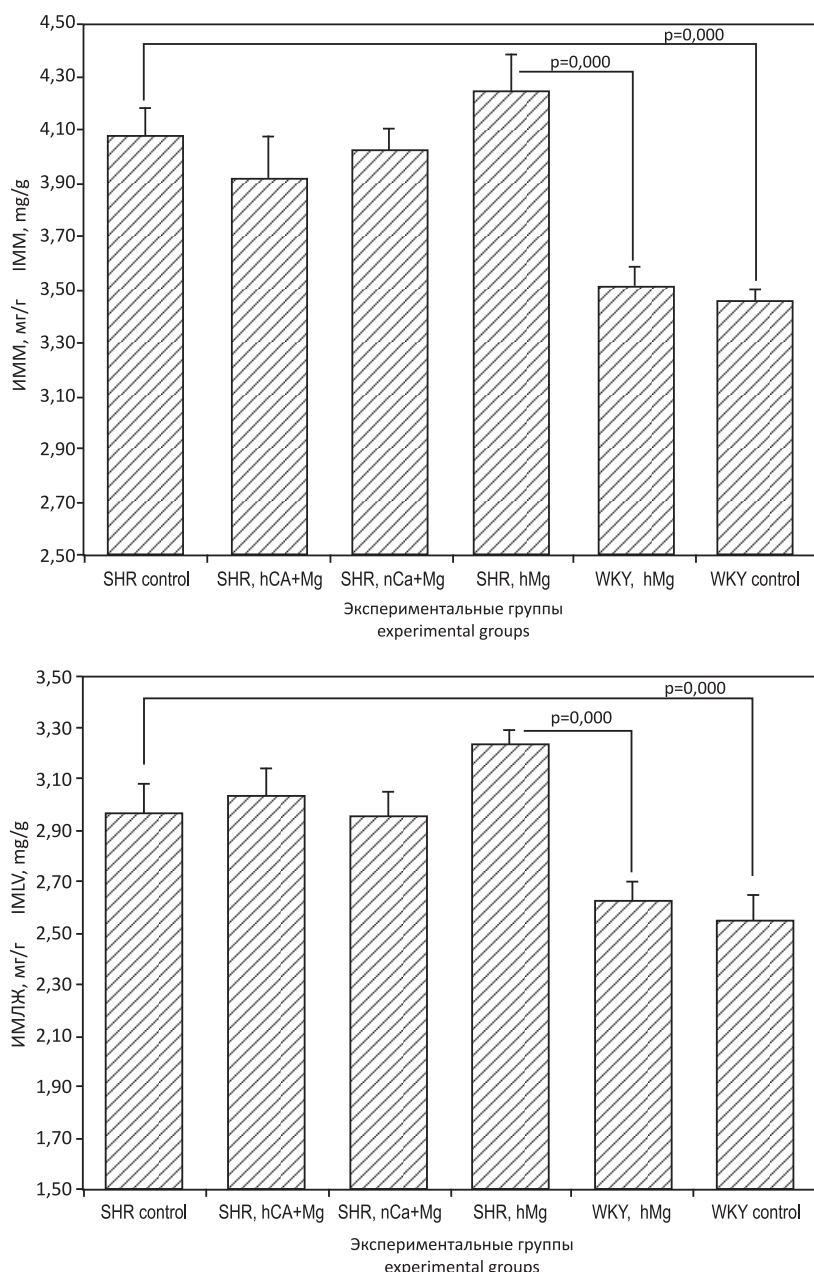


Рисунок 2. Индексы массы миокарда (А) и миокарда левого желудочка (Б) у крыс, получавших питьевую воду с различной концентрацией магния и кальция. Группы животных: control – маломинерализованная вода (8 мг/л Ca^{2+} , 3 мг/л Mg^{2+}), hCa+Mg – высокоминерализованная вода (120 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}), nCa+Mg – вода с нормальным уровнем минералов (80 мг/л Ca^{2+} , 25 мг/л Mg^{2+}), hMg – вода с высоким содержанием магния (8 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}). p – значимость различий между группами.

Figure 2. Myocardial (A) and left ventricular myocardial (B) mass indices of rats received drinking water with various concentrations of magnesium and calcium. Groups of animals: control – low-mineralized (8 mg/l Ca^{2+} , 3 mg/l Mg^{2+}), hCa+Mg – highly mineralized water (120 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}), nCa+Mg – water with a normal level of minerals (80 mg/l Ca^{2+} , 25 mg/l Mg^{2+}), hMg – water with a high magnesium content (8 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}). p – the significance of differences between groups.

щений ВВ (рис. 3). Общая амплитуда сокращений у контрольных животных различалась в зависимости от линии: у крыс SHR она была в среднем в 1,6 раза выше, чем у крыс WKY (см. рис. 3, А). Увеличение содержания в питьевой воде исследуемых микроэлементов снижало общую амплиту-

ду сокращений ВВ у крыс, однако, степень изменений зависела от концентрации минералов. Наибольшее влияние оказывало потребление крысами воды с высоким содержанием магния.

Общая амплитуда фазнотонических сокращений ВВ у крыс SHR, получавших воду с увеличенным содержанием магния, была меньше в среднем в 2,6 раза, чем у контрольной SHR группы, и значимо не отличалась от показателей у крыс WKY, также получавших обогащенную магнием воду. Следует отметить, что у крыс WKY добавление магния в питьевую воду снижало амплитуду спонтанных сокращений ВВ в среднем в 1,5 раза относительно показателя соответствующей контрольной группы.

Изменения максимальной амплитуды сокращений ВВ были аналогичны общей амплитуде (см. рис. 3,Б). При этом контрольная группа крыс SHR имела максимальную амплитуду сокращений в 1,6 раза больше, чем контрольная WKY группа. Обогащение питьевой воды магнием снижало максимальную амплитуду сокращений ВВ у крыс линии SHR до уровня, характерного для нормотензивной WKY группы, также получавшей воду с повышенным содержанием магния. Величина максимальной амплитуды сокращений ВВ у этих WKY крыс была меньше в 1,6 раза, чем у контрольных животных данной генетической линии.

Следует отметить, что частота спонтанных сокращений ВВ значимо не отличалась у крыс всех исследованных групп (рис. 4).

Добавление магния в питьевую воду также значимо влияло на такой показатель авторитмической сократительной активности, как выполняемая ВВ работа (рис. 5), причем выраженность изменений зависела от линии животных. Так, величина выполняемой веной работы у контрольных SHR, содержащихся на практически лишенной минералами воде, была в 1,9 раза больше, чем у контроль-

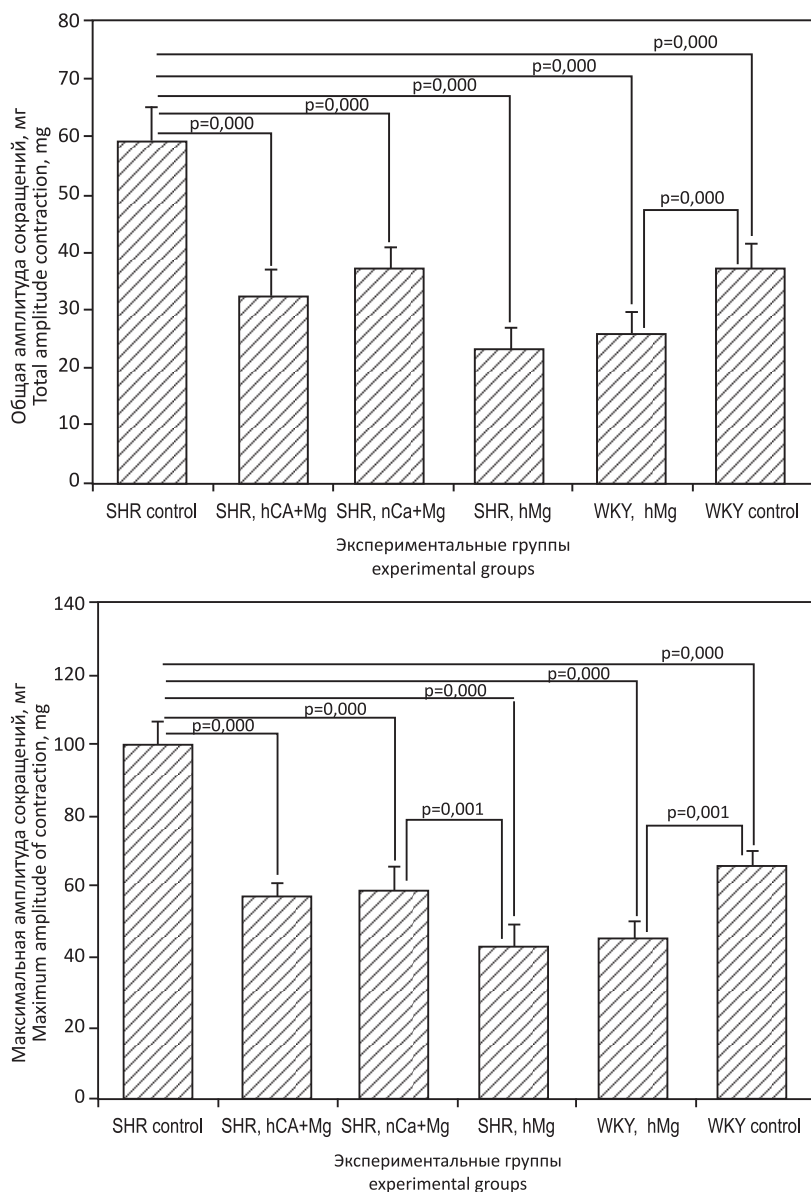


Рисунок 3. Амплитуда сокращений воротной вены у крыс, получавших питьевую воду с различной концентрацией магния и кальция: А – общая амплитуда фазнотонических сокращений воротной вены, Б – максимальная амплитуда сокращений воротной вены. Группы животных: control – маломинерализованная вода (8 мг/л Ca^{2+} , 3 мг/л Mg^{2+}), hCa+Mg – высокоминерализованная вода (120 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}), nCa+Mg – вода с нормальным уровнем минералов (80 мг/л Ca^{2+} , 25 мг/л Mg^{2+}), hMg – вода с высоким содержанием магния (8 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}). p – значимость различий между группами.

Figure 3. Amplitude of contractions of the portal vein of rats, receiving drinking water with different concentrations of magnesium and calcium: A – total amplitude contractions of the portal vein, B – maximum amplitude of contractions of the portal vein. Groups of animals: control – low-mineralized water (8 mg/l Ca^{2+} , 3 mg/l Mg^{2+}), hCa+Mg – highly mineralized water (120 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}), nCa + Mg – water with a normal level of minerals (80 mg/l Ca^{2+} , 25 mg/l Mg^{2+}), hMg – water with a high magnesium content (8 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}). p – the significance of differences between groups.

ных WKY, а обогащение питьевой воды магнием уменьшало значение данного показателя только у крыс линии SHR (в среднем на 55,6%, $p=0,000$), но не у WKY. Причем, снижение величины выполняемой ВВ работы у крыс SHR было наиболее выражено при добавлении только магния в питьевую воду, а обогащение воды комплексом кальция

и магния оказывало менее выраженный эффект на данный показатель.

На рис. 6–9 представлены записи авторитмической сократительной активности ВВ контрольных крыс линий SHR и WKY и животных, получавших питьевую воду с высоким содержанием магния.

Таким образом, потребление крысами линии SHR с 6-недельного возраста в течение 2 мес обогащенной минералами воды имело выраженный антигипертензивный эффект, не связанный с изменением гипертрофии миокарда, а также модифицировало авторитмическую сократительную активность воротной вены. Обогащение питьевой воды основными минералами снижало уровень холестерина у спонтанно-гипертензивных крыс.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные эпидемиологические исследования выявили взаимосвязь между содержанием ионов кальция и магния в питьевой воде и заболеваемостью артериальной гипертензией [30, 31]. Установлено, что недостаток экзогенного магния приводит к повышению уровня АД [5–7]. В то же время, экспериментальные исследования показали гипотензивное действие диеты с высоким содержанием магния у крыс SHR, получавших гипернатриевую диету [32, 33]. Кроме того, наши предыдущие исследования выявили антигипертензивный эффект питьевой воды, обогащенной кальцием и магнием (120 мг/л Ca^{2+} и 45 мг/л Mg^{2+}) у крыс стока Wistar, подвергнутых экспериментальному уменьшению количества функционирующих нефронов [34].

Учитывая, что наибольшей биодоступностью обладают именно растворенные в воде минералы, коррекция минерального состава питьевой воды может иметь существенное значение в плане профилактики и лечения минералдефицитных состояний, а также АГ. Анализ полученных нами данных подтвердил, что не только увеличение диетического магния, но и модифика-

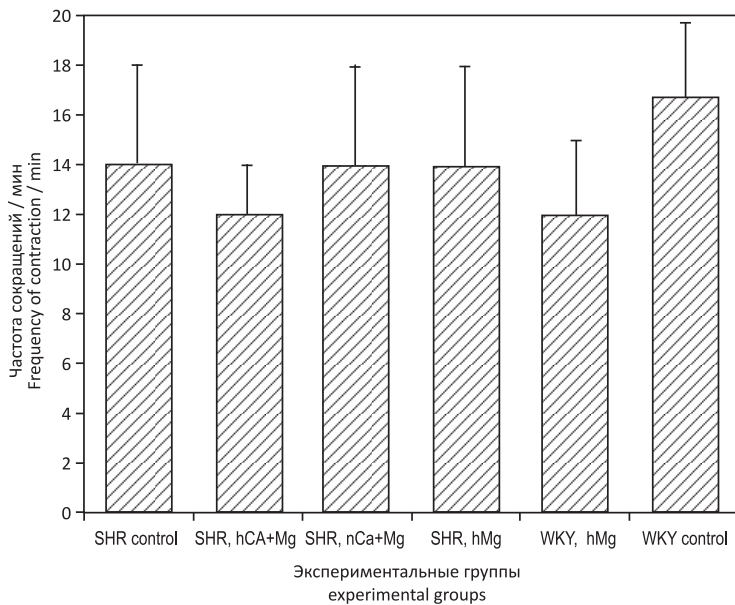


Рисунок 4. Частота спонтанных сокращений воротной вены у крыс, получавших питьевую воду с различной концентрацией магния и кальция. Экспериментальные группы: control – маломинерализованная вода (8 мг/л Ca^{2+} , 3 мг/л Mg^{2+}), hCa+Mg – высокоминерализованная вода (120 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}), nCa+Mg – вода с нормальным уровнем минералов (80 мг/л Ca^{2+} , 25 мг/л Mg^{2+}), hMg – вода с высоким содержанием магния (8 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}). $p > 0,05$ во всех случаях.

Figure 4. The frequency of spontaneous contractions of the portal vein in rats receiving drinking water with different concentrations of magnesium and calcium. Experimental groups: control – low-mineralized water (8 mg/l Ca^{2+} , 3 mg/l Mg^{2+}), hCa+Mg – highly mineralized water (120 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}), nCa + Mg – water with a normal level of minerals (80 mg/l Ca^{2+} , 25 mg/l Mg^{2+}), hMg – water with a high magnesium content (8 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}). $p > 0,05$.

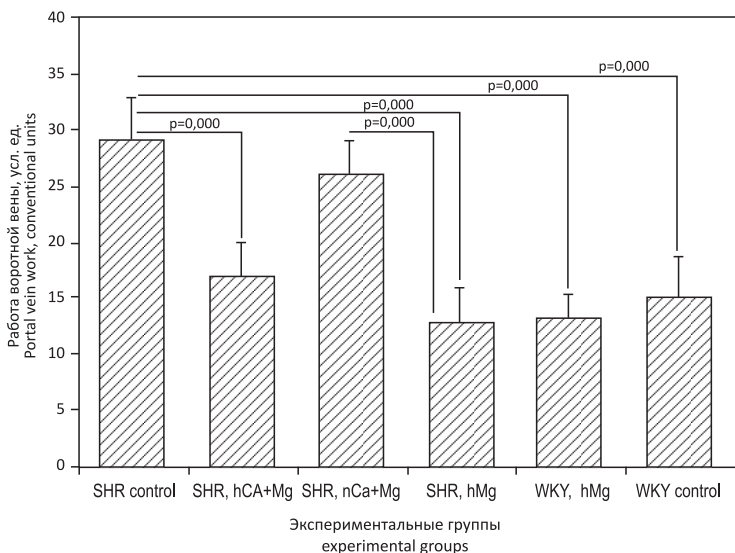


Рисунок 5. Выполняемая воротной веной работа у крыс, получавших питьевую воду с различной концентрацией магния и кальция. Экспериментальные группы: control – маломинерализованная вода (8 мг/л Ca^{2+} , 3 мг/л Mg^{2+}), hCa+Mg – высокоминерализованная вода (120 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}), nCa+Mg – вода с нормальным уровнем минералов (80 мг/л Ca^{2+} , 25 мг/л Mg^{2+}), hMg – вода с высоким содержанием магния (8 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}). p – значимость различий между группами.

Figure 5. Work done by the portal vein of rats, receiving drinking water with different concentrations of magnesium and calcium. Experimental groups: control – low-mineralized water (8 mg/l Ca^{2+} , 3 mg/l Mg^{2+}), hCa+Mg – highly mineralized water (120 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}), nCa + Mg – water with a normal level of minerals (80 mg/l Ca^{2+} , 25 mg/l Mg^{2+}), hMg – water with a high magnesium content (8 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}). p – the significance of differences between groups.

ция ионного состава питьевой воды (при сохранении стандартной диеты) может оказывать антигипертензивный эффект.

Так, потребление в течение двух месяцев обогащенной магнием либо композицией кальция и магния воды замедляло развитие гипертензии у молодых крыс линии SHR. Уровень АД у них был ниже на 15% по сравнению с группой этой же линии, содержащейся на маломинерализованной питьевой воде, и значимо не отличался от АД, характерного для контрольных к линии SHR крыс WKY. Следует отметить, что антигипертензивный эффект питьевой воды с высоким содержанием магния проявлялся при исходно повышенном уровне АД (у животных с генетически детерминированной АГ) и отсутствовал у крыс WKY с нормальной величиной АД. Исходя из условий эксперимента, согласно которым крысы начинали получать модифицированную по минеральному составу питьевую воду с момента перехода к дефинитивному питанию в раннем возрасте (6 недель), когда процесс роста АД у спонтанно гипертензивных крыс еще не завершен, мы полагаем, что обогащение питьевой воды минералами замедляет или предупреждает дальнейший прогрессивный рост АД. Стоит подчеркнуть, что добавление только магния в питьевую воду имеет немного меньший, но статистически не отличающийся от влияния композиции кальция и магния эффект. Таким образом, обогащение питьевой воды магнием и/или кальцием может рассматриваться в качестве превентивной меры, предупреждающей развитие артериальной гипертензии в регионах с недостаточной минерализацией природных источников питьевой воды.

Снижение АД в исследованных группах не было однозначно ассоциировано с интенсивностью процессов ремоделирования миокарда. Индекс массы миокарда у экспериментальных животных, являющийся показателем гипертрофических изменений сердца, не зависел от состава питьевой воды. Так, не было выявлено достоверных различий ИММ и ИМЛЖ между группами одной линии при содержании животных на различной

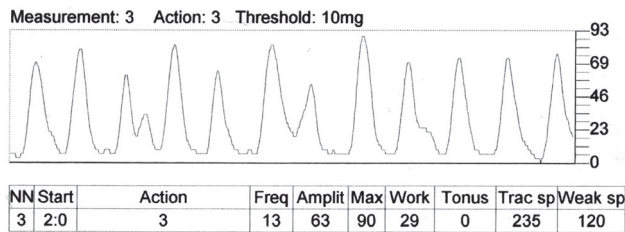


Рисунок 6. Запись спонтанной сократительной активности воротной вены у крысы линии SHR, получавшей питьевую воду с низким содержанием кальция и магния (8 мг/л Ca^{2+} , 3 мг/л Mg^{2+}).

Figure 6. Recording of the spontaneous contractile activity of the portal vein of SHR rat received drinking water with a low calcium and magnesium content (8 mg/l Ca^{2+} , 3 mg/l Mg^{2+}).

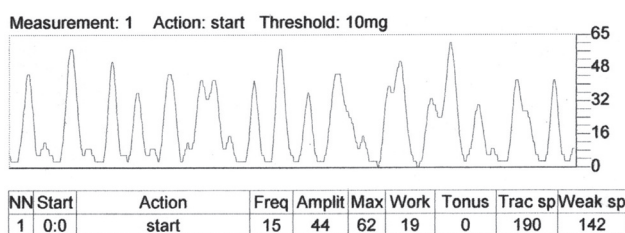


Рисунок 7. Запись спонтанной сократительной активности воротной вены у крысы линии WKY, получавшей питьевую воду с низким содержанием кальция и магния (8 мг/л Ca^{2+} , 3 мг/л Mg^{2+}).

Figure 7. Recording of the spontaneous contractile activity of the portal vein of WKY rat received drinking water with a low calcium and magnesium content (8 mg/l Ca^{2+} , 3 mg/l Mg^{2+}).

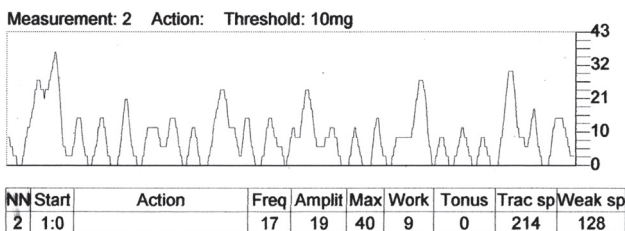


Рисунок 8. Запись спонтанной сократительной активности воротной вены у крысы линии SHR, получавшей питьевую воду с высоким содержанием магния (8 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}).
Figure 8. Recording of the spontaneous contractile activity of the portal vein of an SHR rat receiving drinking water with a high magnesium content (8 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}).

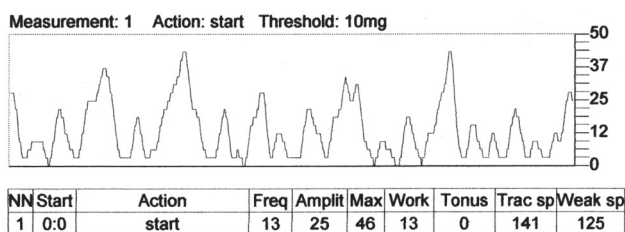


Рисунок 9. Запись спонтанной сократительной активности воротной вены у крысы линии WKY, получавшей питьевую воду с высоким содержанием магния (8 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}).
Figure 9. Recording of the spontaneous contractile activity of the portal vein of an WKY rat receiving drinking water with a high magnesium content (8 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}).

по составу воде. Однако величина ИММ и ИМЛЖ зависела от генетической линии: у крыс со спонтанной гипертензией он был значимо больше, чем у нормотензивных WKY крыс, что является следствием физиологических особенностей сердечно-сосудистой системы у крыс SHR в условиях прогрессирования гипертензии [35]. Таким образом, можно заключить, что увеличение поступления магния или комплекса магния с кальцием с питьевой водой у спонтанногипертензивных крыс SHR на данном сроке предупреждает или тормозит развитие артериальной гипертензии без влияния на процессы ремоделирования миокарда.

Для оценки механизмов действия минеральных добавок питьевой воды на функциональное состояние сосудов были проведены эксперименты по изучению параметров авторитмической сократительной активности ВВ у крыс. Поскольку развитие АГ во многом определяется состоянием внутриклеточного гомеостаза и транспортных систем ГМК сосудов и кардиомиоцитов, а магний является одним из факторов, влияющих на транспорт таких ионов, как K^+ , Na^+ , Ca^{2+} [17], мы использовали изолированный фрагмент ВВ в качестве модели для изучения процессов в ГМК, связанных с работой ионных каналов [29, 36, 37], и сравнили зависимость показателей спонтанной сократительной активности ВВ у крыс от минерального состава потребляемой питьевой воды.

Анализ полученных данных показал, что водный режим может значительно влиять на состояние сосудов. Развитие гипертензии у крыс минералдефицитной группы сопровождалось увеличением сократительной активности ВВ: ростом общей амплитуды фазно-тонических сокращений, максимальной амплитуды фазных сокращений и выполняемой веной работы, что указывает на нарушение работы, прежде всего, кальциевых транспортирующих систем [36]. Увеличение поступления с питьевой водой комплекса магния и кальция снижало авторитмическую сократительную активность (общую и максимальную амплитуды сокращений, а также выполняемую веной работу) ВВ у крыс с генетически детерминированной гипертензией. При этом, параметры сократительной активности достигали уровня, сходного с таковыми у нормотензивного контроля линии WKY, несмотря на межлинейные различия исходных параметров сократительной активности ВВ. Таким образом, снижение амплитуды фазно-тонических сокращений ВВ у спонтанногипертензивных крыс, получавших обогащенную кальцием и магнием воду, до контрольного уровня, характерно

го для нормотензивных крыс линии WKY, может демонстрировать нормализацию связанных с кальцием внутриклеточных процессов в гладкомышечных клетках воротной вены [18]. Обогащение питьевой воды только магнием еще более снижало функциональную активность исследуемых сосудов по сравнению с кальций-магниевым комплексом, нивелируя различия между линиями. Однако, по нашему мнению, это чрезмерное угнетение сократительной активности ВВ (амплитуды сокращений и выполняемой веной работы) может иметь негативные последствия. В этом случае, по видимому, проявилось действие недостатка кальция, поскольку сократительная активность ВВ во многом зависит от состояния кальциевого гомеостаза ГМК [38–40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования показали, что потребление крысами питьевой воды, обогащенной только магнием, дает антигипертензивный эффект, однако, угнетает спонтанную сократительную активность ВВ, что может свидетельствовать об ухудшении функционального состояния сосудов. Для крыс с генетически детерминированной АГ, имеющих патологически высокую спонтанную сократительную активность ВВ, целесообразно использовать комплекс магния с кальцием, который также замедляет рост АД, но при этом снижает сократительную активность ВВ до нормального физиологического уровня. У спонтанно-гипертензивных крыс антигипертензивный эффект обогащения воды ионами магния и кальция в определенной мере может быть реализован через нормализацию процессов распределения внутриклеточного кальция, предотвращения перегрузки кальцием гладкомышечных клеток сосудов, стабилизацией связанных с кальцием ионотранспортирующих систем.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Catling LA, Abubakar I, Lake IR et al. A systematic review of analytical observational studies investigating the association between cardiovascular disease and drinking water hardness. *J Water Health* 2008;6(4):433–442. doi: 10.2166/wh.2008.054
- Muñoz-Castañeda JR, Pendón-Ruiz de Mier MV, Rodríguez M, Rodríguez-Ortiz ME. Magnesium replacement to protect cardiovascular and kidney damage? Lack of prospective clinical trials. *Int J Mol Sci* 2018;19(3):664. doi: 10.3390/ijms19030664
- Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:411–418. doi: 10.1038/ejcn.2012.4
- Jee SH, Miller ER 3rd, Guallar E et al. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens*. 2002;15:691–696. doi: 10.1016/s0895-7061(02)02964-3
- Zhang X, Li Y, Del Gobbo LC et al. Effects of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Hypertension* 2016;68(2):324–333. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07664
- Han H, Fang X, Wei X et al. Dose-response relationship between dietary magnesium intake, serum magnesium concentration and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr J* 2017;16(1):26. doi: 10.1186/s12937-017-0247-4
- Dibaba DT, Xun P, Song Y et al. The effect of magnesium supplementation on blood pressure in individuals with insulin resistance, prediabetes, or noncommunicable chronic diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2017;106(3):921–929. doi: 10.3945/ajcn.117.155291
- Joris PJ, Plat J, Bakker SJ, Mensink RP. Long-term magnesium supplementation improves arterial stiffness in overweight and obese adults: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention trial. *Am J Clin Nutr* 2016;103:1260–1266. doi: 10.3945/ajcn.116.131466
- Reddy ST, Soman SS, Yee J. Magnesium balance and measurement. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25(3):224–229. doi: 10.1053/j.ackd.2018.03.00
- de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015;95(1):1–46. doi: 10.1152/physrev.00012.2014
- Saris NE, Mervaala E, Karppanen H. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta* 2000;294:1–26. doi: 10.1016/s0009-8981(99)00258-2
- Belin RJ, He K. Magnesium physiology and pathogenic mechanisms that contribute to the development of the metabolic syndrome. *Magnes Res* 2007;20(2):107–129
- DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart* 2018;5(1):e000668. doi: 10.1136/openhrt-2017-000668
- Costello R, Wallace TC, Rosanoff A. Magnesium. *Adv Nutr* 2016;7(1):199–201. doi: 10.3945/an.115.008524
- Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A et al. Oral magnesium supplementation improves vascular function in elderly diabetic patients. *Magnes Res* 2010;23(3):131–137. doi: 10.1684/mrh.2010.0214
- Katopodis P, Karteris E, Katopodis KP. Pathophysiology of drug-induced hypomagnesaemia. *Drug Saf* 2020;43(9): 867–880. doi:10.1007/s40264-020-00947-y
- Rosanoff A. The high heart health value of drinking-water magnesium. *Med Hypotheses* 2013;81(6):1063–1065. doi: 10.1016/j.mehy.2013.10.003
- Zelt JG, McCabe KM, Svaiger B et al. Magnesium modifies the impact of calcitriol treatment on vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2015;355(3):451–462. doi: 10.1124/jpet.115.228106
- Ter Braake AD, Smit AE, Bos C et al. Magnesium prevents vascular calcification in Klotho deficiency. *Kidney Int* 2020;97(3):487–501. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.034
- Villa-Bellosta R. Impact of magnesium:calcium ratio on calcification of the aortic wall. *PLoS One* 2017;12(6):e0178872. doi: 10.1371/journal.pone.0178872
- Rodelo-Haad C, Pendón-Ruiz de Mier MV, Díaz-Tocados JM et al. The Role of disturbed Mg homeostasis in chronic kidney disease comorbidities. *Front Cell Dev Biol* 2020;(8):543099. doi: 10.3389/fcell.2020.543099
- Sakaguchi Y, Hamano T, Isaka Y. Magnesium and progression of chronic kidney disease: benefits beyond cardiovascular protection? *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25(3):274–280. doi: 10.1053/j.ackd.2017.11.001
- Sakaguchi Y, Hamano T, Matsui I et al. Low magnesium diet aggravates phosphate-induced kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(8):1310–1319. doi: 10.1093/ndt/gfy358
- Diaz-Tocados JM, Peralta-Ramirez A, Rodríguez-Ortiz ME et al. Dietary magnesium supplementation prevents and reverses vascular and soft tissue calcifications in uremic rats. *Kidney Int*

2017; 92(5):1084–1099. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.011

25. Rebholz CM, Tin A, Liu Y et al. Dietary magnesium and kidney function decline: the healthy aging in neighborhoods of diversity across the life Span study. *Am J Nephro*. 2016;44(5):381–387. doi: 10.1159/000450861

26. Conde MV, Gonzalez MC, Quintana-Villamandos B et al. Liver growth factor treatment restores cell-extracellular matrix balance in resistance arteries and improves left ventricular hypertrophy in SHR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301(3):H1153–65. doi: 10.1152/ajpheart.00886.2010

27. Каюков ИГ, Береснева ОН, Парастаева ММ и др. Влияние возраста и сокращения массы действующих нефронов на состояние миокарда и коронарного русла у молодых крыс. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2015;14(4):66–73. doi: 10.24884/1682-6655-2015-14-4-66-73

Kayukov IG, Beresneva ON, Parastaeva MM et al. Influence of age and nephron mass reduction on the myocardium and coronary arteries in young rats. *Regional blood circulation and microcirculation* 2015;14(4): 66–73 (In Russ.)

28. Okoshi K, Ribeiro HB, Okoshi MP et al. Improved systolic ventricular function with normal myocardial mechanics in compensated cardiac hypertrophy. *Jpn Heart J* 2004;45(4):647–656. doi: 10.1536/jhj.45.647

29. Береснева ОН, Барабанова ВВ, Каюков ИГ и др. Влияние фуросемида на сократительную активность воротной вены крыс с экспериментальной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология* 2000;4(2):60–63

Beresneva ON, Barabanova VV, Kayukov IG et al. Effect of furosemide on the contractile activity of the portal vein in rats with experimental chronic renal failure. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2000;4(2):60–63 (In Russ.)

30. Rosborg I, Kozisek F (Eds.) Drinking water minerals and mineral balance (second ed.), Springer International Publishing, London 2020. doi:10.1007/978-3-030-18034-8

31. Kozisek F. Regulations for calcium, magnesium or hardness in drinking water in the European Union member states. *Regul Toxicol Pharmacol* 2020; 112:104589. doi: 10.1016/j.yrtph.2020.104589

32. Pickering G, Mazur A, Trousselard M et al. Magnesium status and stress: the vicious circle concept revisited. *Nutrients* 2020; 12(12): 3672. doi: 10.3390/nu12123672

33. Wolf JP, Luthringer C, Berthelot A, Berthelot S. Blood pressure and plasma renin activity after magnesium supplementation in the spontaneously hypertensive rat: a study during developing and established hypertension. *Magnesium* 1987; 6(5): 243–248

34. Смирнов АВ, Чурина СК, Парастаева ММ и др. Влияние минерального состава питьевой воды на прогрессирование экспериментальной уремии у крыс. *Нефрология* 2004;8(1):71–76. doi:10.24884/1561-6274-2004-8-1-71-76

Smirnov AV, Churina SK, Parastaeva MM et al. Effects of mineral content of drinking water on the progression of experimental uremia in rats. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2004;8(1):71–76 (In Russ.)

35. Chen Y, Chang Y, Zhang N et al. Atorvastatin attenuates myocardial hypertrophy in spontaneously hypertensive rats via the C/EBPβ/PGC-1α/UCP3 pathway. *Cell Physiol Biochem* 2018;46(3):1009–1018. doi: 10.1159/000488832

36. Shimamura K, Kurozumi N, Yamamoto K, Sunano S. Electrical and mechanical properties of spontaneous contraction in hypertensive rat portal vein. *Pflugers Arch* 1989;414(1):37–43. doi: 10.1007/BF00585624

37. Baudel MASM, Shi J, Large WA, Albert AP. Insights into activation mechanisms of store-operated TRPC1 channels in vascular smooth muscle. *Cells* 2020;9(1):179. doi: 10.3390/cells9010179

38. Loirand G, Pacaud P, Baron A et al. Calcium-activated cation channel in rat portal vein myocytes. *Z Kardiol* 1991;80(7):59–63

39. Albert AP, Large WA. A Ca²⁺-permeable non-selective cation channel activated by depletion of internal Ca²⁺ stores in single

rabbit portal vein myocytes. *J Physiol* 2002;538(Pt 3):717–728. doi: 10.1113/jphysiol.2001.013101

40. Albert AP, Large WA. Store-operated Ca²⁺-permeable non-selective cation channels in smooth muscle cells. *Cell Calcium* 2003;33(5-6):345–356. doi: 10.1016/s0143-4160(03)00048-4

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, старший научный сотрудник. Тел.: 8 (812) 328-07-01, E-mail: tazhim@list.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

Парастаева Марина Магрезовна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, старший научный сотрудник. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: marina_parastaeva@list.ru. ORCID: 0000-0002-4526-8671

Береснева Ольга Николаевна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, старший научный сотрудник. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

About the authors:

Galina T. Ivanova, PhD
199034, Russia, Saint-Petersburg, Makarova Emb., 6, I. P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, laboratory of physiology of the cardiovascular and lymphatic systems. Senior researcher. Phone: 8 (812) 328-07-01, E-mail: tazhim@list.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

Marina M. Parastaeva, PhD
197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney Senior researcher. Phone (812)346-39-26, E-mail: marina_parastaeva@list.ru. ORCID:0000-0002-4526-8671

Olga N. Beresneva, PhD
197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney Senior researcher. Phone (812)346-39-26, E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

Поступила в редакцию: 02.04.2021

Принята в печать: 14.06.2021

Article received: 02.04.2021

Accepted for publication: 14.06.2021