

**Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Государственное бюджетное учреждение
Волгоградский медицинский научный центр**

На правах рукописи

**ТОЛОКОЛЬНИКОВ
Василий Александрович**

**Морфофункциональные преобразования матки и яичников при
алиментарном дефиците магния (экспериментальное исследование)**

14.03.02 - патологическая анатомия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Смирнов Алексей Владимирович

**Волгоград
2015**

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	5
Глава 1. Влияние магния на репродуктивную систему человека и экспериментальных животных (обзор литературы).....	11
1.1. Биологическое значение магния на морфофункциональное состояние женской половой системы.....	11
1.2. Влияние дефицита магния на органы женской половой системы.....	28
Глава 2. Материал и методы исследования.....	33
2.1. Моделирование дефицита магния и индуцированного различными солями магния патоморфоза алиментарного дефицита магния у лабораторных животных	33
2.2. Методы качественного и количественного морфологического исследования матки и яичников.....	38
2.3. Иммуногистохимические методы исследования.....	40
2.4. Статистическая обработка и анализ данных	41
Глава 3. Результаты собственных исследований.....	44
3.1. Структурно-функциональные изменения в матке в условиях алиментарного дефицита магния	44
3.2. Структурно-функциональные изменения в яичниках при морфогенезе алиментарного дефицита магния.....	56
3.3. Морфофункциональные изменения в матке и яичниках при индуцированном различными солями магния патоморфозе алиментарного дефицита магния.....	62
3.4 Сравнительный морфометрический анализ структурных изменений матки и яичников при моделировании алиментарного дефицита магния и при его фармакологической коррекции.....	101
3.5. Сравнительная иммунофенотипическая характеристика матки и яичников крыс при моделировании алиментарного дефицита магния ...	130

Обсуждение полученных результатов.....	155
Выводы.....	174
Практические рекомендации.....	176
Список литературы.....	177

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ	- аденозинтрифосфат;
АД	- артериальное давление;
ПМС	- предменструальный синдром;
цАМФ	- циклический аденозинмонофосфат;
цГМФ	- циклический гуанинмонофосфат;
ЦНС	- центральная нервная система;
NO	- оксид азота;
TRPM	- subgroup melastatin Transient Receptor Potential Cation Channel;
Bax	- Bcl2 Associated X Protein;
Bcl-2	- B cell lymphoma gene-2;
ИГХ	- иммуногистохимическое исследование;
ИРМ	- иммунореактивный материал.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Дефицит магния (МКБ-10: E61.2 Недостаточность магния) является одним из распространённых состояний в Российской Федерации по данным Института питания РАМН, что связано с нарушениями характера питания населения, урбанизацией, хроническими стрессовыми воздействиями, региональными особенностями, распространёнными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, акушерско-гинекологической патологией, а также нерациональным использованием фармакологических препаратов [14, 102].

Магний является вторым среди микроэлементов по содержанию внутри клетки, участвует в более 600 ферментативных реакциях, стабилизации генома, необходим для терморегуляции, нормального функционирования нервной, сердечно-сосудистой, мочеполовой, костно-мышечной и других систем организма [35, 56, 63, 66, 122], что объясняет многообразие проявлений при нарушении гомеостаза данного микроэлемента в организме. Разностороннее изучение проблемы алиментарного дефицита магния в настоящее время актуально, поскольку он играет важную роль в развитии артериальной гипертензии, бронхиальной астмы, инсулинорезистентности и сахарного диабета, бесплодия, нарушений течения беременности и родов [80, 85, 122].

Отклонения от физиологических значений колебания уровня магния в организме женщины, приводят к нарушению менструального цикла, развитию предменструального синдрома, обострению экстрагенитальной соматической патологии, в т.ч. спастических состояний и подверженности высокому риску инфицирования. Недостаточность магния различной степени выраженности приводит к широкому спектру патоморфологических изменений в органах сердечно-сосудистой, выделительной, нервной,

эндокринной систем, что сопровождается нарушением выработки гонадотропных и женских половых гормонов [30, 56, 63, 66].

Несмотря на наличие разнообразных данных о роли магния в функциональных изменениях и патологических состояниях в репродуктивной системе, многие аспекты морфологических изменений в органах женской половой системы при недостаточности магния и в условиях её фармакологической коррекции остаются отрывочными и противоречивыми [109, 149, 167]

Цель исследования – выявить морфофункциональные закономерности изменений матки и яичников в условиях дефицита магния и его индуцированного патоморфоза.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать с использованием патологоанатомических методов исследования качественные и количественные структурные изменения в матке крыс при моделировании экспериментального алиментарного дефицита магния.
2. Исследовать качественные и количественные патоморфологические изменения в яичниках крыс экспериментальных животных при моделировании алиментарного дефицита магния.
3. С помощью иммуногистохимических методов выявить особенности экспрессии биомаркеров, обеспечивающих регуляцию апоптоза и гомеостаза магния в различных структурных элементах матки и яичников при алиментарном дефиците магния.
4. Выявить особенности индуцированного патоморфоза алиментарного дефицита магния у крыс в матке и яичниках при фармакологической коррекции различными солями магния.

Научная новизна исследования

Впервые с использованием комплекса гистологических, гистохимических, иммуногистохимических методов исследования и программного компьютерного морфометрического анализа проведено изучение морфофункциональных преобразований в матке и яичниках в условиях экспериментального моделирования алиментарного дефицита магния. Морфогенез алиментарного дефицита магния характеризуется преимущественно повреждением высокоспециализированных структур матки и яичников с развитием выраженных атрофических и склеротических изменений в миометрии, эндометрии и корковом веществе яичников.

Структурные изменения, обнаруживаемые в матке и яичниках крыс в условиях алиментарного дефицита магния при комплексном исследовании с использованием иммуногистохимических методов и последующего компьютерного морфометрического анализа, характеризуются адаптивным увеличением цитоплазматической экспрессии биомаркеров TRPM6, TRPM7, снижением экспрессии Bcl-2 и увеличением экспрессии Bax, что свидетельствует о сочетании в тканях изучаемых органов процессов апоптоза и изменений компенсаторно-приспособительного характера с преобладанием десмопластических процессов.

При индуцированном различными солями магния патоморфозе магнией дефицитного состояния отмечается общая тенденция сохранения десмопластических изменений в сочетании с различной степенью выраженности восстановления высокоспециализированных структур матки и яичников, ведущая к развитию неполной регенерации.

Научно-практическая значимость

Результаты исследования существенно уточняют данные о патоморфологических изменениях в органах женской репродуктивной системы при моделировании экспериментального алиментарного дефицита магния. Характеристика морфогенеза магнией дефицитных состояний

может быть использована в патологоанатомической практике для разработки методов дифференциальной морфологической диагностики микроэлементозов, а также для диагностики структурных изменений в органах женской репродуктивной системе при индуцированном патоморфозе недостаточности магния. Результаты морфометрического и иммуногистохимического исследований могут быть использованы при изучении морфогенеза первичного и вторичного дефицита магния, при разработке новых способов фармакологической коррекции.

Основные положения выносимые на защиту

1. При моделировании алиментарного дефицита магния наиболее значимыми являются изменения, обусловленные процессами атрофии и нарушениями микроциркуляции с поражением, преимущественно, эпителиальных структур яичников и эндометрия, в миометрии ведущую роль играют десмопластические процессы с поражением стенок спиральных артерий и атрофия гладких миоцитов.

2. При комплексном морфологическом исследовании с использованием иммуногистохимических методов и последующим компьютерным морфометрическим анализом матки и яичников выявлено, что алиментарный дефицит магния, характеризуется адаптивным увеличением цитоплазматической экспрессии TRPM6, TRPM7, снижением экспрессии Vcl-2 и увеличением экспрессии Вах-позитивных клеток, что свидетельствует о преобладании процессов апоптоза и десмопластических изменений над процессами компенсаторно-приспособительного характера.

3. Индуцированный солями магния патоморфоз алиментарного дефицита магния характеризуется неполным восстановлением паренхимы матки и яичников, в сочетании с различной степенью выраженности десмопластических изменений, что приводит к развитию неполной регенерации.

Апробация работы и публикации.

Основные результаты диссертационного исследования докладывались и обсуждались на XVII, XVIII Региональной конференции молодых исследователей (Волгоград, 2012, 2013); IV Всероссийской научной конференции с международным участием «Микроциркуляция в клинической практике» (Москва, 2012), 71-й, 72-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2013, 2014), межрегиональной научно-практической конференции «Итоги и перспективы развития патологоанатомической службы республики Саха (Якутия)» (Якутск, 2015), научно-практической конференции с международным участием «Деадаптация различного генеза и пути ее фармакологической коррекции» (Пятигорск, 2015).

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 5 в журналах перечня изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов кандидатских диссертаций.

Реализация и внедрение результатов исследования

Работа выполнена на кафедре патологической анатомии (заведующий кафедрой, д.м.н., профессор А.В. Смирнов) Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор В.И. Петров), в Государственном бюджетном учреждении «Волгоградский медицинский научный центр» (директор – академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор А.А. Спасов).

Полученные данные о морфофункциональных изменениях в матке и яичниках крыс при моделировании алиментарного дефицита магния используются в диагностической работе патологоанатомического отделения

Клиники №1 Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ГКУЗ Волгоградское областное патологоанатомическое бюро, патологоанатомического отделения Негосударственного учреждения здравоохранения «Отделенческая клиническая больница на станции Волгоград-1 открытого акционерного общества „Российские железные дороги“. Результаты данного исследования внедрены в учебный процесс на кафедре патологической анатомии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и научно-исследовательскую работу лаборатории морфологии, иммуногистохимии и канцерогенеза Государственного бюджетного учреждения «Волгоградский медицинский научный центр».

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 200 страницах машинописного текста, содержит 38 таблиц, иллюстрирована 91 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, главы результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и списка литературы. Список литературы содержит 184 источника (97 на русском и 87 - на иностранных языках).

ГЛАВА 1. ВЛИЯНИЕ МАГНИЯ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Биологическое значение магния на морфофункциональное состояние женской половой системы

Магний является одним из жизненно важных биологически активных микроэлементов, четвертым по распространенности катионом в организме и находится в основном в костной, мышечной и нервной тканях, оказывая влияние на процессы нервно-мышечной передачи, микроциркуляцию, свертывание крови, энергетический и электролитный обмен, клеточный рост и т.д, что лежит в основе нормального функционирования практически всех систем организма, включая репродуктивную систему (предотвращает возникновение фетоплацентарной недостаточности и задержку внутриутробного развития плода, развитие гестозов, преждевременные роды и выкидыши, снижает проявление пред- и постменструальных симптомов) [1, 53, 55, 94, 115, 135].

Магний – универсальный регулятор биохимических и физиологических процессов в организме, содержание которого в организме составляет 17 ммоль/кг. Суточная потребность в магнии для мужчин - 350 мг, для женщин - 280 мг. При беременности и лактации суточная потребность в магнии увеличивается до 360–400 мг/сут. При грудном вскармливании для нормального развития растущего организма новорожденного концентрация магния в грудном молоке должна составлять 30–40 мг/л [40, 54, 135].

Рациональное, сбалансированное питание составляет существенную основу для вынашивания здорового плода и рождения здорового ребенка [44].

Его абсорбция происходит избирательно, на уровне слизистой оболочки тонкой кишки, и составляет 40-50% от поступившего в организм минерала. Менее 1% всего магния в организме содержится в плазме и эритроцитах (уровень плазменного магния составляет 0,75–1,0 ммоль/л). Внутриклеточное содержание магния составляет 99%, поэтому его

недостаток в организме может присутствовать даже при нормальном и повышенном уровне плазменного магния [170].

Известно, что около 60% магния, содержащегося в плазме, находится в ионизированном состоянии, а остальной связан с альбумином или находится в комплексе с ионами — в основном с цитратом и фосфатом [1, 135].

Магний необходим наряду с цинком как ко-фактор для синтеза гамма-линоленовой кислоты, усвоения витаминов группы В и ряда обменных процессов, чем обусловлено его применение в комплексе с витамином В₆.

Около 2/3 внутриклеточного магния распределяется в костной ткани, и оставшая треть — в гладкой или поперечнополосатой мускулатуре, а также в эритроцитах [115].

Учитывая, что значительное количество магния содержится в гладкой мускулатуре, интересным представляется его влияние на циклические изменения эндометрия и миометрия во время репродуктивного периода. Особенности строения миометрия (три слоя гладких мышечных клеток: внутренний - косопродольный, средний - кольцевидный, богатый сосудами и наружный продольный с косопродольным расположением мышечных клеток, но перекрестным по отношению к внутреннему слою) определяют интенсивность циркуляции крови в течение менструального цикла и зависят от содержания вне- и внутриклеточного магния [30, 81].

Известно, что строение матки крыс сходно со строением всех млекопитающих, однако имеются особенности полового цикла и соответствующие гистологические изменения органов репродуктивной системы самок крыс. Матка крыс аналогично строению матки человека состоит из трех слоев — эндометрий, миометрий, периметрий. Эндометрий представлен толстой собственной пластинкой и выстлан цилиндрическим эпителием, содержит ветвистые трубчатые маточные железы [60]. Известно, что в эндометрии матки крыс хорошо различаются функциональные и базальные слои. Эндометрий занимает около 2/3 всей толщины стенки матки.

Встречаются различной длины маточные железы, проходящие через всю толщу эндометрия, иногда проникающие в поверхностные слои миометрия. Эпителий желез идентичен поверхностному цилиндрическому эпителию, выстилающему полости матки. Ядра удлиненной формы, занимают большую часть клетки, окрашены интенсивно и гомогенно. Строма богата клетками и аргирофильными волокнами. Слизистая оболочка переходит в подслизистую основу, за которой следует мышечная оболочка. Секреторная активность эндометрия интактных крыс минимальна. Сосуды имеют спиралевидный ход и выглядят как несколько сближенных сечений артериол [62].

При морфометрическом исследовании матки интактных половозрелых крыс-самок было установлено, что толщина стенки матки составляет 632 ± 24 мкм, относительный объем (%) эпителия $6,5 \pm 0,56$ %, пластинка эндометрия $6,9 \pm 0,51$ %, миометрий $81,9 \pm 1,04$ %, интерстций $4,6 \pm 0,41$ %, лимфатические сосуды $3,6 \pm 0,36$ % [47].

В отличие от других млекопитающих у крыс выделяют следующие стадии полового цикла: ранний эструс, поздний эструс, метэструс, ранний диэструс, поздний диэструс, проэструс [127, 129, 130, 158, 161]. В зависимости от стадии цикла меняется и клеточный состав эндометрия. Так, максимальное количество лимфоцитов в полости матки крыс присутствовало в стадиях метэструса и диэструса (8 и 5 соответственно). Далее число этих клеток снижалось, и в фазу эструса оно было минимальным (до 3 лимфоцитов). Уменьшение количества лимфоцитов в фазу эструса связано, по-видимому, с процессами, происходящими в яичниках и матке крыс в данную фазу полового цикла. Изменяется структура слизистой эндометрия, увеличивается кровоснабжение, т. е. создаются условия, необходимые для оплодотворения яйцеклетки и имплантации зародыша в слизистую оболочку матки. Можно отметить, что в фазу эструса происходит подавление иммунной системы самки на время оплодотворения и вынашивания плода. Динамика изменения количества сегментоядерных нейтрофилов по фазам эстрального цикла имеет совершенно противоположный характер:

максимально увеличиваясь в фазу эструса (6) постепенно снижается в течение фазы метэструса и в периоды диэструса и проэструса их количество минимально (2) [127, 129, 130, 158, 161].

У крыс-самок, фазы полового цикла складываются из раннего эструса, позднего эструса, метаэструса, раннего диэструса, позднего диэструса, проэструса [9, 13]. В зависимости от этого соответствующие изменения происходят и в яичнике. Так, в фазу эструса, длительность которой составляет 2-3 суток, отмечается усиленный рост фолликулов (до 900 мкм в диаметре) вместе с наличием фолликулов на различных стадиях фолликулогенеза, имеющих типичное строение. В одном яичнике отмечалось от 3 до 8 одновременно созревающих третичных фолликула. Наряду с этим наблюдались единичные атретические фолликулы, желтые тела и белые тела. В фазу диэструса (длительностью около 3 суток) наблюдается снижение числа растущих фолликулов, появление желтых тел, число которых составляло 3-4 шт. на срезе. Гистологические изменения желтых тел характеризовались появлением крупных зернистых лютеоцитов (относительная плотность $81,3 \pm 7,24\%$) неправильной овальной формы с наличием более светлых клеток. По периферии желтых тел располагаются тека-лютеоциты (удельная плотность $15,2 \pm 1,41\%$) более мелкие по сравнению с зернистыми лютеоцитами [127, 129, 130, 158, 161].

Нейроэндокринный дисбаланс, развивающийся при дефиците магния, является многокомпонентным процессом и характеризуется различной симптоматикой, в основе которой, прежде всего, лежит клиника предменструального синдрома (ПМС) [79].

Данные гистологические изменения обеспечиваются рядом магниезависимых механизмов, которые лежат в основе поддержания нормальной концентрации магния, что положительно сказывается на стабилизации клеточных мембран, обеспечивая потенциал покоя клетки следующим образом:

- осуществляет блокаду медленных кальциевых каналов;

- нормализует работу натриево-калиевого канала;
- поддерживает необходимую концентрацию калия в клетке.

Нормальная работа перечисленных механизмов препятствует ишемизации сосудов, что особенно важно для извитых сосудов матки, где нет мышечного слоя. Во время беременности, обязательным условием для нормальной функции маточно-плацентарного кровотока является адекватная работа аденилатциклазной системы (циклические аденозинмонофосфат – цАМФ и гуанозинмонофосфат – цГМФ), которая функционирует в присутствии ионов магния Mg^{2+} . Аденилатциклазная система (цАМФ и цГМФ) участвует в передаче гормональных сигналов с клеточной мембраны внутрь клетки с помощью Mg^{2+} и АТФ, а также Ca^{2+} и АТФ [177].

Эндотелиопротекторное действие магния проявляется в активации выработки простациклина, NO и подавлении тромбоксана A_2 , в то время как дефицит ионов магния увеличивает активность тромбоксана A_2 , что сопровождается повреждением сосудистой стенки. К тому же магний опосредованно влияет на уменьшение внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, участвует в функционировании опорно-сократительной системы тромбоцита за счет активации фермента актомиозина, в ретракции тромбоцитарно-фибринового сгустка – финальном этапе гемостаза [131].

Под влиянием эстрогенов уменьшается синтез коллагена в клетках гладкой мускулатуры стенки аорты, что способствует ее эластичности и снижению резистентности. Установлено, что уровень эстрогена влияет на выработку биологически активных веществ в эндометрии, что обеспечивает миграцию гладкомышечных клеток и лежит в основе ремоделирования сосудов эндометрия [114].

Кроме того, магний вовлечен в процессы секреции, связывания и активации инсулина. Известно, что нормальное потребление пищевого магния обратно пропорционально риску развития гестационного диабета.

Нормальное содержание магния повышает чувствительность тканей к инсулину. Дефицит магния, напротив, способствует усилению

инсулинорезистентности, еще большей гиперинсулинемии, стимуляции выработки лептина жировыми клетками, стимуляции центра голода и увеличению массы тела [138].

Внутриклеточная биодоступность магния в организме регулируется рядом генов, контролирующих «сборку» и функционирование белков на поверхности клеточных мембран, выполняющих роль рецепторов или ионных каналов, среди которых TRPM-6 (Transient Receptor Potential Cation Channel) и TRPM-7 являются наиболее важными. Белок TRPM-6 является ионным каналом, регулирующим транспорт двухвалентных катионов. TRPM-6, специфически взаимодействуя с другим Mg^{2+} -проницаемым каналом – TRPM-7, способствует формированию («сборке») функциональных TRPM-6/TRPM-7 протеиновых комплексов на поверхности клеточных мембран. Экспериментальные и клинические исследования указывают, что изменения функционального состояния TRPM-7 под действием катехоламинов на фоне эмоционального стресса способствуют развитию внутриклеточного «дефицита магния» [70].

TRPM-6 и TRPM-7 принимают участие в гомеостазе магния в почках и кишечнике, мутации и дефекты данных рецепторов приводят к нарушению восприимчивости кальция и магния. Было установлено три основных гена семейства TRPM - *gtl-1*, *gtl-2*, *gon-2*. Последний из которых принимает участие в регуляции пролиферации клеток в течение гонадогенеза. Было показано, что двойные мутации *gtl-1* уменьшают концентрацию Mg^{2+} в кишечнике. Предполагается, что данные гены играют ключевую роль в регуляции восприимчивости магния и других катионов в кишечнике [104].

TRPM-7 (магний-зависимый рецептор) является основным регулятором клеточного роста и пролиферации, экспрессия которого наблюдается в клетках карциномы, контролирующей её рост и распространение опухолевых клеток. При изучении механизмов работы данного рецептора, было установлено, что использование специфического ингибитора, например, «Waixenicin A» приводит к угнетению клеточной пролиферации путем

блокирования магний-зависимого транспорта, что имело ярко выраженный терапевтический эффект [183].

В настоящее время ведется разработка новых направлений в изучении TRPM каналов, основное значение которым придается в патогенезе сахарного диабета, работе гладко-мышечных клеток, иммунологических реакциях и патологической клеточной пролиферации [180].

Известно, что эпидермальный фактор роста стимулирует реабсорбцию магния в дистальных канальцах через TRPM6. При проведении серии экспериментов на крысах было установлено, что циклоспорины уменьшают почечную экспрессию TRPM-6, TRPM-7, а также работу Na-Cl каналов, что обуславливает потерю ионов магния и натрия. Альдостерон в сыворотке крови был достоверно ниже при введении циклоспорины, нежели в контрольной группе животных. При введении эпидермального фактора роста контрольным животным наблюдалось увеличение экспрессии TRPM6 совместно со снижением экскреции магния, в отличие от группы при введении циклоспорины [128].

Внутриклеточный транспорт магния, обеспечивающийся за счет TRPM7, играет важную роль в развитии и жизнедеятельности клетки, что связывается с активностью цитозоль-киназного домена и считается главным регулятором внутриклеточного гомеостаза магния. Было установлено, что одним из регуляторов поступления магния в клетку является магний-специфический транспортер MagT1, регулирующий работу TRPM7 [116].

При исследовании транспортеров магния, нарушение в работе которых приводит к развитию гипوماгнемии, гипертензии и повреждению внутренних органов при повышении уровня альдостерона в крови, было установлено, что происходит развитие альбуминурии и повышение концентрации магния в моче. Наряду с этим, при исследовании активности TRPM-6 и TRPM-7 было установлено, что активность TRPM-6 выше при наличии высокой концентрации магния, чем при низкой. TRPM-7 и paracellin-1 не активировались альдостероном. Альдостерон-

индуцированная альбуминурия мышей с пониженным содержанием магния сопровождалась развитием нефросклероза, оксидантного стресса и активацией протеинкиназ, фактора NF-κB, а также повреждением подоцитов. При введении альдостерона низкий уровень магния в плазме крови нормализовался, что приводило к нормализации артериального давления и уменьшению повреждения почечной паренхимы. В модели с наследственной гипомагниемией влияние на TRPM-6 и TRPM-7 было достаточно низким, помимо чего альдостерон несколько снижал активность TRPM-6 у мышей с низким содержанием магния в сыворотке крови и сопровождался развитием артериальной гипертензии и повреждением почечной паренхимы. При своевременном введении магния патологические изменения не развивались. Таким образом, повреждение почек при альдостерон-индуцированной гипертензии в условиях гипомагниемии сопровождалось дисфункцией магний-зависимых TRPM6 каналов [122].

Наиболее широкое представительство рецепторов семейства TRPM наблюдается в эндотелии сосудов и гладких мышцах кровеносных сосудов. При активации данных каналов происходит внутриклеточное поступление магния, кальция, натрия, что приводит к деполяризации мембраны. Наиболее значимым для гомеостаза магния является TRPM-7, дисфункция которого приводит к повреждению сосудов и артериальной гипертензии [185].

Роль TRPM-7 достаточно неоднозначна в развитии различных форм неоплазии, гипертонии, а также замедление процессов гибели нейронов после ишемии. Кроме того, установлено его участие в патогенезе бокового амиотрофического склероза, паркинсонической деменции. Установлено, что гипоксия приводит к увеличению численной плотности TRPM-7 нейронов гиппокампа [104, 132].

Кроме того, была установлена положительная корреляция между уровнем магния в плазме, содержанием внутриклеточного магния и экспрессией TRPM-6 mRNA в почках. Также было отмечено, что постоянное

снижение TRPM-6 mRNA может играть роль в патогенезе гипомagneмии при бронхиальной астме [117].

Участие магния в белково-синтетических процессах, электролитном обмене и т.д. определяет его влияние на функционально активную ткань эндометрия, которая в течение всей жизни претерпевает морфофункциональные изменения, особенно во время репродуктивного периода. Магний является кофактором более 500 белков, в т.ч. ферментов энергетического метаболизма, а также и плацентарных белков [29, 119]. Известно, что магний ингибирует простагландин-синтазу и снижает выработку PGE₂ клетками эндометрия, что приводит к его релаксации и уменьшению выраженности болевого синдрома. Содержание магния в эндометрии зависит от стадии менструального цикла и нарастает с момента пролиферации, достигая максимума в стадию секреции, в то время как концентрация кальция снижается. Отмечена высокая корреляция между уровнем магния и прогестерона в сыворотке крови у здоровых женщин с нормальной массой тела во II фазу менструального цикла. При наличии дефицита магния изменяется пролиферативная активность железистого эпителия эндометрия вследствие изменения кинетики клеточных циклов, а на фоне дисбаланса эстрогенов и прогестерона снижается количество митозов и удлиняются периоды клеточного цикла [39].

При увеличении концентрации магния в клетке снижается способность эстрогенов (17-β-эстрадиола) связываться с рецепторами клеток эндометрия. При этом на содержание магния в эндометрии влияет ряд гормонов. Так, например, при использовании синтетических аналогов глюкокортикостероидов (дексаметазон, метилпреднизолон) было установлено, что в клетках эндометрия происходит достоверное увеличение концентрации магния и снижение его в плазме крови, оказывая влияние на течение циклических изменений эндометрия [39].

При наступлении беременности в организме женщины происходит физиологическая перестройка работы нейроэндокринных органов и

обменных процессов, в т.ч. и электролитного баланса, где одно из главных мест занимает магний. Было установлено, что у 46% женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре на фоне дефицита магния впоследствии развивался гестоз различной степени тяжести с признаками фетоплацентарной недостаточности [44].

На процессы имплантации и развитие плода магний влияет опосредованно, в основном за счет изменения локального гемостаза и внутрисосудистых факторов свертывания крови, что при дефиците магния лежит в основе отторжения плодного яйца и невынашивания беременности. Координация межклеточных взаимодействий между компонентами эндометрия, его сосудистой системой и эмбрионом осуществляется через межклеточное вещество, факторы роста, цитокины, осуществляющие паракринную, аутокринную и эндокринную регуляцию [143].

Успех беременности во многом зависит от адекватной имплантации, трансформации спиральных артерий (в результате инвазии трофобласта) с установлением полноценного кровотока в системе мать-плацента-плод, что помимо «основной» гормональной регуляции, зависит и от общего содержания магния в организме. Кроме того, регуляция содержания магния зависит от почечной экскреции. Избыток плазменного кальция и магния активирует кальциевый рецептор в почках и усиливает тем самым диурез с целью удаления избытка обоих ионов. Таким образом, магний приводит к усилению собственного клиренса при нормальной функции почек [19, 64].

Магний проходит через плаценту путем активного транспорта и депонируется в плаценте. Он улучшает маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровоток и способствует росту плода [129].

Выявлено, что уровень магния снижается во время беременности, достигая минимального значения к концу I триместра, частично вследствие дилуции и выхода во внеклеточное пространство и частично из-за абсолютного дефицита магния. Отмечено, что с 38-й по 40-ю неделю беременности содержание магния в миометрии уменьшалось на 38% а в

активных родах — с 4,1 до 3,5 ммоль/кг. При этом концентрация кальция или других электролитов не была подвержена столь значительным изменениям, что подтверждает особую роль магния в физиологии родоразрешения. Значительному снижению содержания магния в миометрии к концу беременности предшествует повышение его концентрации с 32-й по 37-ю неделю беременности. Существует сильная положительная корреляция между уровнем магния в плазме материнской и пуповинной крови, при этом концентрация магния в пуповинной крови выше, что свидетельствует о наличии активной транспортной системы, обеспечивающей гомеостаз магния у плода. Установлена связь между уровнем магния в материнской крови и амниотической жидкости, материнской крови и тканях плаценты. Участие магния в процессе родоразрешения и значение его дефицита в возникновении неблагоприятных исходов у матери, плода и новорожденного обуславливают его широкое применение в акушерской практике [147].

Также установлено, что показатели артериального давления зависят от содержания магния в эритроцитах в III триместре беременности [81]. Кроме того, хроническая гипомagneзиемия при эссенциальной артериальной гипертензии сопровождается высокой активностью рениноплазмы и повышенным выведением с мочой альдостерона [45].

Особое место в перечне показаний для лечения препаратами магния занимает эклампсия. В настоящее время полагают, что одним из ведущих механизмов развития преэклампсии и эклампсии является системное поражение эндотелия, вызванное активацией тромбоцитов, эритроцитов и диффузными ишемическими расстройствами в жизненно важных органах. Эклампсии принадлежит третье место среди причин материнской смертности после кровотечений и инфекции [44, 125]. Патогенез эклампсии сложен и включает такие звенья, как эндотелиальная дисфункция, изменение реологических свойств крови и микроциркуляции, генерализованная вазоконстрикция, недостаточность магния [30]. При повреждении сосудистой стенки активируется адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов, однако,

нормализация кровотока в системе «мать-плацента-плод» поддерживается за счет подавления магнием синтеза тромбоксана A₂ и его антагонизма с кальцием, обеспечивающих эндотелиопротективное действие и дилатацию сосудов, в том числе и церебральных [114].

Таким образом, механизм действия магния при лечении эклампсии связан с эндотелио- и нейропротекторным действием. Являясь антагонистом кальция магний, в первую очередь влияет на гладкомышечные клетки сосудов, приводя к вазодилатации и снижению общего периферического сосудистого сопротивления [156].

При снижении концентрации магния происходит патологическая активация кальцийзависимых реакций в миометрии и возрастает угроза прерывания беременности. Магний служит фактором расслабления миоцита, т.к. активный транспорт кальция в цистерны, обеспечивающий снижение его концентрации и прекращение взаимодействия сократительных белков, осуществляется за счет гидролиза АТФ с участием кальций-магний-зависимой АТФ-азы саркоплазматического ретикулула. При экспериментальном изучении сократительной способности матки при воздействии растворов магния различной концентрации, а также совместного влияния других миорелаксантов было установлено, что магний по сравнению с другими веществами (релаксин) обладает большей токолитической активностью, а при добавлении ионов кальция не было выявлено возобновления сократительной деятельности клеток. Однако сократительная способность миоцитов восстанавливалась при удалении ионов магния [130].

Как известно, на сократительную способность миометрия влияет гормон окситоцин (сокращение мышц матки во время родов и миоэпителиальных клеток в период лактации, активирует синтетическую функцию децидуальной ткани матки) взаимодействие, которого с рецептором также зависит от присутствия ионов магния [3].

Функциональная активность β -адренорецепторов гладкомышечных клеток матки и цАМФ также изменяется в присутствии ионов магния. Кроме

того, спастическая реакция матки может быть центрального генеза на фоне недостаточности дофамина и избыточного содержания серотонина при наличии дефицита магния [10].

Дефицит может быть первичным из-за врожденного нарушения метаболизма магния или вторичным из-за недостатка поступления с пищей (тяжелое недоедание, алкоголизм, исключительно парентеральное питание), из-за плохой гастроинтестинальной абсорбции (диарея, гастроинтестинальные фистулы, гипопаратиреозидизм), чрезмерного почечного выделения (тубулопатия, полиурия, злоупотребление диуретиками, пиелонефрит, первичный гиперальдостеронизм, лечение цисплатином) [119].

Содержание магния в плазме между 12 и 17 мг/л (1-1,4 мэкв/л или 0,5-0,7 ммоль/л) указывает на умеренный дефицит магния; менее 12 мг/л (1 мэкв/л или 0,5 ммоль/л) свидетельствует о его резко выраженном дефиците [160].

При дефиците магния во время беременности возрастает риск формирования инсулинорезистентности и диабета, что может приводить к развитию плацентарной недостаточности, преэклампсии вследствие спазма маточных артерий и синдрому задержки развития плода. Также недостаточность магния приводит к задержке развития плода, из-за недостаточной передачи магния от матери к плоду через плаценту, изменением объема циркулирующей плазмы и повышенной необходимости синтеза белка. Кроме белковой недостаточности, дефицит магния у плода приводит к нарушению энергообмена клеток и к усилению трансмембранного обмена [144].

Диффузия ионов магния к плоду возможна через плодные оболочки, однако существуют различия при преждевременных и нормальных родах. Так, при преждевременных родах снижается содержание ионизированного магния, что приводит к повышению тонуса миометрия и началу родовой деятельности. При своевременных родах токолитическая активность магния

объясняется конкурентным антагонизмом с кальцием и способностью блокировать медленные кальциевые каналы, что приводит к ослаблению сокращений матки [107].

При изолированном назначении препаратов магния его токолитическая активность значительно ниже, нежели при использовании в комбинированных схемах лечения беременных с угрозой прерывания беременности [27].

По данным ряда авторов, нежелательные проявления совместного дефицита пиридоксина и магния проявляются уже в первом триместре беременности, а назначение беременным препаратов магния, начиная с 4–5 недели беременности, приводит к достоверному снижению уровня спонтанных выкидышей [80].

Следует отметить, что почти все витаминно-минеральные комплексы для беременных содержат магний в низкодоступных и плохо усваиваемых соединениях неорганического магния. Предложенные в последнее время натуральные препараты для коррекции кальция и магния, полученные из костей животных и доломитной муки, скорлупы устриц, раковин, недостаточно изучены, отсутствуют данные о проведении адекватной очистки этих препаратов от вредных примесей, в частности от свинца. Назначение препаратов магния представляет собой своеобразную заместительную терапию и проводится для коррекции его нормального уровня и восстановления физиологических процессов, в которых магний принимает активное участие. По имеющимся данным внутривенное применение сульфата магния в значительных дозировках или на протяжении определенного срока может быть весьма небезопасно как для матери, так и для ребенка, поэтому вопрос перорального использования магния во время беременности в виде его разнообразных препаратов остается актуальным. К первому поколению препаратов магния относятся неорганические композиции: магния оксид, сульфат, хлорид и т. д.; ко второму —

органические соединения: магния лактат, пидолат, оротат, глицинат, аспарагинат, цитрат, аскорбинат [8].

Нутрициальную коррекцию органическими препаратами магния рассматривают как самостоятельный вид метаболической заместительной терапии и не смешивают с введением высоких доз сульфата магния с токолитической целью. Биодоступность органических солей магния почти на порядок выше, чем неорганических. Так, биодоступность лактата, цитрата и оротата в несколько раз (в 5-6 раз) превышает таковую у сульфата магния. Пидолат, цитрат, глюконат, аспартат магния обладают и более высокой экскреторной способностью (с мочой), чем неорганические соли. Неорганические соли магния хуже переносятся и чаще дают диспептические осложнения (диарея, рвота, рези в животе). Органические соли магния не только значительно лучше усваиваются, но и легче переносятся больными, реже дают побочные эффекты со стороны пищеварительного тракта [17].

В ряде работ проведена сравнительная оценка токолитической активности магния сульфата и донаторов оксида азота (нитратов): спазмолитическая активность магния оказалась выше. Однако не во всех исследованиях доказана эффективность терапии магнием сульфатом в предотвращении преждевременных родов [137].

Препараты на основе сульфата магния нашли широкое применение в гастроэнтерологии, кардиологии, неврологии, урологии, акушерстве и гинекологии. При приеме внутрь препараты магния оказывают желчегонное (рефлекторное действие на рецепторы слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки) и слабительное действие (в связи с плохой всасываемостью препарата в кишечнике в нем создается высокое осмотическое давление, происходит накопление воды в кишечнике, содержимое кишечника разжижается, перистальтика усиливается). При парентеральном введении оказывает гипотензивное, успокаивающее и противосудорожное действие, а также диуретическое, артериодилатирующее, антиаритмическое, вазодилатирующее (на артерии) действие, в высоких

дозах - курареподобное (угнетающее влияние на нервно-мышечную передачу), токолитическое, снотворное и наркотическое действие, подавляет дыхательный центр. Магний является физиологическим блокатором медленных кальциевых каналов и способен вытеснять его из мест связывания. Регулирует обменные процессы, межнейрональную передачу и мышечную возбудимость, препятствует поступлению кальция через пресинаптическую мембрану, снижает количество ацетилхолина в периферической нервной системе и ЦНС. Расслабляет гладкую мускулатуру, снижает АД (преимущественно повышенное), усиливает диурез. Механизм противосудорожного действия связан с уменьшением высвобождения ацетилхолина из нервно-мышечных синапсов, при этом магний подавляет нервно-мышечную передачу, оказывает прямое угнетающее действие на ЦНС. Антиаритмическое действие магния обусловлено снижением возбудимости кардиомиоцитов, восстановлением ионного равновесия, стабилизацией клеточных мембран, нарушением натриевого тока, медленного входящего кальциевого тока и одностороннего калиевого тока. Кардиопротекторный эффект обусловлен расширением коронарных артерий, снижением ОПСС и агрегации тромбоцитов. Токолитическое действие развивается в результате угнетения сократительной способности миомерия (снижение поглощения, связывания и распределения кальция в клетках гладкой мускулатуры) под влиянием ионов магния, усиления кровотока в матке в результате расширения ее сосудов [70].

Магния аспарагинат – органическая соль магния, хорошо усваивается и переносится организмом, не дает побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Аспарагинат переносит ионы Mg^{2+} и способствует их проникновению во внутриклеточное пространство. Поступая в клетки, аспарагинат включается в процессы метаболизма [17].

Магния тауринат - обладает мембранозащитными и осморегулирующими свойствами, положительно влияет на их

фосфолипидный состав, нормализует электролитный баланс, удерживая калий и магний внутри клеток [70].

В экспериментах на изолированных волокнах миомерия было показано, что магнeзии сульфат уменьшает частоту спонтанных сокращений миомерия без влияния на их амплитуду [136].

Известно, что низкий уровень внутриклеточного магния может способствовать развитию артериальной гипертензии у беременных. На этом основано применение магния при изолированной гипертензии беременных, хотя он не относится к препаратам для лечения артериальной гипертензии, по гипотензивной активности он оказался сопоставимым с метилдопой. Гипотензивное действие магния заключается в снижении тонуса сосудистой стенки, увеличении ударного и минутного объема крови, снижении общего периферического сопротивления сосудов [113].

Кальций и магний являются ко-факторами многих ферментов, гормонов, цитокинов, и факторов роста, в т.ч. вырабатываемых в плаценте, которые оказывают локальное воздействие на миомерии. Способность к дилатации маточных артерий определяется содержанием оксида азота, синтез которого осуществляется при наличии нитроксидсинтазы и оптимальной концентрации ионов кальция и магния [173].

В целом, магний является кофактором ряда ферментов и может в значительной степени улучшить микроциркуляцию за счет нормализации функции эндотелиальных клеток, снижении агрегации тромбоцитов и эритроцитов [106].

Еще одним возможным механизмом действия магния сульфата является повышение уровня кальцитонина в сыворотке крови, сниженного у женщин с преэклампсией [40].

Так, по данным исследований, включивших наблюдения за 1236 женщинами, было показано, что лекарственные средства, содержащие магний, являются препаратами выбора при лечении эклампсии и приводят к значимому снижению частоты судорог и материнской смертности [137].

Известно, что синтез большинства известных на сегодняшний день нейропептидов в головном мозге происходит при обязательном участии магния. Его недостаток может привести к селективной недостаточности в мозге дофамина и стать толчком к возникновению и прогрессированию ПМС. При относительном дефиците дофамина в мозге обнаруживается повышенное содержание серотонина, содержание которого увеличивается в условиях гиперэстрогемии. Кроме того, нехватка витамина В₆, способствующего удержанию магния в клетке и превращению триптофана в серотонин, также усугубляет это состояние [45].

Применение препаратов магния в акушерско-гинекологической практике эффективно при лечении судорог ног у беременных, гестозов, угрозы прерывания беременности, плацентарной недостаточности, гипотрофии плода, гиповитаминоза D, юного возраста первородящих, частых и многократных родах, стрессах, антифосфолипидном синдроме, массивной или продолжительной диуретической терапии [81, 157].

Можно заключить, что одним из обязательных условий сохранения здоровья человека является поддержание в организме постоянного уровня магния. Он участвует в сотнях ферментативных реакций, нормализует состояние и функционирование генома, участвует в терморегуляции, функционировании нервной, сердечно-сосудистой, моче-половой, костно-мышечной, эндокринной и других систем организма [63, 64, 65, 122], обладает эндотелиопротекторным действием, участвует в регуляции гемостаза [161].

1.2. Влияние дефицита магния на органы женской половой системы

Концентрация кальция, магния и неорганического фосфора претерпевает существенные изменения во время менструации, фолликулярной и лютеиновой фаз. Так в фолликулярную фазу значительно увеличивается уровень кальция в плазме крови, в то время как уровень

магния был минимальным. Содержание неорганического фосфора увеличивалось в фазу менструации. Колебания концентрации данных веществ обусловлены влиянием половых гормонов (эстрогена и прогестерона) на паращитовидные железы и, соответственно, паратгормона [94].

Однако существует мнение, что содержание магния не влияет на возникновение ПМС. Авторами было установлено, что содержание магния в организме (по четырем показателям содержания магния в ткани и концентрации данного иона в крови) у женщин с клиническими признаками ПМС не имеет достоверных отличий от таковых у группы сравнения, т.е. у здоровых женщин [46].

Гиперэстрогения, часто наблюдающаяся при ПМС, уменьшает содержания магния в плазме крови, гипоэстрогения, напротив, увеличивает выведение магния почками, что еще в большей степени усиливает состояние дефицита магния. Отмечено, что во вторую фазу менструального цикла при физиологической концентрации половых гормонов экскреция ионов магния с мочой увеличивается.

Магний также участвует в метаболизме эстрогенов, за счет прямого повышения активности глюкуронилтрансферазы – фермента, вовлеченного в процесс глюкуронидации в печени. Магний – это необходимый кофактор фермента СОМТ, поэтому он оптимизирует метилирование и экскрецию катехолэстрогенов. Гормоны яичников влияют на уровень магния, приводя к его снижению в некоторые периоды менструального цикла и к нарушению соотношения кальция и магния. Имеются данные, что у женщин с ПМС концентрация ионизированного магния во 2-ю фазу цикла понижена, а Ca^{2+}/Mg^{2+} -коэффициент повышен [102].

Помимо этого, эстрогены способствуют всасыванию магния мягкими тканями и костями, а с уменьшением количества эстрогена значительно снижается абсорбция ионов магния. Эстрогены вызывают задержку натрия и жидкости в межклеточном пространстве, прогестерон, напротив, обладает

натрийуретическим действием, угнетая канальцевую реабсорбцию, что приводит к накоплению жидкости в межклеточном пространстве и развитию отеков. Кроме того, эстрогены стимулируют секрецию пролактина через снижение дофаминергического тонуса туберо-инфудибулярной системы гипоталамуса, что также приводит к задержке жидкости за счет повышения альдостерона и задержке натрия [129]. При гипомагниемии возникает относительная гиперэстрогемия, приводящая к гиперпродукции ангиотензина печенью, в свою очередь повышающего уровень альдостерона в крови и артериальное давление.

При экспериментальном исследовании механизмов развития инсулинорезистентности при дефиците магния было установлено, что первоначально происходит снижение внутриклеточного магния, и как следствие этого, развивается инсулинорезистентность. При обследовании детей с сахарным диабетом и ожирением наблюдалось снижение содержания внутриклеточного магния [141].

В состоянии гиперинсулинемии изменяется проницаемость гематоэнцефалического барьера к аминокислотам и он становится избирателен для триптофана, в результате чего его концентрация в мозге повышается [141].

Таким образом, влияние магния на углеводный обмен и снижение инсулинорезистентности заключается в гидролизе АТФ, регуляции гликолиза (уменьшение лактата за счет поступления продуктов гликолиза в цикл Кребса), участием в окислении жирных кислот, активацией аминокислот и т.д. [10].

Известно, что на ранних сроках гестации дефицит магния у матери значительно повышает риск развития инсулинорезистентности и метаболического синдрома, сопровождающегося ожирением, которое проявляется во взрослом состоянии. Дефицит магния во время беременности, также повышает риск развития гипотрофии плода (вес при рождении менее 1500г), что подтверждается низким содержанием магния в крови, полученной

из сосудов пуповины. Механизм развития данного патологического процесса заключается в нарушении активного транспорта магния через $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ каналы. Как известно, в крови плода концентрация общего и ионизированного кальция и магния более высокая, нежели в крови матери [166].

Дефицит магния также сочетается с синдромом внезапной смерти новорожденного (СВСН), которые могут развиваться вследствие хронического дефицита магния у матери, приводя к нарушению терморегуляции и изменению температурной точки у новорожденного. Профилактика СВСН, вызванного дефицитом магния, у новорожденного может быть проведена с помощью заместительной терапии магнием у матери для коррекции его нормального уровня и восстановления физиологических процессов, в которых магний принимает активное участие [135].

Недостаточность магния вызывает гипертрофию гломерулярной зоны коры надпочечников, ведет к увеличению секреции альдостерона, что объясняет симптомы задержки жидкости в организме. Во время беременности увеличивается объем циркулирующей крови, происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, увеличение преднагрузки и, напротив, компенсаторное снижение резистентности сосудов путем уменьшения чувствительности к прессорному влиянию катехоламинов, ангиотензина II, вазопрессина и других вазоактивных веществ. Кроме того, магний снижает синтез простагландинов, которые, в свою очередь, существенно повышают прессорную чувствительность гладкомышечных клеток к ангиотензину II, норадреналину и вазопрессину [1].

Хронический дефицит магния приводит к серьезным осложнениям беременности и неблагоприятным исходам у матери, плода и новорожденного и должен быть заблаговременно компенсирован приемом специальных препаратов магния. Применение препаратов магния оправдано при угрозе прерывания беременности и преждевременных родах, при

лечении и профилактике преэклампсии. В то же время следует признать, что по многим аспектам применения магния в акушерской практике имеются спорные вопросы и далеко не все существующие практические рекомендации подтверждены с позиций доказательной медицины [136].

Накопленный опыт показывает, что применение препаратов магния оправдано при угрозе прерывания беременности и преждевременных родах, при лечении и профилактике преэклампсии. В то же время следует признать, что по многим аспектам применения магния в акушерской практике имеются спорные вопросы и далеко не все существующие практические рекомендации подтверждены с позиций доказательной медицины [166].

Внешними проявлениями дефицита магния может быть возникновение растяжек в области груди и живота в период быстрого роста молочных желез, увеличения матки. Также роды у женщин с дефицитом магния часто осложняются разрывами промежности [157].

К настоящему времени накоплено большое количество данных о возникновении дефицита магния в акушерской и гинекологической практике. Применение препаратов магния оправдано при угрозе прерывания беременности и преждевременных родах, при лечении и профилактике поздних гестозов, повреждении мозга у плода. В то же время следует признать, что по многим аспектам диагностики и лечения дефицита магния в акушерской практике и участия его в развитии патологии беременности и родов имеются дискуссионные вопросы. Существует ряд исследований о влиянии магния на сократительную способность матки и использовании его как токолитика в акушерской практике, однако не показана роль дефицита магния в развитии морфофункциональных изменений в эндометрии и миометрии. Сведения о влиянии дефицита магния на яичники единичны и касаются, прежде всего, метаболизма половых гормонов.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа носила экспериментальный характер и была выполнена на 60 белых беспородных крысах-самках, массой 180-200 г в возрасте 6 месяцев. Закономерности патоморфологических изменений в матке и яичниках были изучены в эксперименте с использованием 5 моделей. Протокол экспериментов в разделе выбора, содержания животных, моделирования патологических процессов и выведения их из опыта был составлен в соответствии с принципами биоэтики, правилами лабораторной практики (GLP), соответствует этическим нормам и составлен в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985 г) и приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003, «Об утверждении правил лабораторной практики», МЗ ССР № 755 от 12.08.1977. Программа экспериментов была согласована с Локальным независимым этическим комитетом по экспертизе диссертационных исследований (протокол № 167-2012 от 14 декабря 2012).

2.1. Моделирование дефицита магния и индуцированного различными солями магния патоморфоза алиментарного дефицита магния у лабораторных животных

Перед включением в эксперимент все животные прошли необходимый карантин и подвергались осмотру перед исследованием. Содержание и кормление животных производилось в соответствии с приказом МЗ СССР № 1179 от 10.10.1983. Кормление и доступ животных к воде производились в зависимости от экспериментальной модели. Животные содержались в открытой системе, стерильная стандартная подстилка, температура 26° С, влажность не контролировалась. Освещение было искусственным (12-ти часовой режим смены свет/темнота) [71].

Моделирование алиментарного дефицита магния проводили с использованием специальной магнидефицитной диеты, аналогичную диете,

производимой фирмой MP Biomedicals (США). Весь рацион готовился на деионизированной воде, эту же воду в ходе эксперимента использовали в качестве питьевой воды для животных, находящихся на диете. Экспериментальное моделирование, оценка функциональных и биохимических показателей у контрольных и экспериментальных животных проводилась нами совместно с сотрудниками кафедры фармакологии ВолгГМУ (заведующий кафедрой д.м.н., проф., Заслуженный деятель науки РФ, академик РАН А.А. Спасов) и «Волгоградского медицинского научного центра» (директор – академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор А.А. Спасов), которым мы выражаем искреннюю признательность и благодарность. Скорость и глубину развития гипомagneзии контролировали, определяя содержание магния в плазме и эритроцитах животных, спектрофотометрическим методом по цветной реакции с титановым желтым [48].

При снижении концентрации магния ниже 1,4 ммоль/л в эритроцитах и ниже 0,7 ммоль/л в плазме считалось, что у животных развилась гипомagneзия средней тяжести (табл. 1).

Для изучения механизмов и способов фармакологической коррекции гипомagneзии использовали 5 основных моделей (табл. 2).

1-ю группу [n=10] составили интактные самки.

Во 2-ю группу [n=10] вошли самки, находившиеся на магнидефицитной диете в течение 12 недель.

3-ю группу [n=10] составили самки, которые находились на магнидефицитной диете 12 недель и с 9-й по 12-ю неделю получали перорально через зонд 50 мг/кг массы тела алиментарного магния в виде магния сульфата (Magnesium sulphate).

4-ю группу [n=10] составили самки, которые находились на магнидефицитной диете 12 недель и с 9-й по 12-ю неделю получали перорально через зонд 50 мг/кг массы тела алиментарного магния в виде магния аспарагината (Magnesium l-aspartate).

Динамика показателей магния в плазме крови и эритроцитах экспериментальных животных ($M \pm m$), ммоль/л

	Группа 1 (интактные животные)	Группа 2 (диета без солей магния)
2 недели		
Уровень магния в плазме (ммоль/л)	1,21±0,07	1,10±0,04
Уровень магния в эритроцитах (ммоль/л)	2,08±0,07	1,94±0,04
4 недели		
Уровень магния в плазме (ммоль/л)	1,40±0,16	1,03±0,03
Уровень магния в эритроцитах (ммоль/л)	2,08±0,07	1,89±0,03
8 недель		
Уровень магния в плазме (ммоль/л)	1,35±0,02	0,89±0,03*
Уровень магния в эритроцитах (ммоль/л)	2,16±0,01	1,61±0,03*
12 недель		
Уровень магния в плазме (ммоль/л)	1,22±0,05	0,74±0,01*
Уровень магния в эритроцитах (ммоль/л)	2,07±0,05	1,33±0,06*

* - различия со значениями у животных контрольной группы ($p < 0,05$)

5-ю группу [n=10] составили самки, которые находились на магнидефицитной диете 12 недель и с 9-й по 12-ю неделю получали перорально через зонд 50 мг/кг массы тела алиментарного магния в виде магния таурината (Magnesium N-acetyltaurate).

6-ю группу [n=10] составили самки, которые находились на магнидефицитной диете 12 недель и с 9-й по 12-ю неделю получали перорально через зонд 50 мг/кг массы тела алиментарного магния в виде магния хлоридом (Magnesium chloride).

Контроль продолжительности фаз эстрального цикла осуществляли по результатам исследования влагилицных мазков и результатам ректальной термометрии. С помощью стерильных ватных палочек для цитологического исследования производили забор влагилицного содержимого крыс с

изготовлением мазков и окрашиванием метиленовым синим для оценки фаз эстрального цикла: подсушенный препарат наносили 1 - 2 кап. 1% водного раствора метиленового синего, накрывали его покровным стеклом, а через 1 - 2 мин препарат промывался дистиллированной водой до обесцвечивания [78].

В фазу диэструса наблюдалось большое количество слизи и полиморфно-нуклеарных лейкоцитов, а также незначительное количество достаточно крупных зернистых эпителиоцитов с крупными центрально расположенными ядрами, и фиксировались самые высокие значения ректальной термометрии – более 38,5 °С.

Таблица 2

Общая характеристика материала исследования

Модель	Характеристика серии	Количество животных
Интактные животные (группа 1)		10
Алиментарный дефицит магния (группа 2)	60 сут	10
Коррекция гипомagneмии магния сульфатом (группа 3)	21 сут	10
Коррекция гипомagneмии магния аспарагинатом (группа 4)	21 сут	10
Коррекция гипомagneмии магния тауринатом (группа 5)	21 сут	10
Коррекция гипомagneмии магния хлоридом (группа 6)	21 сут	10
Всего		60

Фаза проэструса при исследовании характеризуется отсутствием слизи в препарате, наличием во влагалищных мазках множеством зернистых эпителиальных клеток, полиморфно-нуклеарных лейкоцитов, данные ректальной термометрии колебались несколько ниже 37,5 °С.

В фазу эструса во влагалищных мазках отмечались только характерные для неё мелкие эпителиальные и безъядерные клетки (роговые чешуйки), одновременно отмечались самые низкие значения ректальной термометрии менее $37,0^{\circ}\text{C}$ (рис. 1).

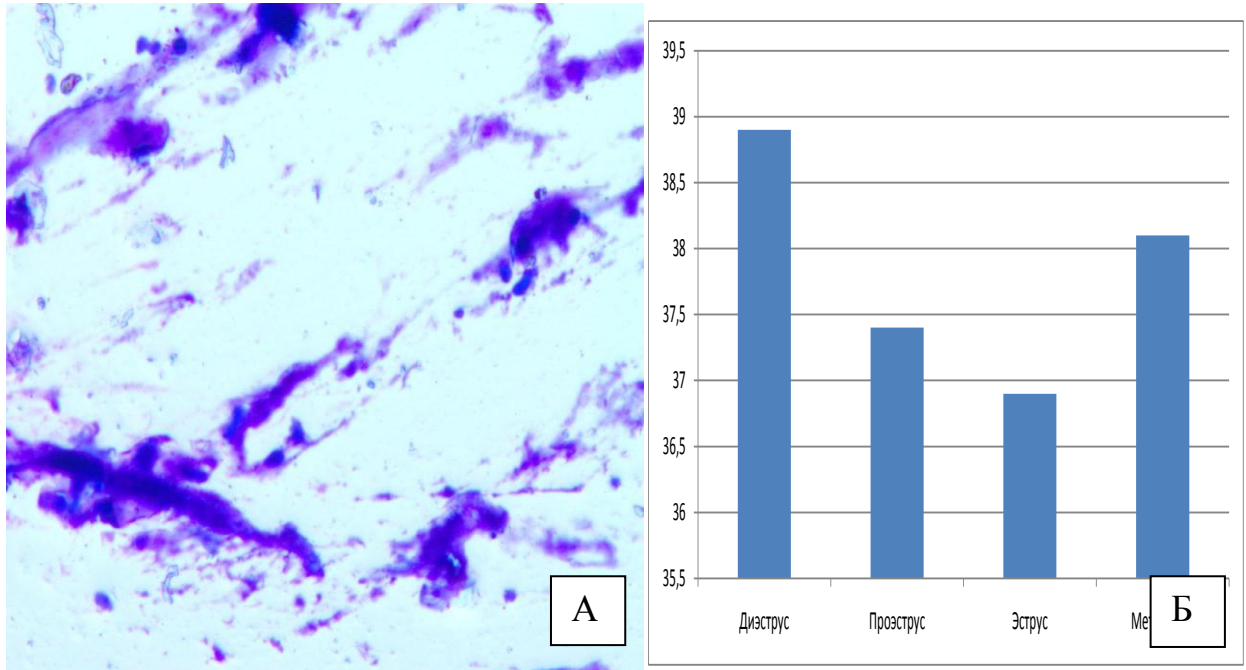


Рисунок 1. А. Влагалищный мазок крысы в фазу эструса. Отмечаются мелкие эпителиальные и безъядерные клетки (роговые чешуйки). Окраска метиленовым синим, $\times 400$. Б. Средние значения ректальной термометрии в фазах эстрального цикла самок.

Фаза метаэструса диагностируется при наличии в препарате малого количества зернистых эпителиальных клеток и полиморфно-нуклеарных лейкоцитов, значения ректальной термометрии колебались несколько выше 38°C .

Циклические изменения в эндометрии и яичниках крыс также соответствовали фазам эстрального цикла. В фазе диэструса эпителиальная выстилка полости матки и эпителий желёз были представлены преимущественно низким кубическим эпителием с единичными митозами, клетки стромы эндометрия преимущественно с округлыми ядрами. В яичниках отмечаются крупные желтые тела от предыдущей овуляции, и желтые тела с признаками регрессии.

Проэструс в эндометрии характеризовался ростом высоты эпителиоцитов эпителиальной выстилки полости матки и экзокриноцитов желёз, отмечалось увеличение количества митозов, в строме увеличивалось количество сосудов. В яичниках нарастают проявления обратного развития желтых тел.

Изменения в фазе эструса характеризовались наибольшей высотой эпителиоцитов желёз и эпителиальной выстилки полости матки, отёчностью стромы, снижением митотической активности. В яичниках отмечались цветущие жёлтые тела.

В метаэструсе у самок отмечалась выраженная вакуолизация эпителия эндометриальных желёз и эпителиальной выстилке полости матки, увеличивается митотическая активность. Желтые тела яичников отмечаются как регрессирующие, так и вновь образованные.

Полученные нами результаты циклических цитологических изменений во влагалищных мазках, гистологических изменений в эндометрии и яичниках животных в целом соответствовали данным литературы [127, 129, 130, 158, 161].

У животных, получавших магнийдефицитную диету (группа 2) по сравнению с интактными крысами (группа 1), наблюдались достоверные изменения длительности фаз эстрального цикла (исследование проводилось нами совместно с сотрудниками кафедры фармакологии ВолгГМУ).

Выведение животных из эксперимента проводили строго под контролем цитологического исследования влагалищных мазков с использованием нембутала (100 мг/кг массы тела).

2.2. Методы качественного и количественного исследования матки и яичников

Гистологическое исследование матки и яичников проводили по стандартной методике с фиксацией материала в 10%-ном растворе нейтрального формалина. После фиксации материал подвергали промывке

и дегидратации с последующей заливкой в парафин, изготовлением срезов толщиной 4-6 мкм с окрашиванием гематоксилином и эозином, по Мэллори и по Ван Гизону, для выявления гликогена использовали PAS-реакцию (Шик-реакция) в модификации Mc Manus с амилазным контролем [42].

Микрофотосъемку гистологических микропрепаратов проводилось с помощью микроскопа «Axio Lab. A1» (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Germany), фотодокументирование осуществляли камерой «AxioCam 105color» (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Germany). Морфометрическое исследование проводилось с использованием модуля Image Analysis программы ZEN 1.1.2.0 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Germany) с определением следующих показателей: толщина эндометрия и миометрия, отношение толщины эндометрия к миометрию, высота однослойного столбчатого эпителия, ядерно-цитоплазматическое отношение однослойного столбчатого эпителия (объемная доля (ОД) ядер однослойного столбчатого эпителия), ОД маточных желез, высота экзокриноцитов маточных желез, ядерно-цитоплазматическое отношение экзокриноцитов маточных желез (ОД ядер экзокриноцитов маточных желез), толщина сосудистой стенки, относительную площадь коллагеновых волокон. При морфометрическом анализе яичников рассчитывали объемную долю, относительную плотность (% , $\text{мкм}^3/\text{мкм}^3$) занимаемую каждым компартментом яичника. Рассчитывали относительное или удельное количество клеток (%) определенного типа: определяли среднюю площадь желтых тел, клеток (зернистых эпителиоцитов, лютеоцитов) на срезе, площадь их ядер, цитоплазмы, рассчитывали ядерно-цитоплазматическое отношение, относительную площадь коллагеновых волокон. При оценке текалютеоцитов также определяли их площадь, ядерно-цитоплазматическое отношение [52].

2.3. Иммуногистохимические методы исследования

Иммуногистохимическое исследование проводили пероксидазо-антипероксидазным методом по стандартным диагностическим протоколам [76].

Материал подвергали фиксации в 10-% нейтральном формалине с последующей стандартной гистологической проводкой и заливкой в парафин. Визуализацию проводили с помощью непрямого иммунопероксидазного метода. Изготовленные парафиновые срезы (4 мкм) подвергали депарафинизации и обезвоживанию по стандартной гистологической методике.

Демаскировку антигенных детерминант проводили нагреванием в водяной бане при 98 °С в течение 30 мин. Данный метод антигенной демаскировки представляется предпочтительным, т.к. в отличие от ферментативной обработки гистологических срезов, работает избирательно, не нарушая эпитопов, с которыми должны связываться антитела. Кроме того, существенным преимуществом данной методики является уменьшение времени проведения и экономия антител.

Иммуногистохимическое исследование проводили в соответствии с рекомендуемым протоколом фирмы производителя, подбирали рабочее разведение первичных антител и время инкубации. Для достоверности полученных результатов применяли позитивные и негативные контроли антител. В качестве хромогена использовали 3-диаминобензидин тетрагидрохлорид. На заключительном этапе срезы докрасивали гематоксилином.

Нами были исследованы следующие типы белков магниевых транспортеров – TRPM 6 и TRPM 7. Данные белки находятся на поверхности клеточных мембран и выполняют роль рецепторов или ионных каналов, обеспечивающих транспорт магния внутрь клетки - TRPM (Transient Receptor Potential Cation Channel). Семейство белков, участвующих в работе TRP катионных каналов, является достаточно обширным наиболее значимыми из которых являются TRPM каналы играющие немаловажную роль в патогенезе

различных заболеваний (патология нервной и эндокринной систем, опорно-двигательного аппарата) [175].

TRPM 6 и TRPM 7, специфически взаимодействуя друг с другом и образуя протеиновые комплексы на поверхности мембран TRPM-6/TRPM-7, обеспечивают поступление двухвалентных катионов внутрь клетки [70].

Учитывая анатомо-физиологические особенности матки и яичников, а также то, что наиболее широкое представительство рецепторов семейства TRPM наблюдается в эндотелии, гладких мышцах кровеносных сосудов, и других гладкомышечных клетках, при определении основных механизмов патоморфологических изменений в органах женской репродуктивной системы, нами была исследована экспрессия наиболее значимых белков для гомеостаза магния – TRPM 6 и TRPM 7 [185].

Для характеристики процессов клеточной гибели нами определялся цитоплазматическая экспрессия проапоптозного белка Вах и экспрессия митохондриального протеина Bcl-2.

2.4. Статистическая обработка и анализ данных

Для морфометрической характеристики и последующего сравнительного анализа тканевых компонентов матки и яичников контрольных и опытных животных мы создавали электронную базу данных, состоящую из последовательно зашифрованных файлов – книг, содержащих как первичные параметры, так и сводные таблицы.

Обработку и анализ данных проводили по стадиям, принимая решение о способе анализа на следующей стадии в зависимости от результата данной стадии. Для обработки данных использовали функции программы Microsoft Excel и пакет статистических программ STATISTICA 6.0.

На первой стадии оценивали нормальность распределений, как измерений показателей по отдельным животным, так и показателей по группам, с привлечением критерия Шапиро-Уилка. Распределения значений

измерений показателей для отдельных животных оказались близки к нормальному. Поэтому в качестве значения показателя для отдельного животного далее использовали значение среднего арифметического. Двухфакторный (номер животного, номер измерения) дисперсионный анализ (ANOVA) для каждой группы показал, что коэффициенты вариации распределений по значениям отдельных измерений (имеют в данном случае смысл «аналитической ошибки») не превышали 10%.

На втором этапе обработки данных рассчитывали для каждой группы среднее арифметическое показателя, стандартное отклонение, медиану и значения 5, 25, 75, 95 перцентилей. Полученные результаты сформированы в таблицы.

На третьем этапе анализировали влияние алиментарного дефицита магния на морфометрические показатели. Поскольку распределения животных по значению показателей в отдельных группах отклонялись от нормального, то для оценки статистической значимости эффекта привлекали критерий Манна-Уитни. В качестве критического значения α традиционно использовали 0,05. Также оценивали «биологическую значимость» наблюдаемых изменений – «размер эффекта». Для этого рассчитывали значение и 95% доверительный интервал d-Коэна, поскольку среди всех альтернативных методов он имеет наиболее очевидный и легко трактуемый биологический смысл – эффект, выраженный в единицах биологической вариабельности:

$$d = \frac{M_1 - M_2}{(\sigma_1 + \sigma_2)/2}$$

$$\sigma[d] = \sqrt{\frac{N_E + N_C}{N_E \times N_C} + \frac{d^2}{2(N_E + N_C)}}$$

$$95\% \text{ Доверительный интервал} = d \pm 1,96\sigma_d$$

На четвертом этапе оценивали индуцированный патоморфоз дефицита магния при использовании коррекции разных солей магния. Анализ статистической значимости различий между группами проводили по Краскелу-Уоллесу с последующими множественными сравнениями по Бонферрони-Данну [160]. При выборе данного варианта множественных сравнений учитывали, наибольшую консервативность метода по сравнению с возможными альтернативными процедурами – (Dwass-Steel-Critchlow-Fligner и Conover-Inman), а также тот факт, что именно этот подход реализован в программе STATISTICA [165].

Данные по тексту представляли в виде графиков типа «ящик-усы», где отражали медиану, интерквартильный интервал и 5% и 95% перцентили. Результаты, полученные при анализе групп животных, представляли в виде графика.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Структурно-функциональные изменения в матке в условиях алиментарного дефицита магния

При исследовании эстрального цикла животных находившихся на безмагниевой диете (группа 1) отмечалось достоверное увеличение фазы диэструса на 66,84% (при $p < 0,05$), при этом наблюдалось достоверное укорочение фазы эструса на 30,50% (при $p < 0,05$). Изменения длительности средних значений фаз проэструса и метаэструса были недостоверны, хотя и имели выраженные колебания от исходных значений, отмечалось укорочение проэструса на 24,64% (при $p > 0,05$) и удлинение метаэструса на 49,23% (при $p > 0,05$). Данные изменения характеризуют дисбаланс половых гормонов за счет некоторого увеличения уровня ЛГ и ФСГ на фоне выраженного снижения продукции прогестерона (табл. 3).

Таблица 3

Влияние диеты без солей магния на эстральный цикл крыс ($M \pm m$)

Группа	Стадии эстрального цикла (сутки)			
	Диэструс	Проэструс	Эструс	Метаэструс
Интактные животные (группа 1)	1,90±0,50	0,80±0,14	2,10±0,23	0,30±0,09
Дефицит магния (группа 2)	3,16±0,31*	0,61±0,07	1,45±0,18*	0,44±0,16

* - $p < 0,05$ по сравнению с группой 1 (интактные животные)

При патологоанатомическом исследовании матки экспериментальных животных, находившихся на безмагниевой диете, было установлено, что патоморфологические изменения в эндометрии отмечались во все фазы эстрального цикла, но были наиболее представлены в фазе эструса. Так, однослойный столбчатый эпителий характеризовался базальным расположением ядер овальной формы, неравномерным распределением хроматина и наличием одного ядрышка в большинстве случаев, однако, по

сравнению с группой интактных животных, отмечались ядра с конденсацией хроматина, клетки с явлениями кариорексиса и апоптозные тела (рис. 2).

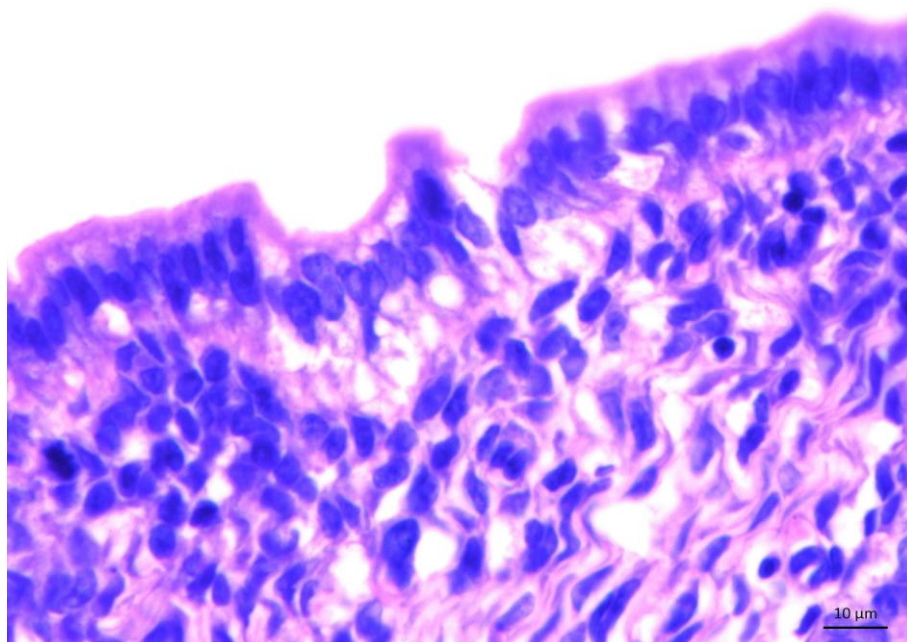


Рисунок 2. Участки субнуклеарной вакуолизации цитоплазмы столбчатого эпителия, эндометрий крыс, фаза эструса. Группа 2 (дефицит магния). Окраска гематоксилином и эозином. Об. x40.

Цитоплазма клеток однослойного столбчатого эпителия отличалась незначительной зернистостью за счет равномерного распределения белковых гранул, дистрофические изменения в виде участков массивной вакуолизации клеток со смещением ядер к центру и их более светлым прокрашиванием. Подлежащая стома эндометрия была несколько уплотнена с незначительным количеством и неравномерным расположением маточных желез. При проведении PAS-реакции отмечалось уменьшение количества PAS-позитивных гранул, которые располагались в суб- и супрануклеарных отделах цитоплазмы однослойного столбчатого эпителия (рис. 3). В фазу эструса в большинстве маточных желез был пустой, тем не менее, некоторые из них были заполнены однородным светлым секретом, который слабо прокрашивался эозином, в цитоплазме экзокриноцитов маточных желез отмечались вакуоли, в ядрах отмечалась конденсация хроматина, явления

кариопикноза; отмечалось практически полное отсутствие PAS-положительного материала в цитоплазме экзокриноцитов эндометриальных желёз (рис.4, 5).

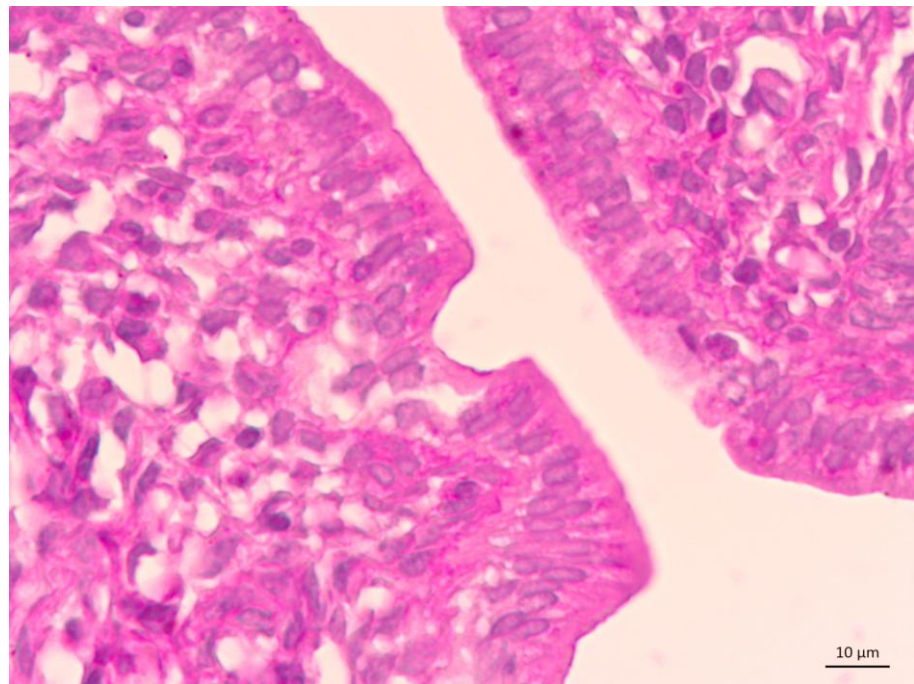


Рисунок 3. Наличие PAS-положительных гранул и перинуклеарная вакуолизация цитоплазмы однослойного столбчатого эпителия эндометрия крыс, фаза эструса. Группа 2 (дефицит магния). PAS-реакция в модификации Mc Manus с амилазным контролем. Об. x40.

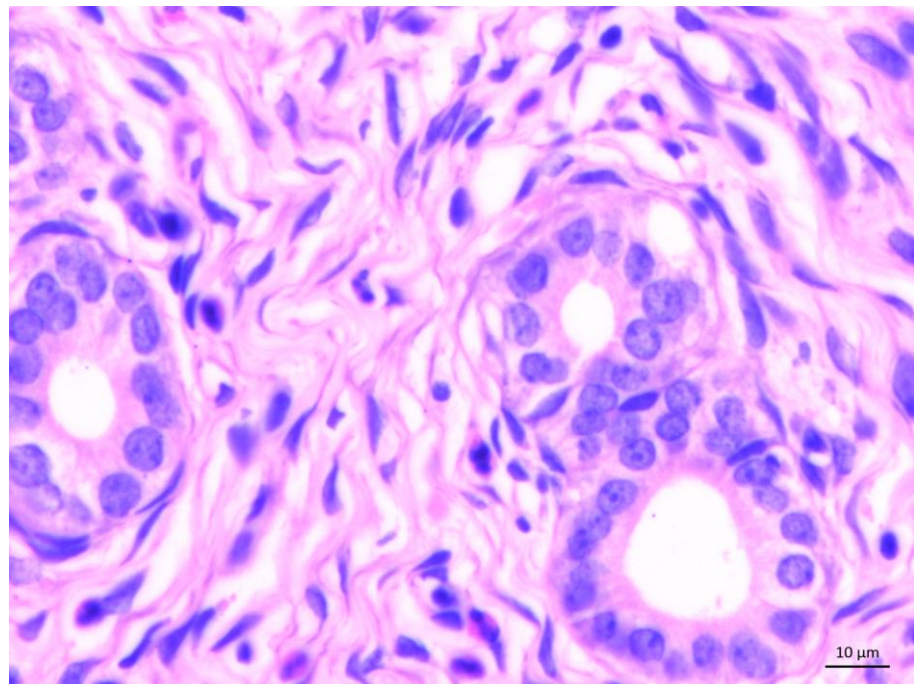


Рисунок 4. Фиброзированная строма эндометрия, участки дезорганизации волокон, отёк стромы, единичные железы, фаза эструса. Группа 2 (дефицит магния). Окраска гематоксилином и эозином. Об. x40.

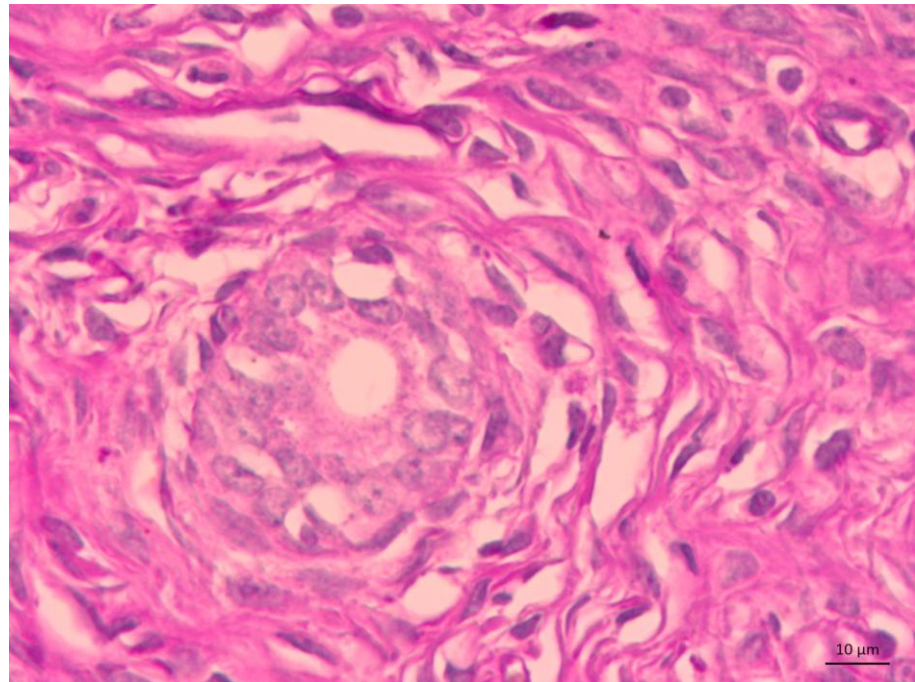


Рисунок 5. Отсутствие PAS-позитивных гранул и перинуклеарная вакуолизация цитоплазмы экзокриноцитах маточных желез эндометрия, фаза эструса. Группа 2 (дефицит магния). PAS-реакция в модификации Mc Manus с амилазным контролем Об. x40.

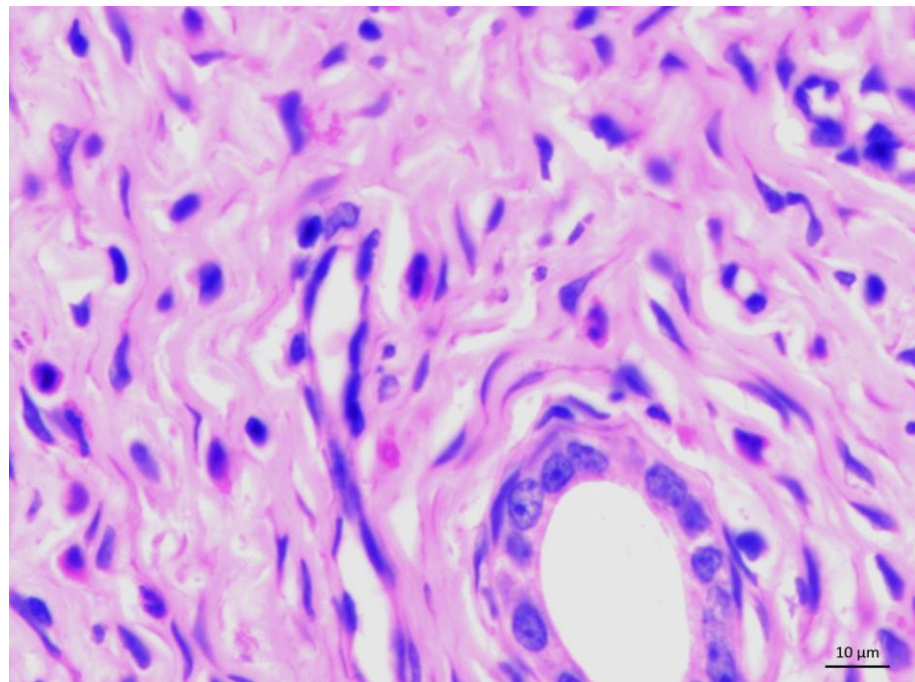


Рисунок 6. Атрофические изменения эндометрия, снижение высоты экзокриноцитов желёз, фиброз стромы эндометрия, фаза эструса. Группа 2 (дефицит магния). Окраска гематоксилином и эозином. Об. x40.

Со стороны микроциркуляторного русла эндометрия наблюдалось частичное запустевание сосудов, единичные сосуды были обычного кровенаполнения (рис. 6).

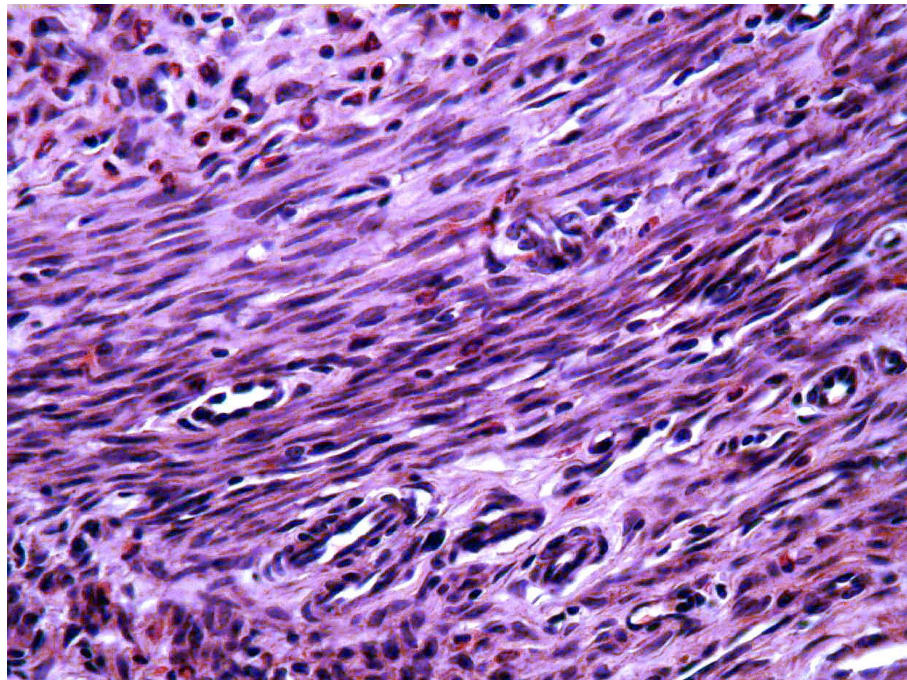


Рисунок 7. Слабовыраженный отек стромы миометрия, наличие эозинофильных лейкоцитов, фаза эструса. Группа 2 (дефицит магния). Окраска гематоксилином и эозином, x200.

Миометрий на протяжении всех фаз эстрального цикла, характеризовался наличием дистрофических изменений миоцитов с вакуолизацией цитоплазмы, признаками атрофии – уменьшением размеров клеток, отеком межмышечного пространства и полнокровием сосудов микроциркуляторного русла (эндотелиоциты с эозинофильной зернистостью). Ядра миоцитов были с четко определяемыми ядрышками (преимущественно пара, единичные клетки с тремя ядрышками), отмечались единичные спиралевидные ядра, что можно трактовать как признаки спазмирования миоцитов. В строме по сравнению с контрольной группой отмечалось снижение числа эозинофилов в 10,7 раз ($p < 0,05$) с наличием единичных лимфоцитов. Периметрий был сохранен (рис. 7).

При исследовании сосудов миометрия было установлено, что при развитии алиментарного дефицита магния отмечался выраженный

периваскулярный отек с участками дезорганизации соединительной ткани и выраженным отеком сосудистой стенки. Мышечная стенка сосудов характеризовалась неравномерным цитоплазматическим прокрашиванием и фокусами перинуклеарного просветления цитоплазмы миоцитов.

Коллагеновые волокна соединительной ткани стенки сосудов рыхло расположены, что свидетельствовало об увеличении их количества, дезорганизации и отеке (рис 8, 9).

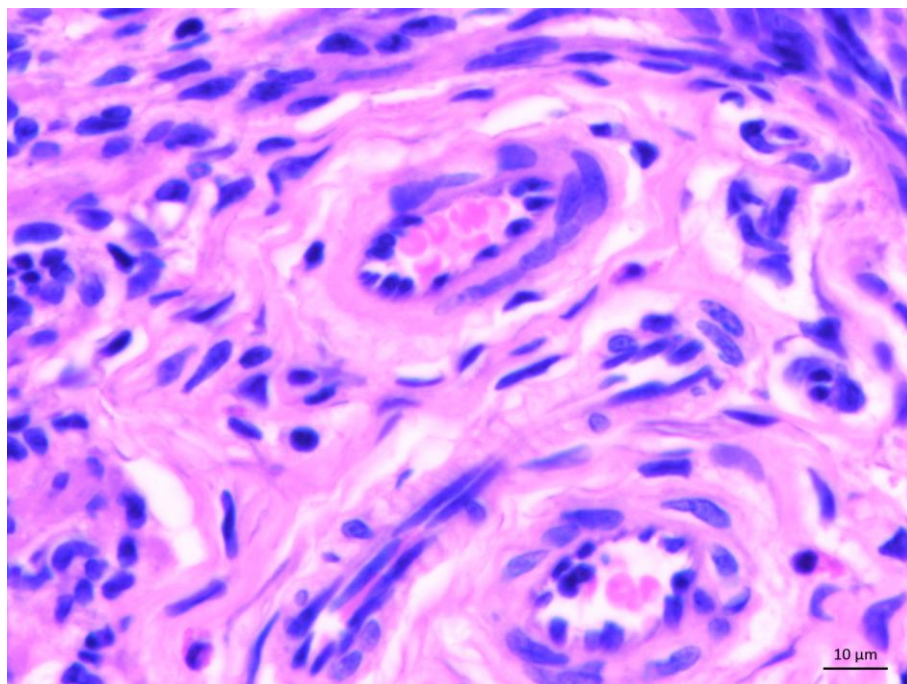


Рисунок 8. Отёк периваскулярных пространств интамуральных сосудов миометрия, участки дезорганизации волокон, фаза эструса. Группа 2 (дефицит магния). Окраска гематоксилином и эозином. Об. x40.

При морфометрическом исследовании матки крыс в условиях алиментарного дефицита магния было установлено, что среднее значение высоты однослойного столбчатого эпителия достоверно снижалось по сравнению с группой контроля (интактные животные) на 36,17 % ($p < 0,05$) параллельно с увеличением ОД его ядер на 9,09 % ($p < 0,05$) (табл.4).

Наряду с этим, при оценке эндометриальных желез было установлено, что ОД желез на поле зрения достоверно уменьшалась на 23,0 % ($p < 0,05$), при алиментарной недостаточности магния по сравнению с контрольной группой. Наряду с уменьшением высоты однослойного столбчатого эпителия и увеличением ОД ядер, высота экзокриноцитов желез достоверно

уменьшалась на 54,61 % ($p < 0,05$), хотя ОД ядер имела тенденцию к незначительному увеличению на 1,97 % ($p > 0,05$), но не имела достоверных отличий, что свидетельствует о нарушении ядерно-цитоплазматического соотношения за счет уменьшения ОД цитоплазмы экзокриноцитов желез.

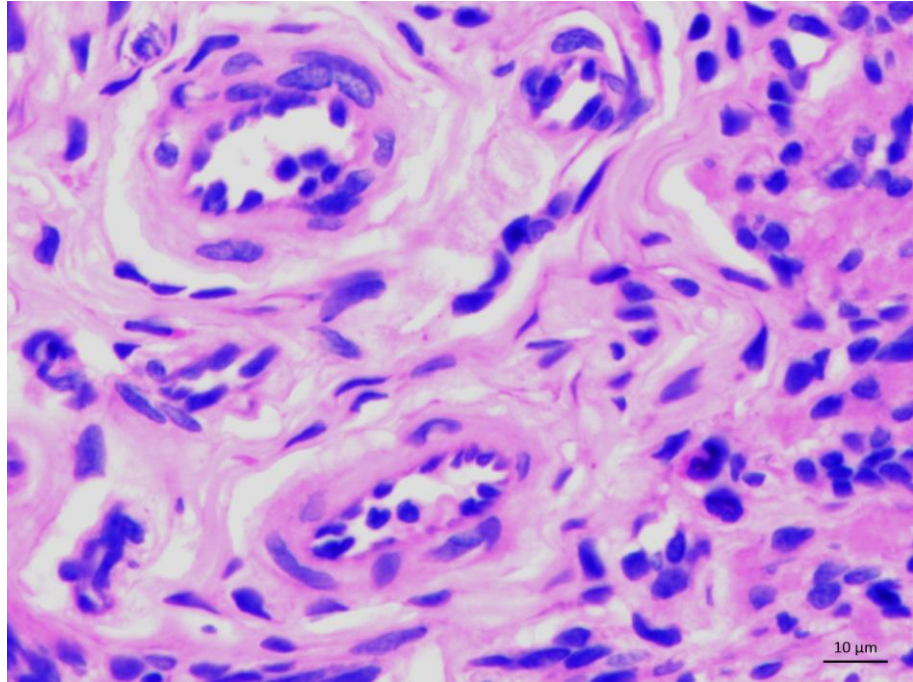


Рисунок 9. Участки дезорганизации волокон, отёк периваскулярных пространств и признаки спазма интамуральных артерий миометрия, фаза эструса. Группа 2 (дефицит магния). Окраска гематоксилином и эозином. Об. х40.

Таблица 4

Морфометрические показатели матки крыс при алиментарном дефиците магния ($M \pm m$)

Морфометрические показатели	Группа 1 (среднее значение)	Группа 2 (среднее значение)
Высота однослойного столбчатого эпителия, мкм	35,35±1,11	22,57±0,58*
ОД ядер однослойного столбчатого эпителия, %	30,11±4,7	39,20±2,83*
ОД желез эндометрия, %	46,0±1,8	23,0±0,1*
Высота экзокриноцитов желёз, мкм	36,49±0,48	16,56±0,17*
ОД ядер экзокриноцитов желёз, %	37,45±1,67	39,42±2,75
Толщина эндометрия, мкм	915,81±22,90	408,11±9,76*
Толщина миометрия, мкм	561,75±7,93	169,96±4,27*
Отношение толщины эндометрия к миометрию, число	2,34±0,11	2,43±0,04
Толщина стенки сосудов миометрия, мкм	36,03±0,58	33,78±0,96

* - $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля

Обращает на себя внимание и резкое изменение толщины матки экспериментальных животных за счет равнозначного уменьшения эндометрия на 55,44% и миометрия на 69,75% ($p < 0,05$), о чем свидетельствуют незначительные различия коэффициента эндометрий/миометрий составлявшего в группе интактных животных $2,34 \pm 0,11$ ($p > 0,05$) и $2,43 \pm 0,04$ ($p > 0,05$) в группе животных с алиментарным дефицитом магния. Хотя в несколько большей степени снижалась толщина эндометрия, что, по-видимому, обусловлено особенностями его гистологического строения и большей метаболической активностью.

При морфометрическом исследовании сосудов миометрия было установлено, что во всех случаях наблюдалось некоторое уменьшение толщины стенки сосуда, что, вероятно, обусловлено нарушением транспорта ионов магния вследствие его алиментарной недостаточности и с возникающими разнонаправленными изменениями в волоконном и мышечном компонентах сосудистой стенки. При магниидефиците среднее значение толщины стенки сосудов миометрия уменьшилось на 6,26% ($p > 0,05$), что, несомненно, отражалось на микроциркуляции и кровоснабжении миометрия и эндометрия во всех фазах эстрального цикла, приводило к активации десмопластических процессов (рис 10).

При исследовании распространённости коллагеновых волокон в миометрии животных с алиментарным дефицитом магния отмечалось выраженное нарастание количества и плотности волоконного компонента в периваскулярных областях спиральных артерий миометрия (рис 11, 12).

Морфометрическое исследование подтвердило выраженное увеличение относительной площади коллагеновых волокон в периваскулярных областях спиральных артерий миометрия у животных с алиментарным дефицитом магния на 13,57% ($p < 0,05$) с 6,98 % животных интактной группы до 20,55% у животных с алиментарным дефицитом магния. Таким образом подтверждается нарастание десмопластических процессов в

периваскулярных областях спиральных артерий миометрия при алиментарном дефиците магния.

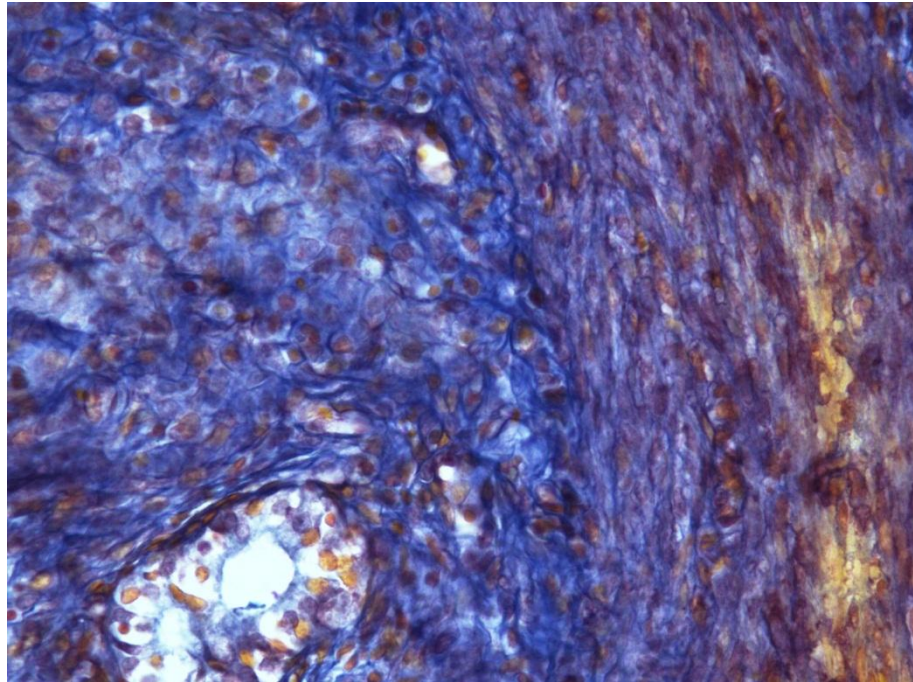


Рисунок 10. Выраженный фиброз стромы эндометрия преобладающий в базальном подслое животных с алиментарным дефицитом магния, фаза диэструса. Окраска по Массону, x400.

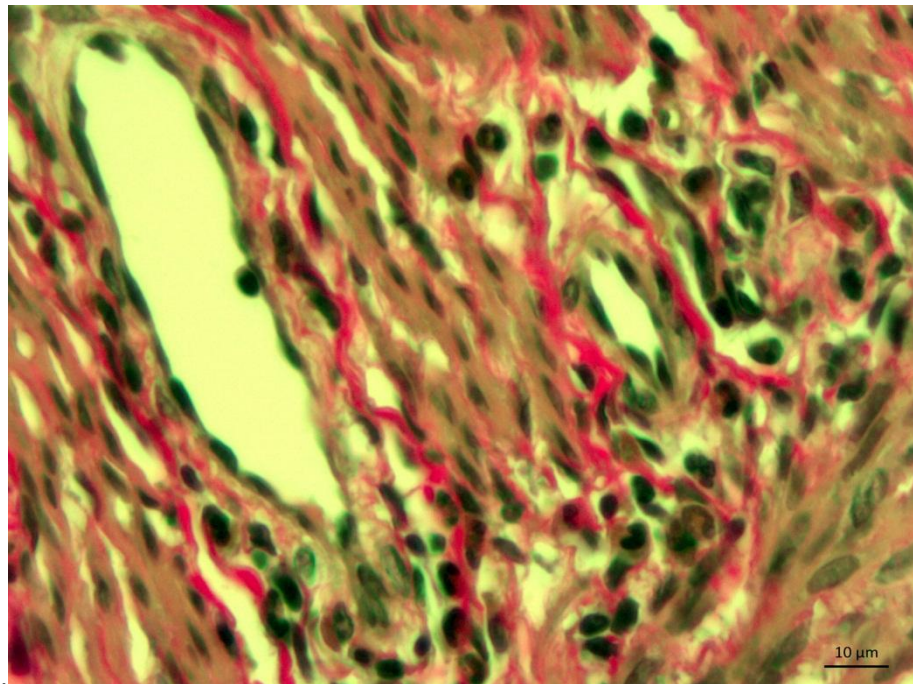


Рисунок 11. Коллагеновые волокна в периваскулярных областях спиральных артерий миометрия, фаза эструса. Группа 1(интактные животные). Окраска по Ван-Гизону. Об. x40.

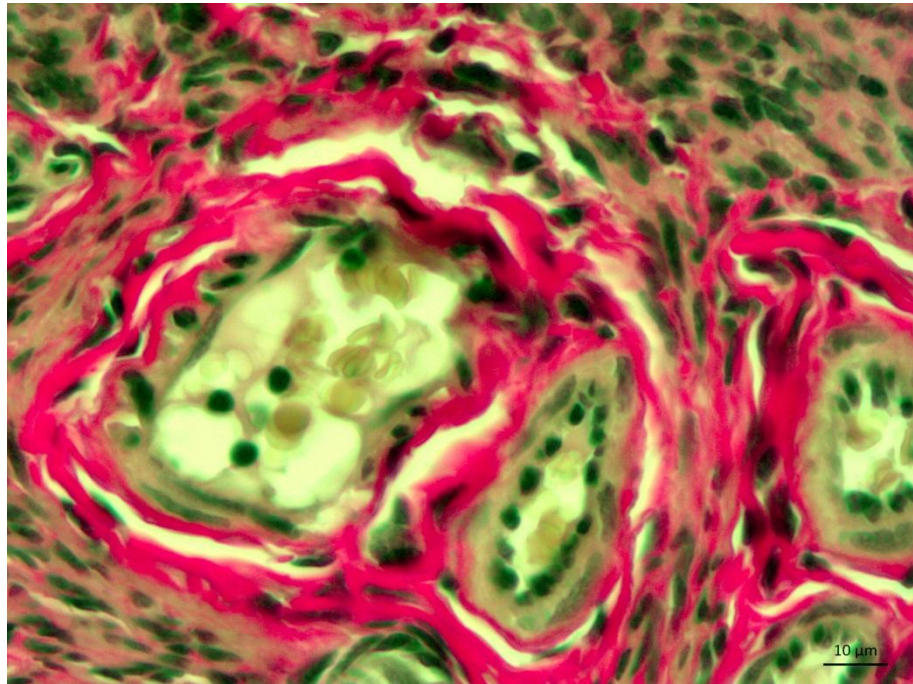


Рисунок 12. Коллагенизация и фибрирование периваскулярных областей спиральных артерий миометрия, фаза эструса. Группа 2 (дефицит магния). Окраска по Ван-Гизону. Об. x40.

Нарастание десмопластических процессов коллагенизации и фибрирования межклеточного матрикса миометрия у животных с алиментарным дефицитом магния были менее выражены, чем в периваскулярных областях спиральных артерий миометрия (рис. 13, 14). Увеличение количества коллагеновых волокон межклеточных пространств миометрия подтверждается нарастанием их относительной площади на 2,42% ($p>0,05$) с 4,44% у животных интактной группы до 6,86% у животных с алиментарным дефицитом магния.

В строме эндометрия животных с алиментарным дефицитом магния, активация десмопластических процессов, также характеризовалась увеличением количества и плотности волоконного компонента (рис. 15, 16).

При морфометрическом исследовании волоконного компонента эндометрия животных с недостаточностью магния отмечалось выраженное увеличение относительной площади коллагеновых волокон на 21,88% ($p<0,05$), с 4,51% относительной площади коллагеновых волокон у интактных животных, до 26,39% у животных с алиментарной

недостаточностью магния, что также подтверждает активацию десмопластических процессов и в строме эндометрия.

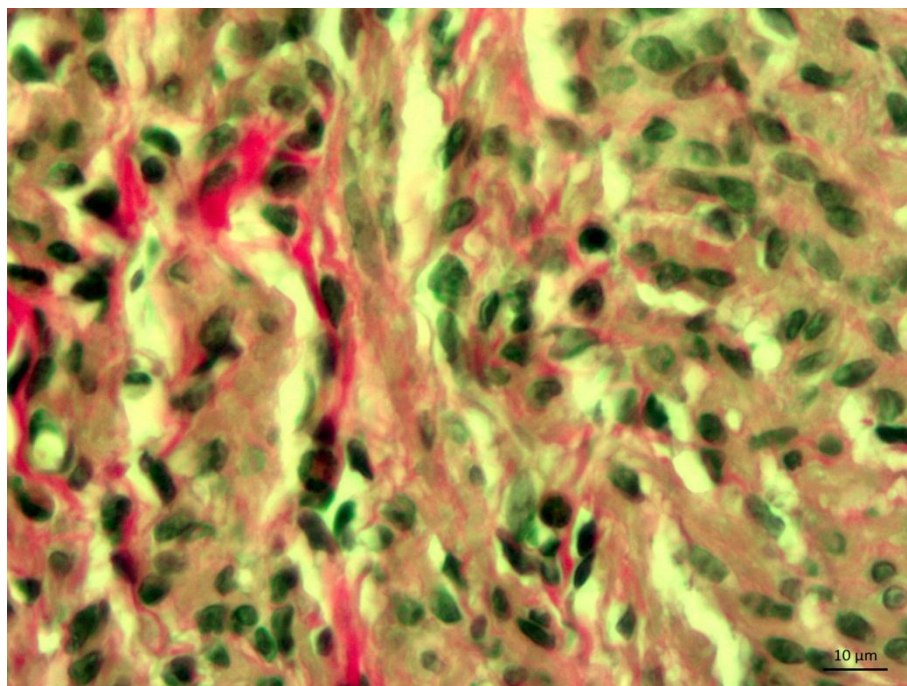


Рисунок 13. Коллагеновые волокна межклеточных пространств миометрия контрольных животных. Окраска по Ван-Гизону. Об. х40.

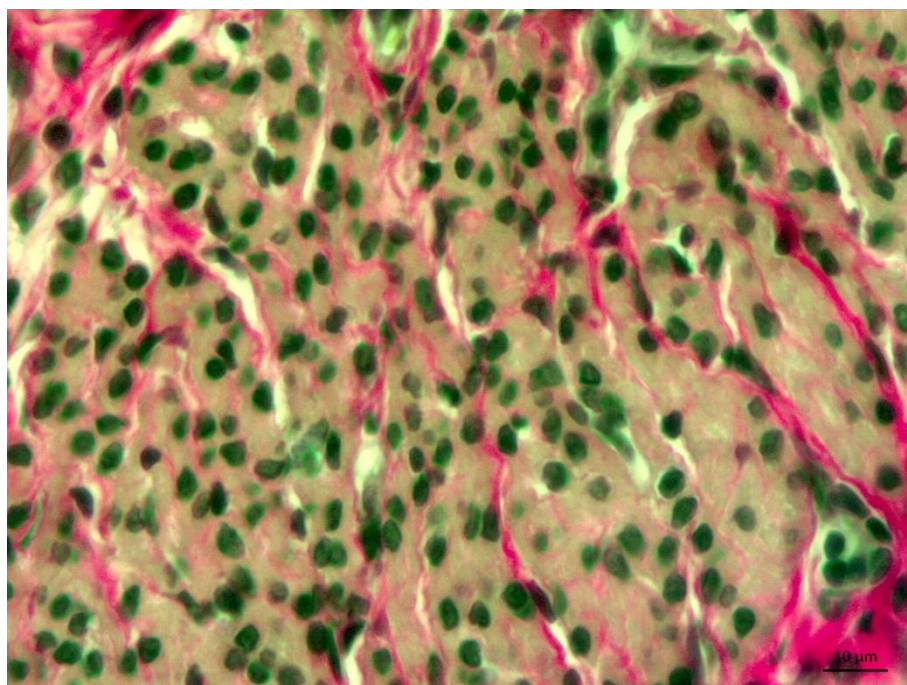


Рисунок 14. Коллагенизация и фибрирование межклеточных пространств миометрия, фаза эструса. Группа 2 (дефицит магния). Окраска по Ван-Гизону. Об. х40.

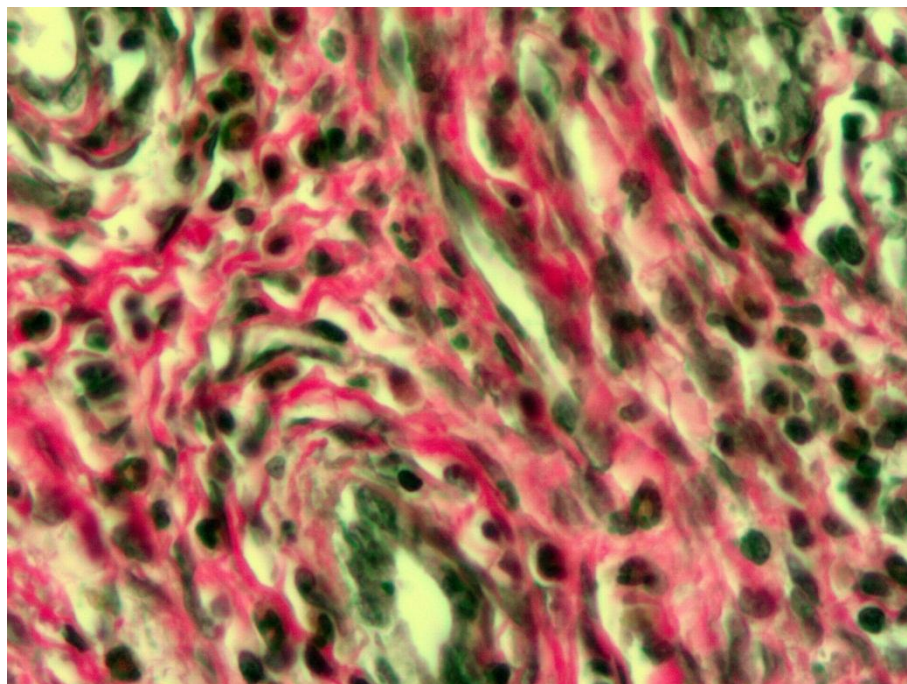


Рисунок 15. Коллагеновые волокна стромы эндометрия контрольных животных, фаза эструса. Окраска по Ван-Гизону. Об. х40.

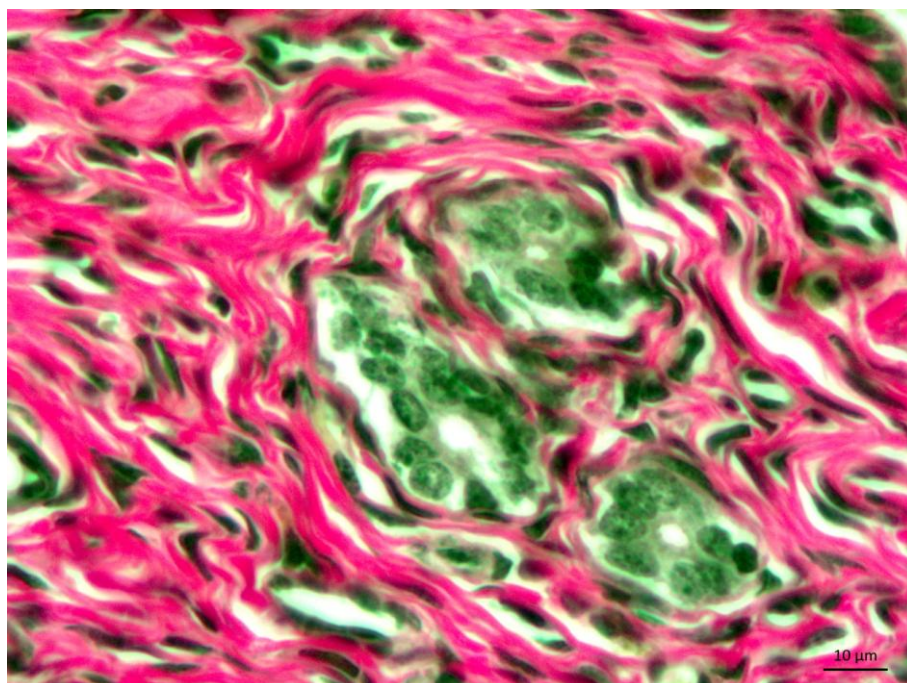


Рисунок 16. Коллагенизация и фибрирование стромы эндометрия животных, фаза эструса. Группа 2 (дефицит магния). Окраска по Ван-Гизону. Об. х40.

При дефиците магния выявленное диффузное увеличение соединительной ткани, в тч коллагена является проявлением атрофических процессов, возникающих после метаболического повреждения ткани матки, приводя к снижению толщины эндометрия и миометрия.

3.2. Структурно-функциональные изменения в яичниках при морфогенезе алиментарного дефицита магния

При исследовании яичников было выявлено, что наиболее выраженные изменения в корковом веществе наблюдались в фазу эструса. Следует отметить, что во вторичных фолликулах выявлялись сохранные овоциты, в цитоплазме которых отмечались признаки отёка. В отдельных случаях наблюдались атретические фолликулы. В корковом веществе отмечалось большое количество желтых тел различного размера. Патоморфологические изменения лютеоцитов характеризовались наличием вакуолизации центрально расположенных лютеоцитов, степень которой варьировала от слабой до выраженной по сравнению с контрольной группой. Цитоплазма лютеоцитов отличалась более выраженной зернистостью по сравнению с контрольной группой. В некоторых жёлтых телах размеры текалютеоцитов были уменьшены по сравнению с животными контрольной группы, выявлялись дистрофически изменённые лютеоциты с более эозинофильной цитоплазмой. Увеличение количества апоптотных телец отмечалось как в лютеоцитах, в фолликулярном (рис. 17, 18).

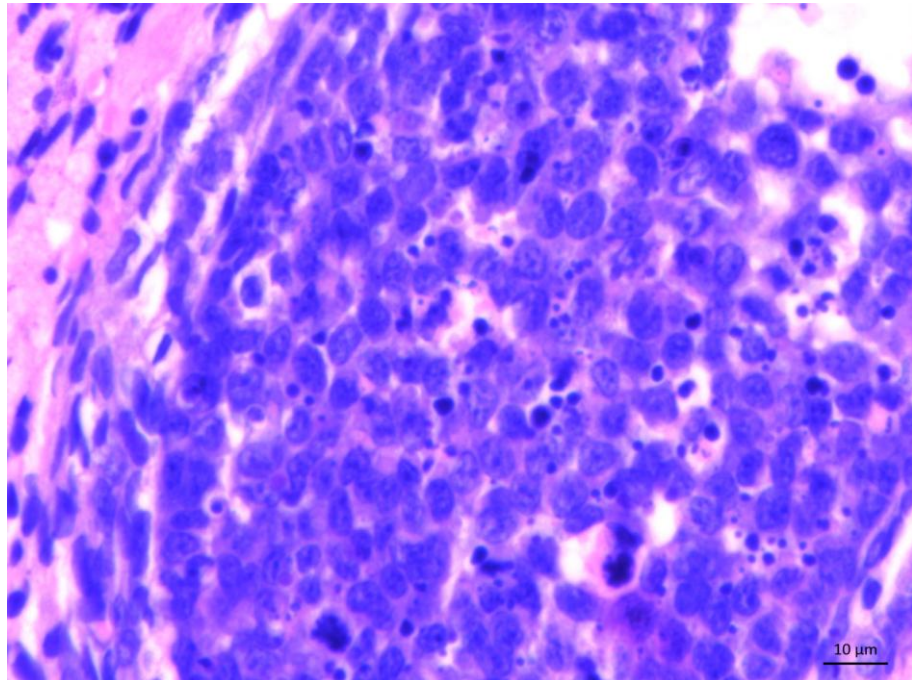


Рисунок 17. Наличие апоптотно-изменённых клеток фолликулярного эпителия яичников крыс, фаза эструса. Группа 2 (дефицит магния). Окраска гематоксилином и эозином. Об. x40.

В желтых телах наблюдалась более выраженная васкуляризация со слабовыраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией стенок сосудов. При этом, в результате сетчатого фиброза часть желтых тел выглядела сегментированными, разделёнными прослойками соединительной ткани. Наблюдалось неравномерное кровенаполнение сосудов яичника. Так, в корковом веществе было выраженное полнокровие, а в мозговом веществе отмечался выраженный периваскулярный отек. В мозговом веществе отмечалось достаточно выраженное полнокровие кровеносных сосудов, особенно вен.

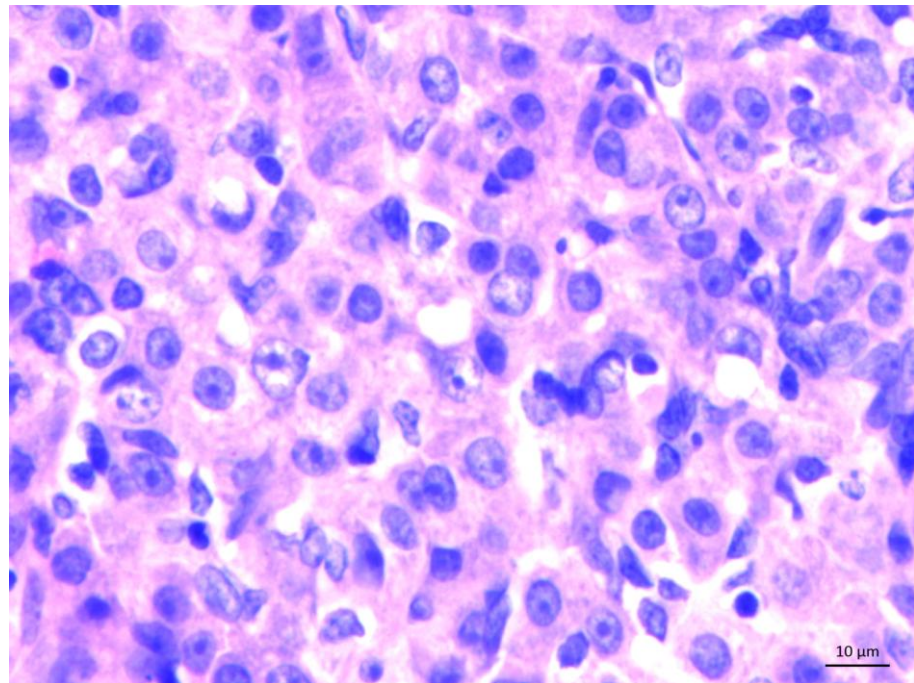


Рисунок 18. Вакуолизация лютеоцитов желтого тела, фаза эструса. Группа 2 (дефицит магния). Окраска гематоксилином и эозином. Об. x40.

В стенках артерий и вен мозгового вещества в единичных случаях отмечалась слабовыраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация со значительным количеством эозинофильных лейкоцитов. Ядра эндотелиоцитов артерий иногда располагались перпендикулярно базальной мембране, что является одним из признаков спазма (рис 19, 20).

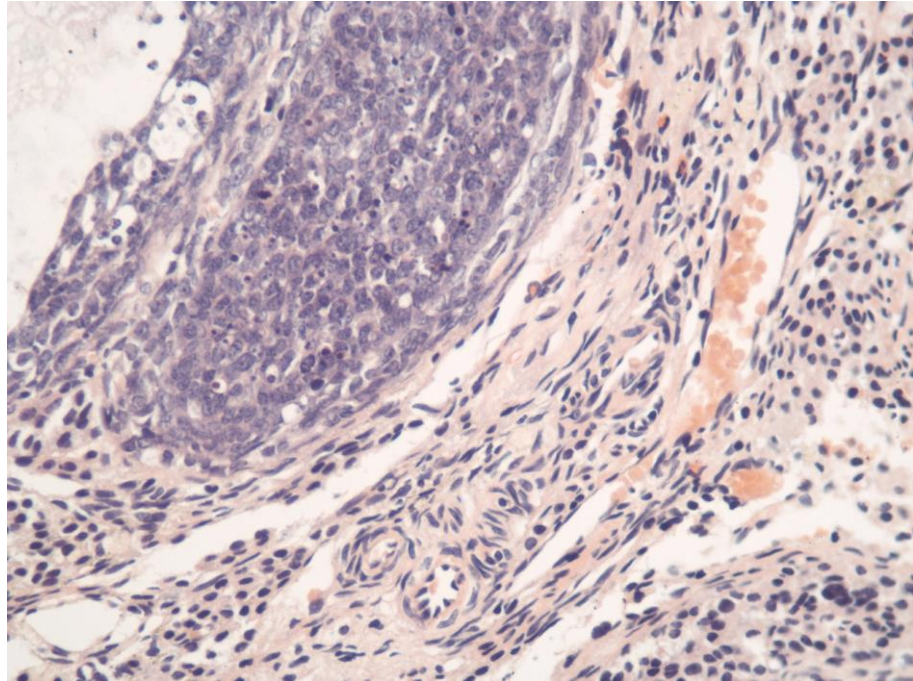


Рисунок 19. Неравномерное кровенаполнение сосудов, апоптозные тельца в фолликулярном эпителии и признаки спазма сосудов яичников крыс, фаза эструса. Группа 2 (дефицит магния). Окраска гематоксилином и эозином, x200.

При морфометрическом исследовании яичников в фазе эструса было выявлено, что в корковом веществе преобладали желтые тела, площадь которых незначительно снижалась при развитии алиментарного дефицита магния.

При исследовании клеточного состава желтых тел было установлено, что лютеоциты были достоверно меньших размеров, по сравнению с таковыми контрольной группы их площадь снижалась на 19,81% ($p < 0,05$) (табл. 5). Кроме этого, площадь ядер лютеоцитов варьировала за счет наличия апоптотически измененных лютеоцитов и достоверно не отличалась по сравнению с показателями контрольной группы. Периферическая часть желтых тел, представленная текалютеоцитами, подвергалась дистрофическим изменениям, в результате чего площадь клеток значительно снижалась при развитии дефицита магния по сравнению с показателями контрольной группы.

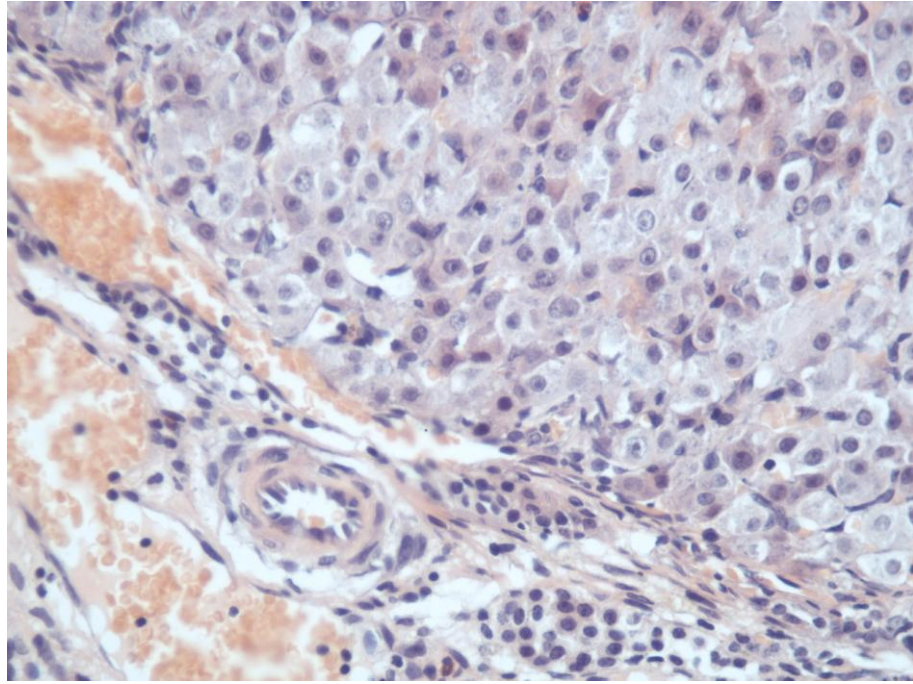


Рисунок 20. Периваскулярный отек, неравномерное полнокровие, вакуолизация лютеоцитов желтого, фаза эструса. Группа 2 (дефицит магния). Окраска гематоксилином и эозином, х400.

Таблица 5

Морфометрические показатели яичников крыс при моделировании алиментарного дефицита магния ($M \pm m$)

Морфометрические показатели	Группа 1	Группа 2
Толщина стенки сосудов, мкм	21,25±0,85	21,51± 0,38
Площадь желтых тел, мкм ²	223192,4±193,1	222626,02 ± 104211,61
Площадь лютеоцитов, мкм ²	446,95±14,35	358,4±8,5*
Площадь ядер лютеоцитов, мкм ²	128±3,8	132,72±1,77

* - $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля

При определении фолликулов на различных стадиях развития было установлено, что преобладали примордиальные и вторичные фолликулы. В то время как третичные в некоторых случаях отсутствовали, а в среднем варьировали от 1 до 2 на каждом из срезов. Следует отметить, что атретические фолликулы в большинстве случаев отсутствовали.

При морфометрическом исследовании сосудов яичников наблюдалось некоторое увеличение толщины сосудистой стенки, что обусловлено

увеличением доли соединительнотканного компонента за счет фиброза, обусловленного, по-видимому, недостаточностью магнийзависимых метаболических реакций в паренхиме органа и мышечном компоненте сосудистой стенки. Среднее значение толщины стенок сосудов яичников при магниидефиците увеличилось на 1,22% ($p>0,05$), что могло отражаться на кровоснабжении и функционировании паренхимы органа на протяжении всех фаз эстрального цикла и вести к активации десмопластических процессов.

Десмопластические процессы в строме яичников животных с алиментарным дефицитом магния характеризовались коллагенизацией и фиброзированием преимущественно периваскулярных областей, что при морфометрическом исследовании подтверждалось увеличением относительной площади коллагеновых волокон в периваскулярных пространствах на 12,86% ($p<0,05$) с 2,15% у интактных животных до 15,01% у животных с недостаточностью магния (рис. 21, 22).

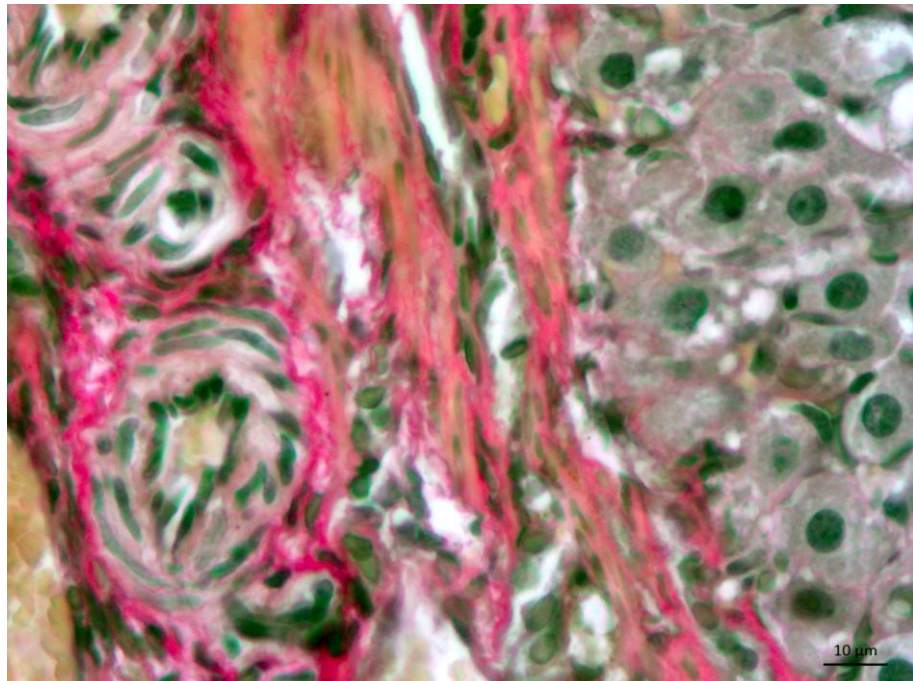


Рисунок 21. Коллагеновые волокна в периваскулярных пространствах и сосудах яичников животных группы интактных животных, фаза эструса. Окраска по Ван-Гизону. Об. x40.

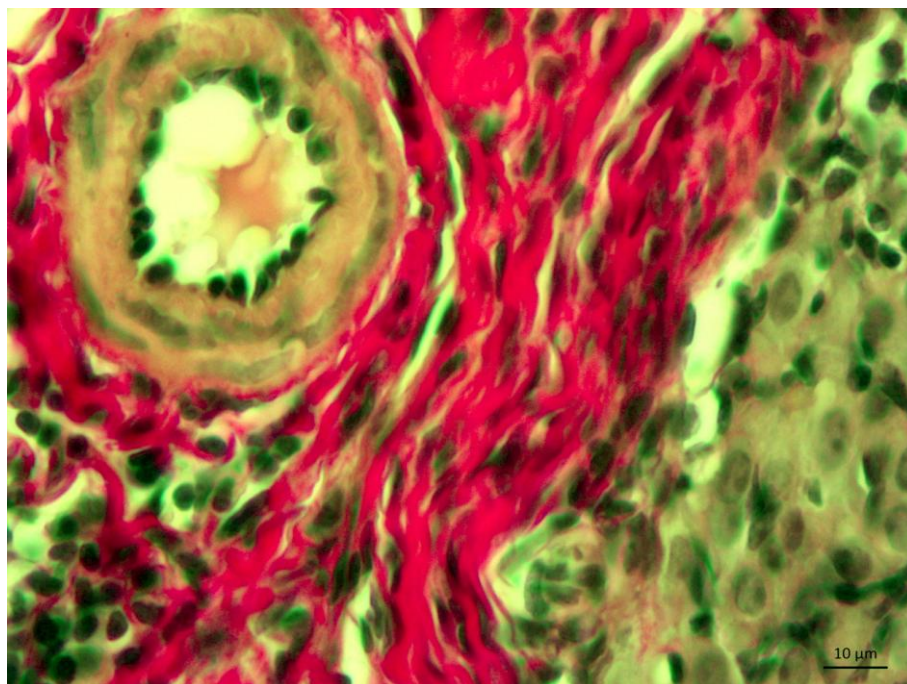


Рисунок 22. Коллагенизация и фибрирование периваскулярных областей яичников животных, фаза эструса. Группа 2 (дефицит магния). Окраска по Ван-Гизону. Об. х40.

Алиментарный дефицит магния в ткани яичников, как и в ткани матки, характеризуется увеличением волоконного компонента соединительной ткани, что подтверждает развитие атрофических процессов в ткани яичника возникающих после длительного повреждения ткани, стимулируя развитие десмопластических процессов.

3.3. Морфофункциональные изменения в матке и яичниках при индуцированном различными солями магния патоморфозе алиментарного дефицита магния

Морфофункциональные изменения в матке и яичниках при индуцированном сульфатом магния патоморфозе алиментарного дефицита магния

При индуцированном сульфатом магния (группа 3) патоморфозе алиментарного дефицита магния у животных отмечалось достоверное укорочение фазы диэструса на 68,42% (при $p < 0,05$) относительно группы интактных животных и на 81,07% (при $p < 0,05$) относительно группы контроля, и в фазе проэструса укорочение на 57,14% ($p < 0,05$) относительно группы контроля и на 43,13% ($p < 0,05$) относительно группы алиментарного дефицита. При этом наблюдалось достоверное нарастание фазы эструса на 55,00% (при $p < 0,05$) относительно группы интактных животных, а относительно группы животных на 123,02% (при $p < 0,05$). Изменения длительности фазы метаэструса были недостоверны относительно данных животных с гипомagneзиемией, хотя и достоверно превышали исходные значения группы интактных животных 53,58 % (при $p < 0,05$). Данные изменения характеризуют сохраняющийся дисбаланс половых гормонов при повышении продукции прогестерона (табл. 6).

При коррекции магнидефицитного состояния сульфатом магния, было установлено, что патоморфологические изменения матки крыс были менее выраженными по сравнению с группой животных, находившихся на безмагниевой диете. Так, дистрофические изменения однослойного столбчатого эпителия уменьшались, цитоплазма клеток была однородного вида без патологических включений, ядра располагались базально с наличием одного или нескольких ядрышек. Подлежащая эндометриальная строма была равномерной плотности с незначительным перигландулярным отеком и единичными лимфоцитами (рис. 22, 23).

Влияние коррекции сульфатом магния на эстральный цикл крыс при алиментарном дефиците магния ($M \pm m$)

Группа	Стадии эстрального цикла (сутки)			
	Диэструс	Проэструс	Эструс	Метаэструс
Интактные животные (группа 1)	1,90±0,50	0,80±0,14	2,10±0,23	0,30±0,09
Дефицит магния (группа 2)	3,16±0,31*	0,61±0,07	1,45±0,18*	0,44±0,16
Сульфат магния (группа 3)	0,60±0,24*#	0,34±0,03*#	3,26±0,32*#	0,46±0,02*

* - $p < 0,05$ по отношению к группе 1 (интактные животные)

- $p < 0,05$ по отношению к группе 2 (животные с алиментарным дефицитом магния)

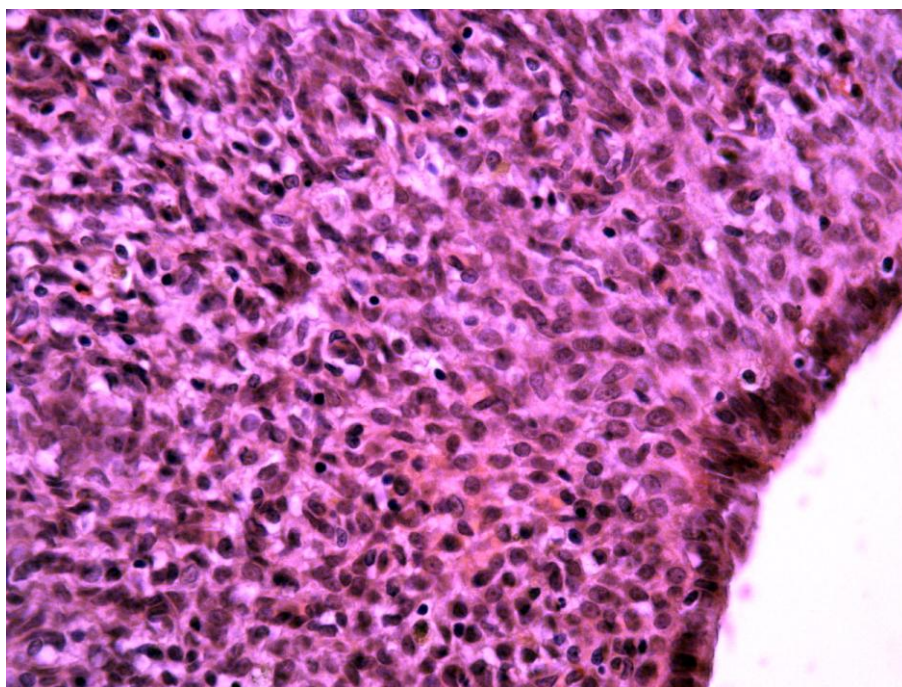


Рисунок 22. Уплотнённая строма эндометрия, отсутствие эндометриальных желёз, фаза эструса. Группа 3 (индуцированный сульфатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Маточные железы, преимущественно располагались группами с наличием экзокриноцитов призматической формы, базально расположенными нормохромными округлыми ядрами и единичными ядрышками. Просвет отдельных желёз был заполнен слабо прокрашенным гомогенным секретом (рис. 24, 25).

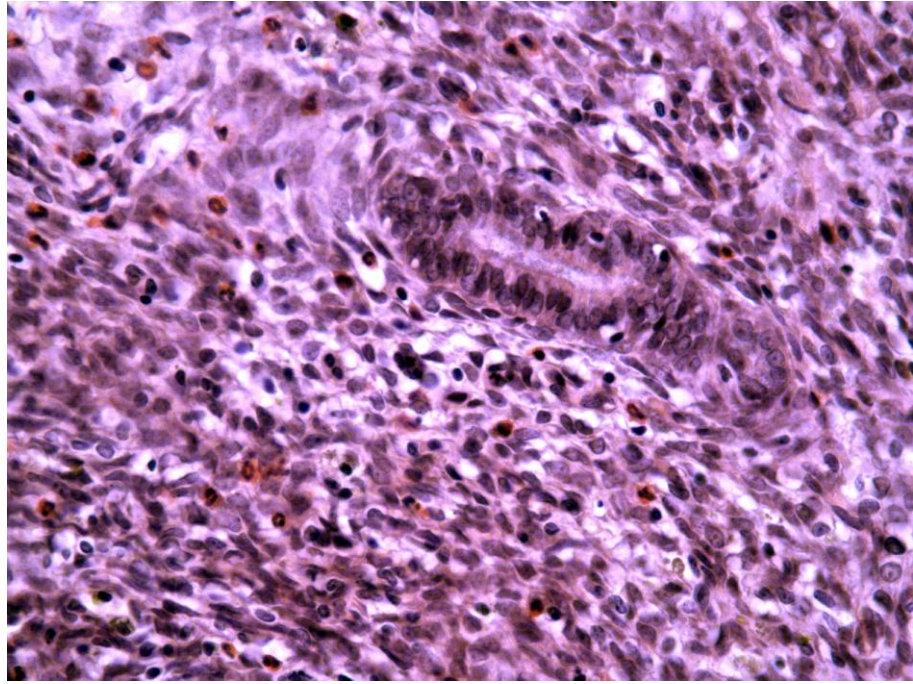


Рисунок 23. Строма эндометрия неравномерной плотности с единичной эндометриальной железой, единичные субнуклеарные вакуоли, фаза эструса. Группа 3 (индуцированный сульфатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, х400.

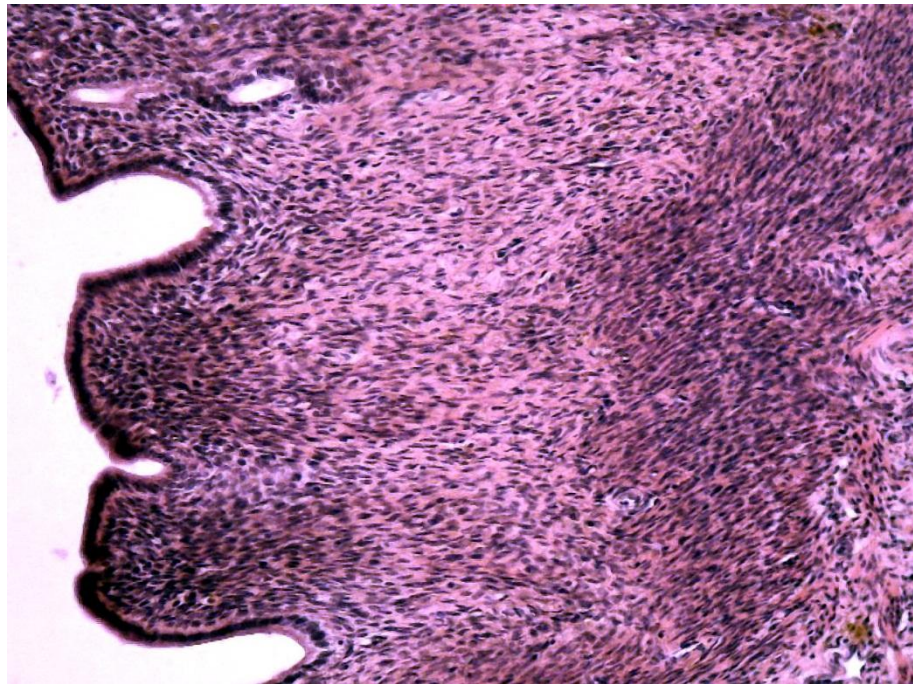


Рисунок 24. Единичные эндометриальные железы, безжелезистые участки уплотнённой стромы эндометрия, фаза эструса. Группа 3 (индуцированный сульфатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, х100.

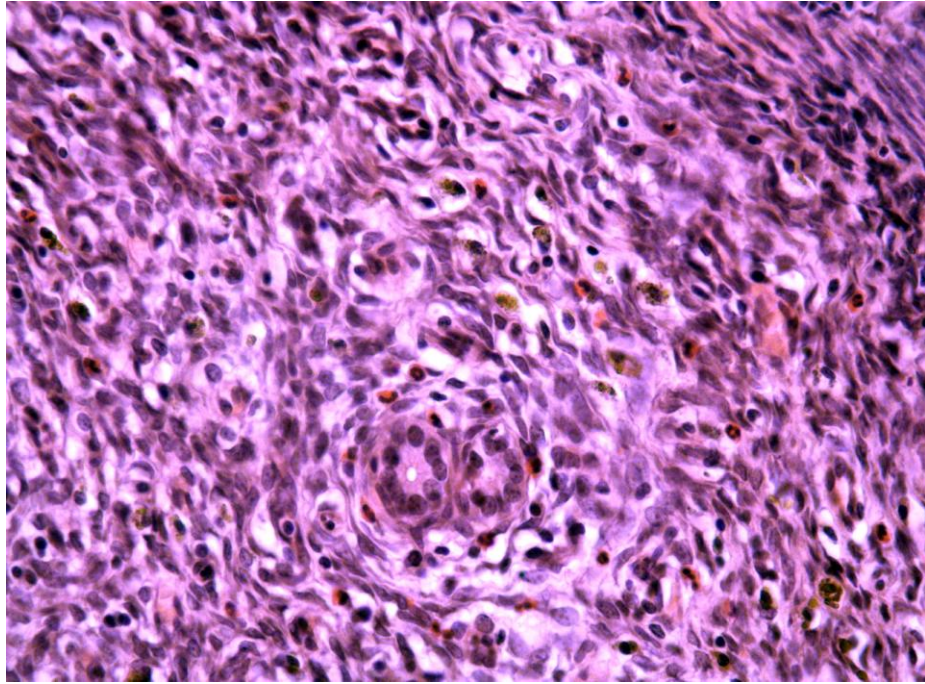


Рисунок 25. Группа эндометриальных желёз небольших размеров, выстланных кубическим эпителием, эндометриальная строма неравномерной плотности, фаза эструса. Группа 3 (индуцированный сульфатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, х400.

Миометрий характеризовался наличием миоцитов с четко определяемыми ядрами, содержащими 1-2 ядрышка. Межмышечные пространства были менее заметны, явления отека стромы миометрия значительно уменьшались, морфологических признаков спазмирования миоцитов не определялось (рис. 26, 27).

Стенки спиральных артерий миометрия при индуцированном сульфатом магния патоморфозе алиментарного дефицита магния характеризовались менее выраженным уплотнением стенки и менее выраженным периваскулярным отеком, по сравнению с животными группы алиментарного дефицита. В эндотелиальной выстилке преимущественно отмечались уплощенные ядра эндотелия, расположенные параллельно к базальной мембране, однако, в единичных сосудах отмечались проявления спазма (рис. 28, 29).

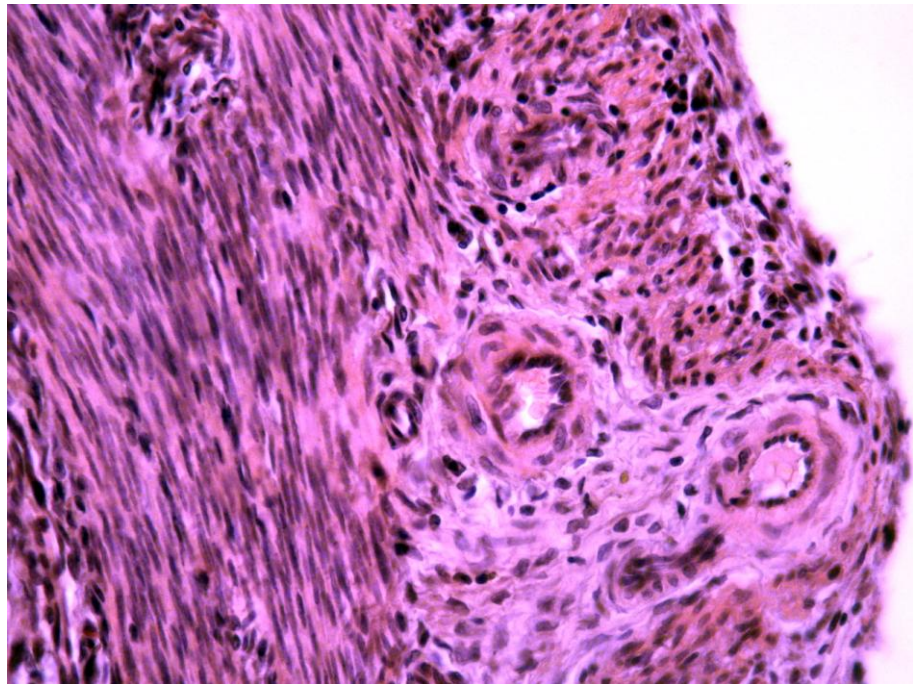


Рисунок 26. Участки уплотнённой периваскулярной стромы миометрия, содержащей большое количество фибробластов, фаза эструса, фаза эструса. Группа 3 (индуцированный сульфатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, x400.

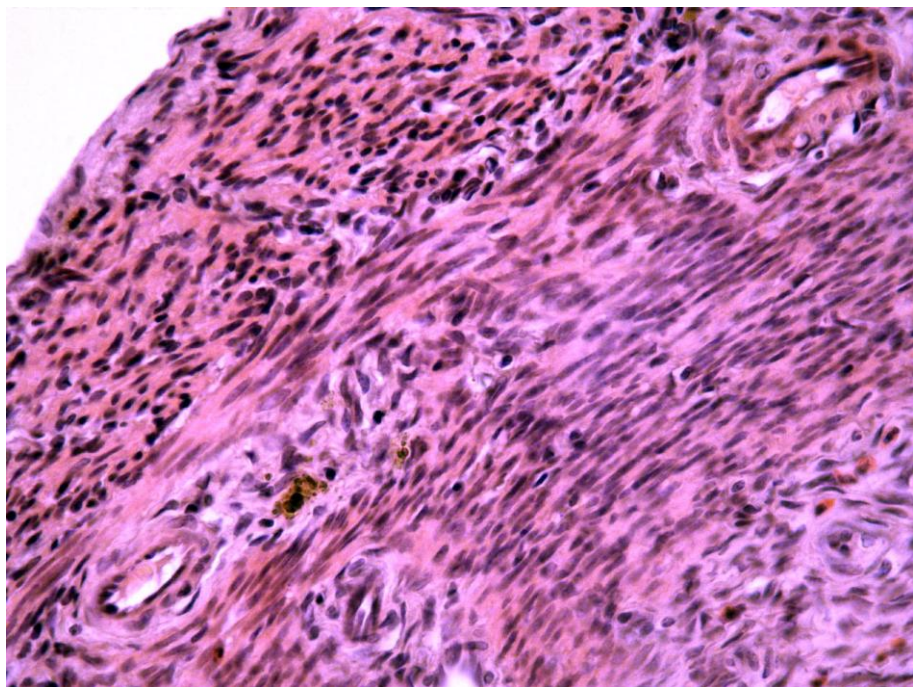


Рисунок 27. Единичные лимфоциты, очаговые признаки слабовыраженного отёка миометрия крыс, фаза диэструса. Группа 3 (индуцированный сульфатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, x400.

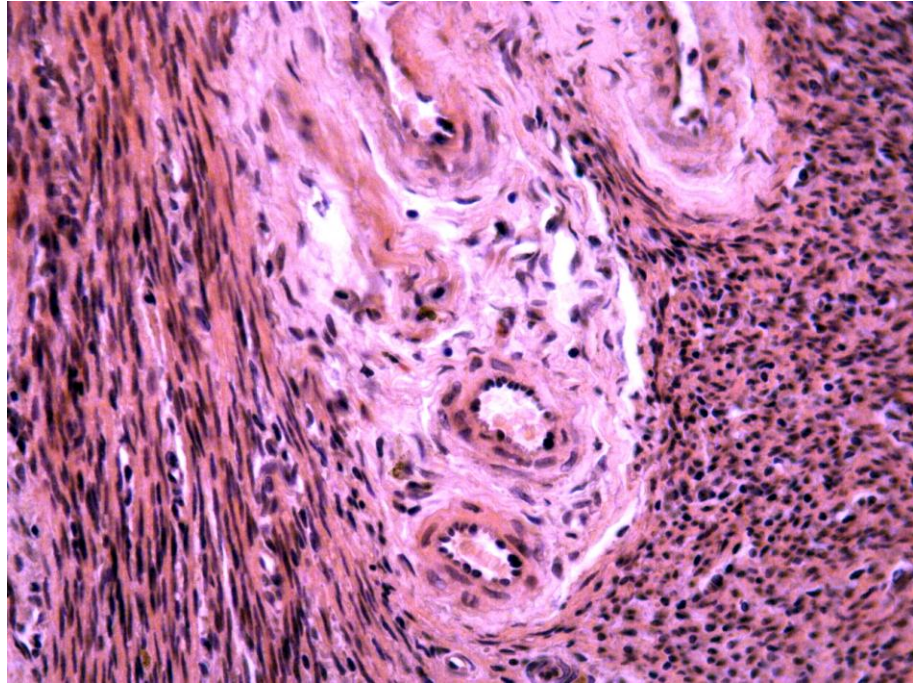


Рисунок 28. Уплотнённая периваскулярная строма с признаками дезорганизации волокон и слабовыраженными признаками периваскулярного отека, фаза эструса. Группа 3 (индуцированный сульфатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, х200.

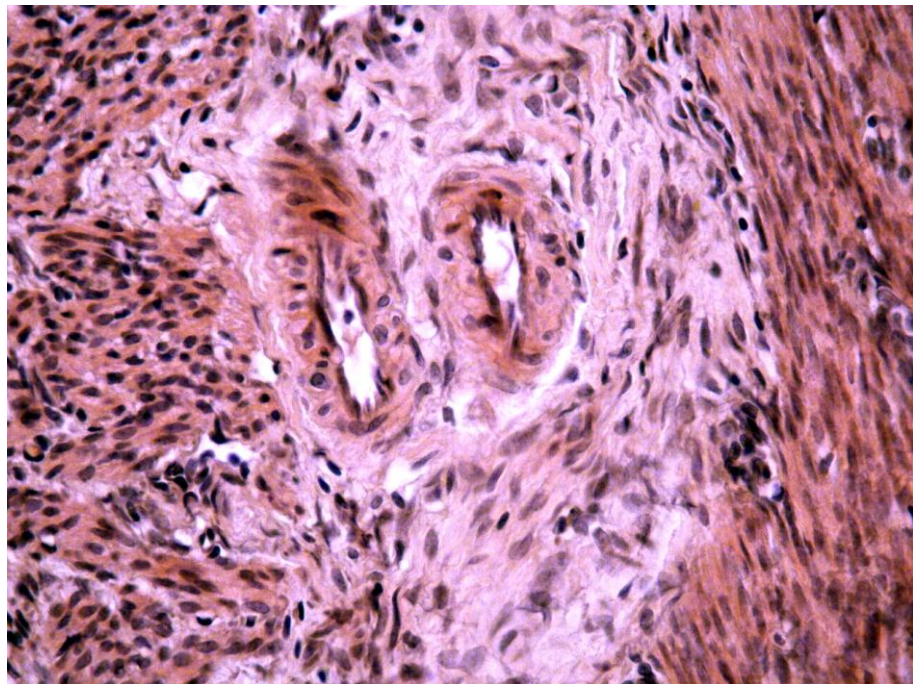


Рисунок 29. Участки дезорганизации волокон, признаки периваскулярного отека периваскулярных пространств миометрия, фаза эструса. Группа 3 (индуцированный сульфатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, х400.

При сравнительном анализе матки в условиях индуцированного сульфатом магния патоморфозе магнидефицитного состояния отмечалась

положительная динамика ряда морфометрических показателей (табл. 7), часть из которых незначительно отличалась от показателей контрольной группы. Высота однослойного столбчатого эпителия при коррекции сульфатом магния незначительно снижалась относительно значений контрольной группы на 13,99% ($p < 0,05$), но превышала показатели животных с алиментарным дефицитом магния на 37,75% ($p < 0,05$). Одновременно отмечалось достоверное увеличение ОД ядер однослойного столбчатого эпителия на 16,10% ($p < 0,05$) по сравнению с группой интактных животных и на 7,01% ($p < 0,05$) относительно животных с алиментарным дефицитом магния. Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении экзокриноцитов желез эндометрия. Высота экзокриноцитов достоверно увеличивалась на 26,72% ($p < 0,05$) относительно показателей животных с алиментарным дефицитом магния, но, по-прежнему, была достоверно меньше на 42,48% ($p < 0,05$) значений интактной группы. ОД ядер экзокриноцитов желез выражено увеличивалась на 11,62% ($p < 0,05$) относительно значений интактных животных, отмечался менее выраженный но достоверный рост показателей на 9,65% ($p < 0,05$) относительно группы животных с алиментарным дефицитом магния.

Таблица 7

Морфометрические показатели матки крыс при коррекции дефицита магния сульфатом магния ($M \pm m$)

Морфометрические показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Высота однослойного столбчатого эпителия, мкм	35,35 \pm 1,11	22,57 \pm 0,58*	30,41 \pm 0,43* [#]
ОД ядер однослойного столбчатого эпителия, %	30,11 \pm 4,7	39,20 \pm 2,83*	46,21 \pm 2,84* [#]
ОД желез эндометрия, %	46,0 \pm 1,8	23,0 \pm 0,1*	41,0 \pm 0,3*
Высота экзокриноцитов желез, мкм	36,49 \pm 0,48	16,56 \pm 0,17*	20,99 \pm 0,26* [#]
ОД ядер экзокриноцитов желез, %	37,45 \pm 1,67	39,42 \pm 2,75	49,07 \pm 1,65* [#]
Толщина эндометрия, мкм	915,81 \pm 22,90	408,11 \pm 9,76*	832,61 \pm 22,14 [#]
Толщина миометрия, мкм	561,75 \pm 7,93	169,96 \pm 4,27*	706,28 \pm 11,02* [#]
Отношение толщины эндометрия к миометрию, число	2,34 \pm 0,11	2,43 \pm 0,04	0,88 \pm 0,10* [#]
Толщина стенки сосудов миометрия, мкм	36,03 \pm 0,58	33,78 \pm 0,96	38,34 \pm 0,47

* - $p < 0,05$ по отношению к группе 1 (интактные животные)

[#] - $p < 0,05$ по отношению к группе 2 (животные с алиментарным дефицитом магния)

При оценке эндометриальных желез было установлено, что ОД желез в поле зрения достоверно увеличивалась на 18,0 % ($p < 0,05$), при сравнении с алиментарной недостаточностью магния, ОД желез эндометрия была меньше показателей контрольных животных на 5,0% ($p > 0,05$).

При оценке толщины эндометрия и миометрия было выявлено, что толщина эндометрия была несколько меньше значений группы интактных животных на 9,09% ($p > 0,05$), хотя полностью не восстанавливалась, но по сравнению с магнидефицитным состоянием увеличивалась примерно в 2,1 раза (на 104,02%, $p < 0,05$). Следует отметить, что средние значения толщины миометрия, при коррекции сульфатом магния превышали показатели группы интактных животных на 25,73% ($p < 0,05$), и более чем в 4 раза значения животных с алиментарным дефицитом магния (на 315%, $p < 0,05$), что связано, по-видимому, с меньшей выраженностью микроциркуляторных расстройств и развитием реактивного отека. Данная динамика более выраженного увеличения толщины миометрия привела к значимому снижению отношения эндометрия к миометрию на 62,57% ($p < 0,05$) относительно группы интактных животных и на 63,87% ($p < 0,05$) относительно группы животных с алиментарным дефицитом магния. Однако при исследовании сосудов миометрия было установлено, что толщина сосудистой стенки не имела достоверных отличий от показателей животных интактной группы и группы с алиментарным дефицитом магния и характеризовалась увеличением на 6,39% ($p > 0,05$) и 13,50% ($p > 0,05$) соответственно.

Выявленные морфологические изменения, развивающиеся при индуцированном сульфатом магния патоморфозе алиментарного дефицита магния также подтверждаются уменьшением коллагенизации и фибрирования стромального компонента матки. При морфометрическом анализе подтверждается снижение относительной площади коллагеновых волокон в периваскулярных областях на 16,28 % ($p < 0,05$), в межклеточных пространствах миометрия на 5,46% ($p > 0,05$) и в строме эндометрия на 24,92% ($p < 0,05$), что характеризует снижение активности десмопластических

процессов при индуцированном сульфатом магния патоморфозе алиментарного дефицита магния (рис. 30, 31).

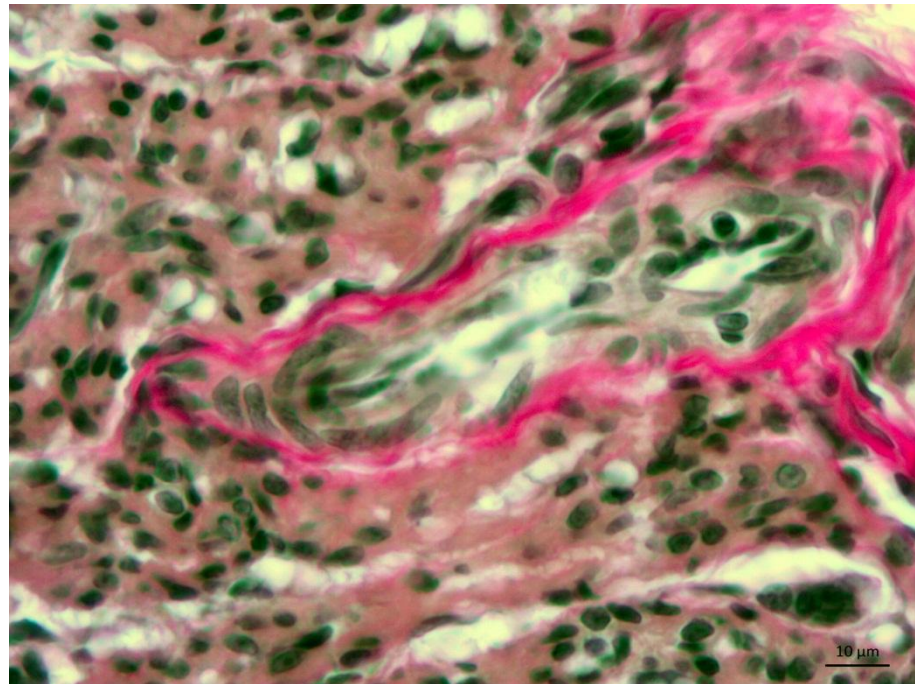


Рисунок 30. Слабовыраженные коллагенизация и фибрирование периваскулярных областей спиральных артерий миометрия, фаза эструса. Группа 3 (индуцированный сульфатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска по Ван-Гизону. Об. х40.

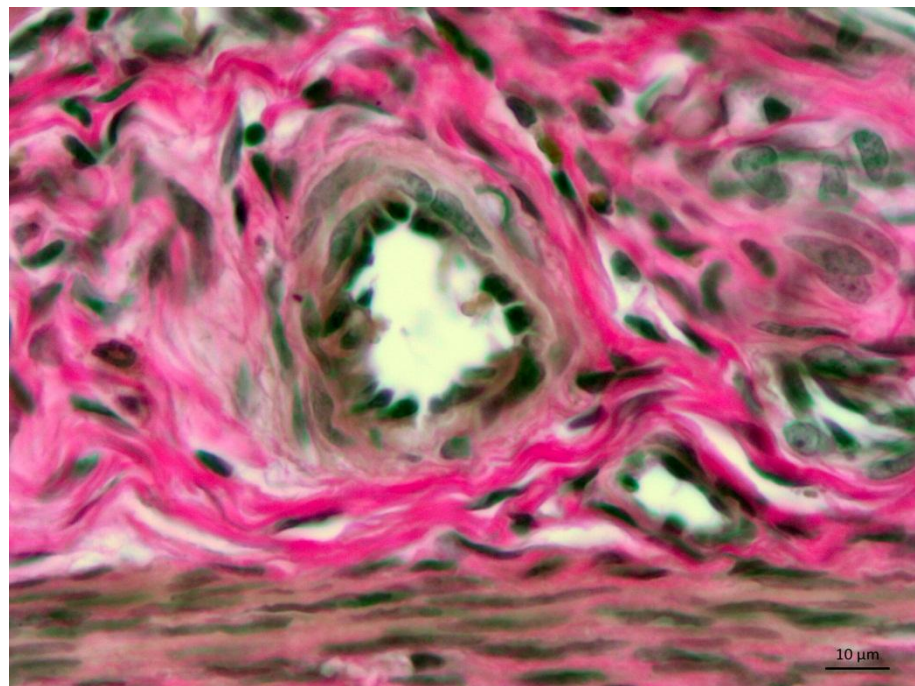


Рисунок 31. Умеренновыраженная коллагенизация и фибрирование периваскулярных областей спиральных артерий миометрия, фаза эструса. Группа 3 (индуцированный сульфатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния).. Окраска по Ван-Гизону. Об. х40.

При гистологическом исследовании яичников в корковом веществе отмечалось обилие крупных желтых тел, между которыми располагались фолликулы на различных стадиях развития. Кроме того, присутствовали атретические фолликулы, заполненные слабо прокрашенной гомогенной фолликулярной жидкостью с сохранением нескольких клеток гранулезы (рис. 32, 33).

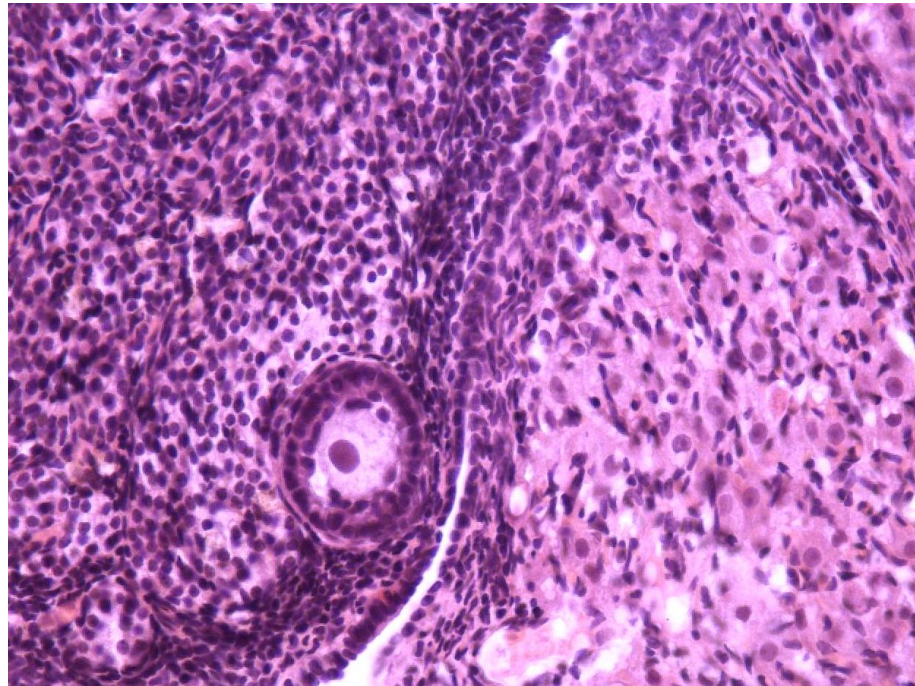


Рисунок 32. Единичные лютеоциты с вакуолизированной цитоплазмой, первичный фолликул, фаза эструса. Группа 3 (индуцированный сульфатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, x200.

В некоторых фолликулах, расположенных во внутренней части коркового вещества, определялись овоциты с эозинофильной цитоплазмой. В отличие от животных с алиментарным дефицитом магния, при коррекции сульфатом магния желтые тела были относительно малокровны, цитоплазма лютеоцитов с незначительной зернистостью, отдельные клетки находились в состоянии вакуольной дистрофии (рис. 34, 35). При индуцированном сульфатом магния патоморфозе алиментарного дефицита магния наблюдалось умеренное полнокровие коркового и мозгового вещества, уменьшение явлений периваскулярного отека. В строме яичника, преимущественно периваскулярно встречались единичные эозинофилы и

лимфоциты. Эндотелий сосудов соответствовал нормальному строению сосудистой стенки.

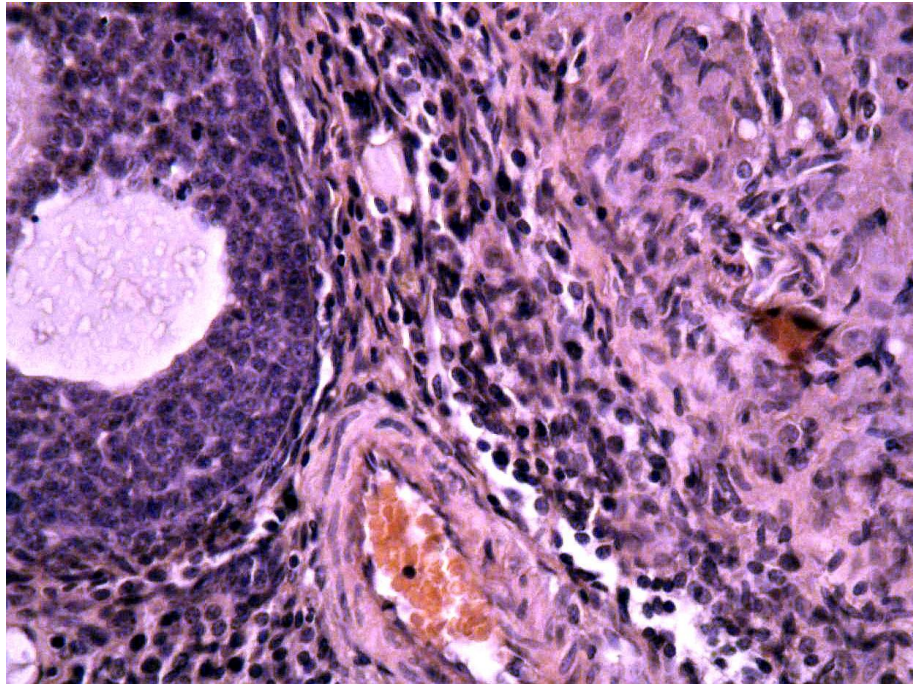


Рисунок 33. Полнокровие сосудов, единичные лютеоциты с вакуолизированной цитоплазмой, апоптотные тельца в эпителии фолликулов яичников, фаза эструса. Группа 3 (индуцированный сульфатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, x400.

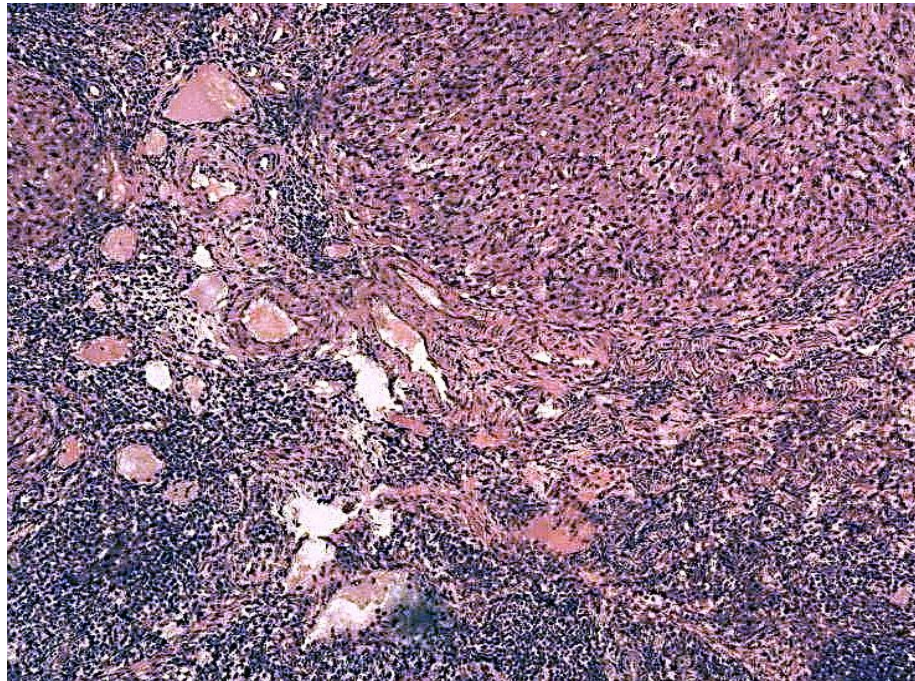


Рисунок 34. Умеренное полнокровие мозгового вещества, незначительный отек стромы, крупные желтые тела яичника крысы, фаза эструса. Группа 3 (индуцированный сульфатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, x100.

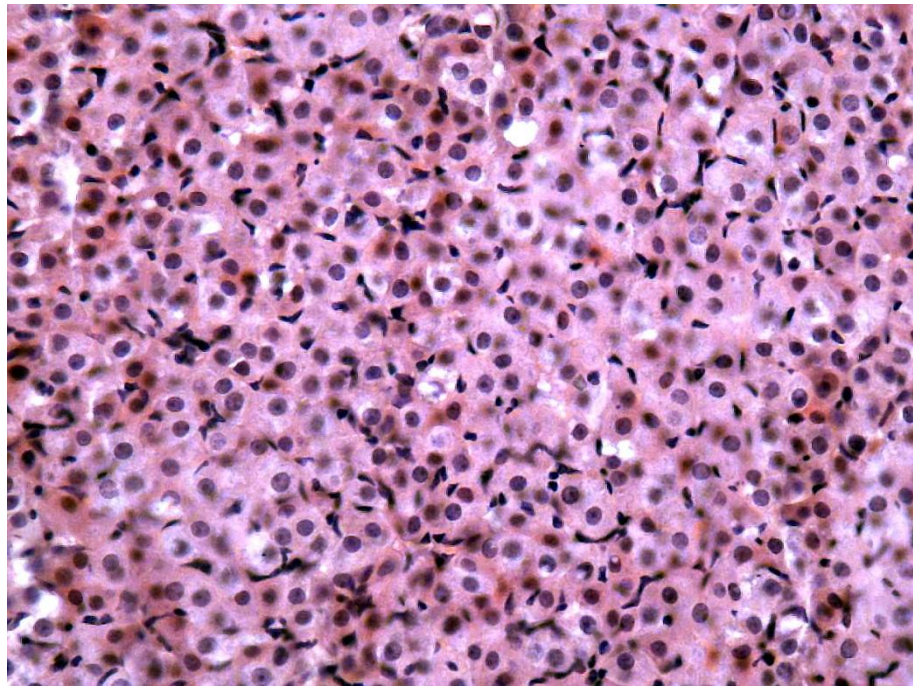


Рисунок 35. Единичные лютеоциты с вакуолизированной цитоплазмой животных, фаза эструса. Группа 3 (индуцированный сульфатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, х400.

При морфометрическом исследовании яичников отмечалось снижение толщины стенки сосудов на 27,71% ($p < 0,05$) относительно показателей интактных животных, и данных животных с алиментарным дефицитом магния на 28,58% ($p < 0,05$), максимальные значения площади желтых тел были несколько меньше при коррекции сульфатом магния, чем при его алиментарной недостаточности (табл. 8).

Таблица 8

Морфометрические показатели яичников крыс при коррекции сульфатом магния алиментарного дефицита магния ($M \pm m$)

Морфометрические показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Толщина стенки сосудов	21,25±0,85	21,51± 0,38	15,37± 0,38*#
Площадь желтых тел, мкм ²	223192,4±193,1	222626,02 ± 104211,61	191834,35±184166,8
Площадь лютеоцитов, мкм ²	446,95±14,35	358,4±8,5*	595,76±2,02*#
Площадь ядер лютеоцитов, мкм ²	128±3,8	132,72±1,77	130,36±2,03

* - $p < 0,05$ по отношению к группе 1 (интактные животные)

- $p < 0,05$ по отношению к группе 2 (животные с алиментарным дефицитом магния)

Разброс площади желтых тел был значительным величина которых варьировала от 191834,35 мкм² до 7667,55 мкм². Несмотря на то, что площадь лютеоцитов увеличивалась по сравнению с дефицитом магния на 66,7%, площадь ядер лютеоцитов у животных с коррекцией сульфатом магния не имела достоверных отличий от группы сравнения.

При индуцированном сульфатом магния патоморфозе алиментарного дефицита магния, число фолликулов на различных стадиях развития приближалось к контрольным значениям. Третичные фолликулы, по-прежнему, определялись по одному в большинстве случаев, преобладали примордиальные и первичные фолликулы.

Активность десмопластических процессов в строме яичников животных с индуцированным сульфатом магния патоморфозом алиментарного дефицита магния, также снижалась, отмечалось уменьшение коллагенизации и фиброзирование более выраженное в периваскулярных областях (рис. 36).

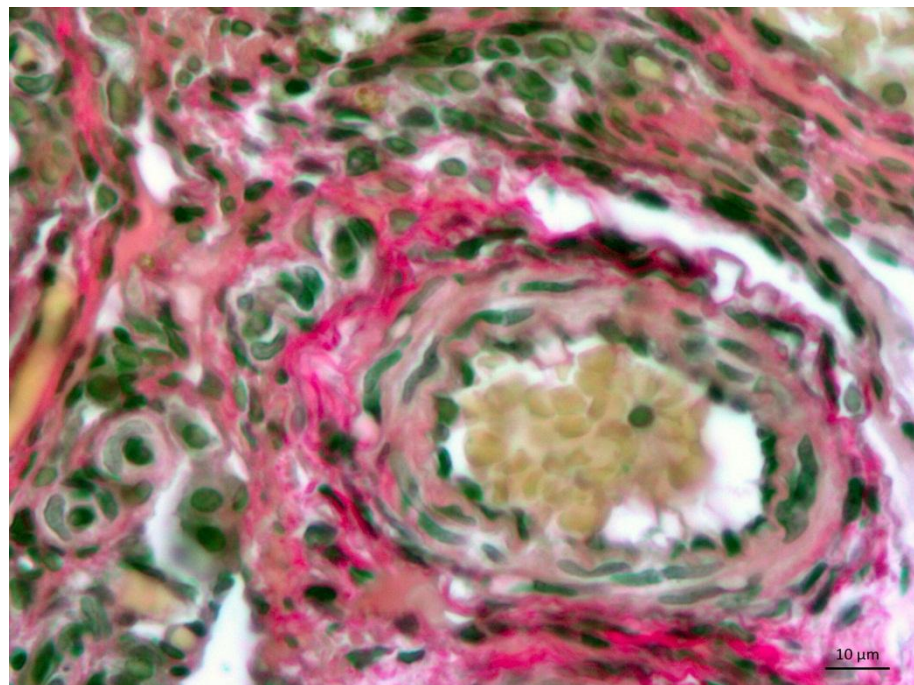


Рисунок 36. Слабовыраженная коллагенизация и фиброзирование периваскулярных областей яичников животных яичниках животных, фаза эструса. Группа 3 (индуцированный сульфатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска по Ван-Гизону, x400.

При морфометрическом исследовании относительная площадь коллагеновых волокон в периваскулярных областях снижалась на 7,65% ($p>0,05$), относительно показателей животных с алиментарным дефицитом магния (рис. 37).

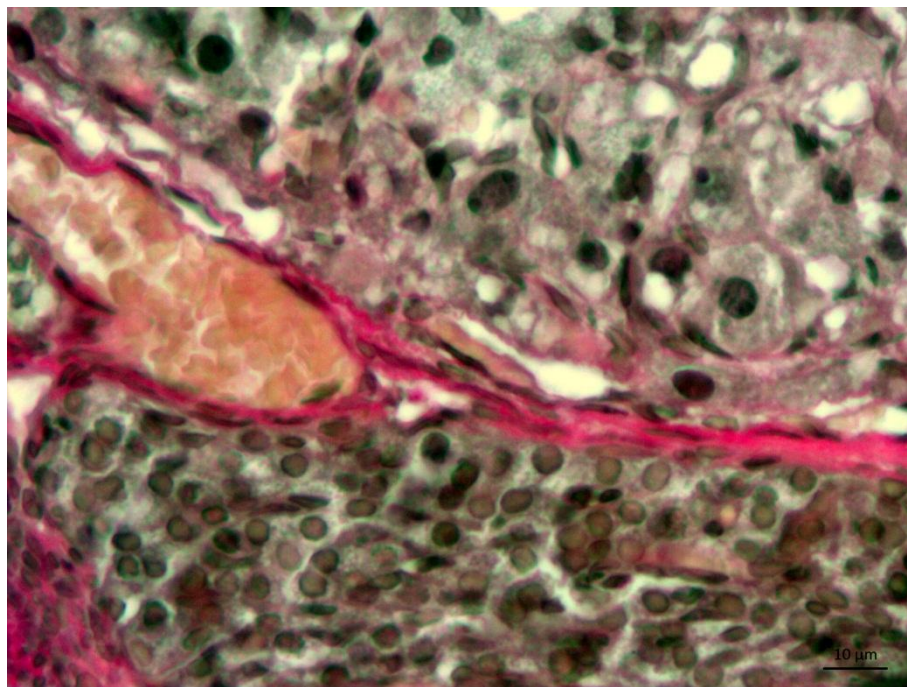


Рисунок 37. Слабовыраженная коллагенизация и фиброзирование периваскулярных областей яичников, фаза эструса. Группа 3 (индуцированный сульфатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска по Ван-Гизону, $\times 400$.

Морфофункциональные изменения в матке и яичниках при индуцированном аспарагинатом магния патоморфозе алиментарного дефицита магния

При индуцированном аспарагинатом магния патоморфозе алиментарного дефицита магния (группа 4) у животных отмечалось достоверное укорочение фазы диэструса на 89,47% (при $p<0,05$) относительно группы интактных животных и на 93,69% (при $p<0,05$) относительно группы алиментарного дефицита магния. Кроме того, наблюдалось укорочение фазы проэструса на 39,29% ($p<0,05$) относительно группы контроля и на 19,43% ($p>0,05$) относительно группы алиментарного дефицита. При этом обнаруживалось резкое нарастание продолжительности

фазы эструса на 67,50% (при $p < 0,05$) относительно группы интактных животных и относительно группы 4 животных с алиментарным дефицитом магния на 141,01% (при $p < 0,05$). Изменения длительности фазы метаэструса были недостоверны относительно значений контрольной группы и показателей группы алиментарного дефицита магния, относительно данных животных с алиментарным дефицитом магния отмечалось снижение показателей 22,68% ($p > 0,05$), хотя при сравнении с группой интактных животных отмечался незначительный рост показателей 15,38% ($p > 0,05$). Данные изменения характеризуют сохраняющийся дисбаланс половых гормонов при повышении продукции прогестерона (табл. 9).

В результате патогистологического исследования матки крыс, находившихся на безмагниевой диете и получавших аспарагинат магния, было установлено, что патоморфологические изменения существенно не отличались от таковых у магнидефицитных животных. Однослойный столбчатый эпителий характеризовался базальным расположением ядер овальной или округлой формы с неравномерным распределением хроматина с одним или двумя ядрышками (рис. 38).

Таблица 9

Изменение продолжительности эстрального цикла при дефиците Mg^{2+} и фармакологической коррекции аспарагинатом магния ($M \pm m$)

Группа	Стадии эстрального цикла (сутки)			
	Диэструс	Проэструс	Эструс	Метаэструс
Интактные животные (группа 1)	1,90±0,50	0,80±0,14	2,10±0,23	0,30±0,09
Дефицит магния (группа 2)	3,16±0,31*	0,61±0,07	1,45±0,18*	0,44±0,16
Аспарагинат магния (группа 4)	0,2±0,17*#	0,48±0,14*	3,5±0,59*#	0,34±0,26

* - $p < 0,05$ по отношению к группе 1 (интактные животные)

- $p < 0,05$ по отношению к группе 2 (животные с алиментарным дефицитом магния)

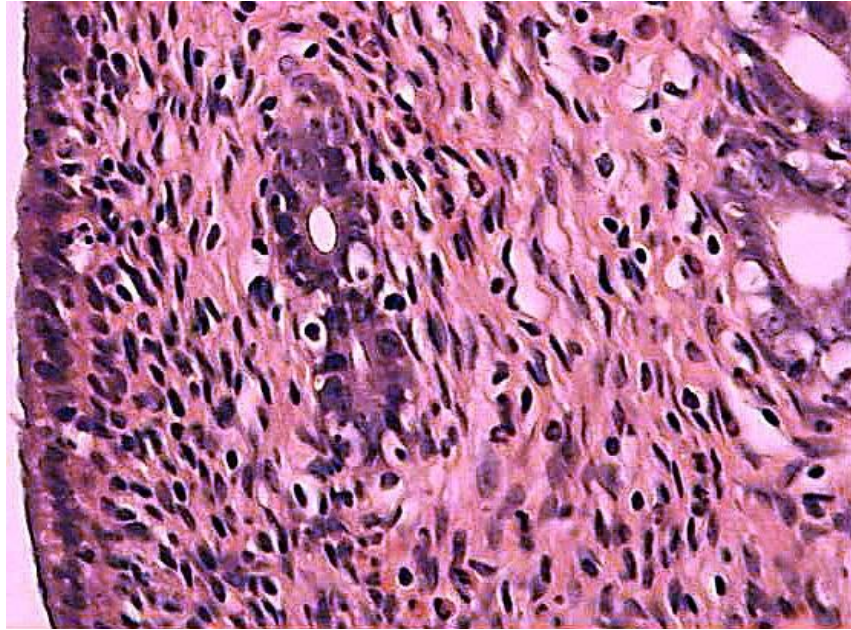


Рисунок 38. Эндометриальная строма неравномерно уплотнена, экзокриноциты желёз участками с вакуолизированной цитоплазмой, однослойный столбчатый эпителий с единичными перинуклеарными вакуолями, фаза эструса. Группа 4 (индуцированный аспарагинатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, х400.

Отмечались участки просветления цитоплазмы, в отдельных случаях с образованием небольших вакуолей. В большинстве случаев наблюдалась эозинофильная зернистость цитоплазмы. Подлежащая эндометриальная строма была неравномерной плотности с неравномерным расположением мелких групп маточных желёз и незначительным перигландулярным отеком. Кроме того, отмечается умеренная диффузная эозинофильная инфильтрация стромы эндометрия, выраженность которой в большинстве случаев соответствует контролю. Большинство экзокриноцитов маточных желёз находились в состоянии вакуольной дистрофии с базально расположенными относительно светлыми ядрами различных размеров (рис. 39).

В миометрии сохранялся отек межмышечного пространства. Ядра визуализировались достаточно четко, однако, в отдельных случаях наблюдалось перераспределение хроматина с появлением клеток с гиперхромными ядрами. Отмечалось полнокровие сосудов микроциркуляторного русла.

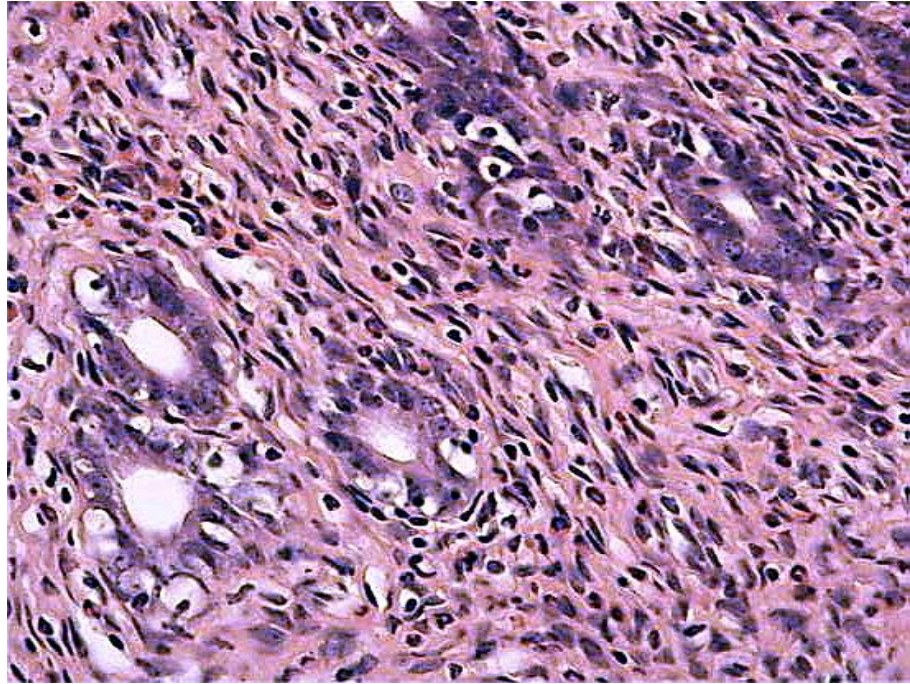


Рисунок 39. Уплотнённая строма эндометрия, экзокриноциты маточных желез с вакуолизированной цитоплазмой, фаза эструса. Группа 4 (индуцированный аспарагинатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, x400.

Наблюдался выраженный периваскулярный отек с явлениями дезорганизации стромы. Клетки периметрия были представлены одним слоем мезотелиоцитов (рис. 40).

При морфометрическом исследовании матки крыс при коррекции аспарагинатом магния была отмечена тенденция к увеличению высоты однослойного столбчатого эпителия на 16,49% ($p > 0,05$), по сравнению с интактными животными, при этом данный показатель значительно возрастал на 82,49% ($p < 0,05$) по сравнению с группой алиментарного дефицита магния. При сравнении показателей ОД ядер однослойного столбчатого эпителия, отмечалось их выраженное увеличение относительно животных интактной группы на 12,93% ($p < 0,05$), но относительно группы алиментарного дефицита магния отмечалось незначительное увеличение на 3,84% ($p > 0,05$), (табл. 10).

Толщина эндометрия под действием аспарагината магния, резко увеличивалась, 3 раза (на 201,86%, $p < 0,05$) по сравнению с группой магнидефицитных животных и превышала показатели контрольной группы

на 42,95% ($p < 0,05$). Толщина миометрия превышала показатели группы алиментарного дефицита магния в 4,0 раза (на 301,49%, $p < 0,05$).

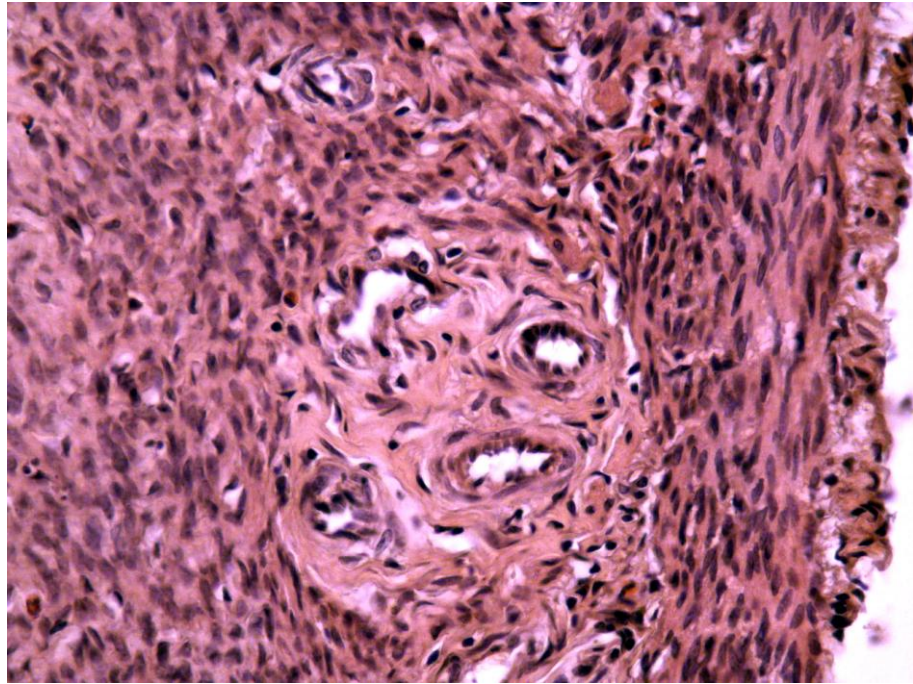


Рисунок 40. Участки дезорганизации волокон периваскулярных пространств миометрия животных, фаза эструса. Группа 4 (индуцированный аспарагинатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, х400.

Таблица 10

Изменения морфометрических показателей матки крыс при дефиците магния и его коррекции аспарагинатом магния ($M \pm m$)

Морфометрические показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 4
Высота однослойного столбчатого эпителия, мкм	35,35±1,11	22,57±0,58*	41,18±0,54 [#]
ОД ядер однослойного столбчатого эпителия, %	30,11±4,7	39,20±2,83*	43,04±1,93*
ОД желез эндометрия, %	46,0±1,8	23,0±0,1*	13,0±0,2 [#]
Высота экзокриноцитов желёз, мкм	36,49±0,48	16,56±0,17*	29,99±0,33 [#]
ОД ядер экзокриноцитов желёз, %	37,45±1,67	39,42±2,75	49,99±1,56 [#]
Толщина эндометрия, мкм	915,81±22,90	408,11±9,76*	1231,93±38,23 [#]
Толщина миометрия, мкм	561,75±7,93	169,96±4,27*	682,36±21,87 [#]
Отношение толщины эндометрия к миометрию, число	2,34±0,11	2,43±0,04	2,33±0,11
Толщина стенки сосудов миометрия, мкм	36,03±0,58	33,78±0,96	47,61±0,66*

* - $p < 0,05$ по отношению к группе 1 (интактные животные);

[#] - $p < 0,05$ по отношению к группе 2 (животные с алиментарным дефицитом магния).

Несмотря на рост толщины эндометрия, морфометрические характеристики его железистого аппарата сохраняли признаки атрофии, различной выраженности. ОД желёз эндометрия была достоверно ниже показателей животных группы интактных животных на 33 % ($p < 0,05$) и животных с недостаточностью магния на 10% ($p < 0,05$). Высота экзокриноцитов желёз эндометрия была достоверно ниже значений животных первой группы на 17,81% ($p < 0,05$) и достоверно больше показателей животных с недостаточностью магния на 36,8% ($p < 0,05$). Объёмная доля ядер экзокриноцитов желёз животных с индуцированным аспарагинатом магния патоморфозом алиментарного дефицита превышала значения животных группы 1 на 12,45% ($p < 0,05$) и животных с недостаточностью магния на 10,42 % ($p < 0,05$).

Таким образом, выраженное сочетанное увеличение толщины эндометрия и миометрия при индуцированном аспарагинатом магния патоморфозе алиментарного дефицита магния, приводит к нормализации отношения эндометрия к миометрию, за счет гипертрофии миоцитов и сохранившихся явлений фиброзирования миометрия и эндометрия.

Активность десмопластических процессов при индуцированном аспарагинатом магния патоморфозе алиментарного дефицита магния снижалась, процессы коллагенизации и фиброзирования стромы структур матки были менее выражены, особенно в периваскулярных пространствах спиральных артерий миометрия и в строме эндометрия. Снижение относительной площади коллагеновых волокон, по сравнению с животными группы алиментарного дефицита магния, в периваскулярных пространствах спиральных артерий миометрия и в строме эндометрия составило 10,95 % ($p < 0,05$) и 19,36% ($p < 0,05$) соответственно. Изменение относительной площади коллагеновых волокон в межмышечных пространствах миометрия, по сравнению с животными группы 2, было недостоверным (рис. 41, 42).

Патоморфологические изменения яичников в данной модели преимущественно характеризовались резким неравномерным полнокровием

незначительно утолщенных сосудов коркового и мозгового вещества. Мезотелий был представлен одним слоем плоского эпителия, однако отмечались участки, где клетки приобретали кубическую форму с базально расположенными ядрами. В корковом веществе сохранялось обилие желтых тел, разделенных прослойками соединительной ткани с наличием множества полнокровных сосудов. Также в корковом веществе отмечались первичные, вторичные и третичные фолликулы. В некоторых случаях были выявлены атретические фолликулы, заполненные фолликулярной жидкостью (рис. 43).

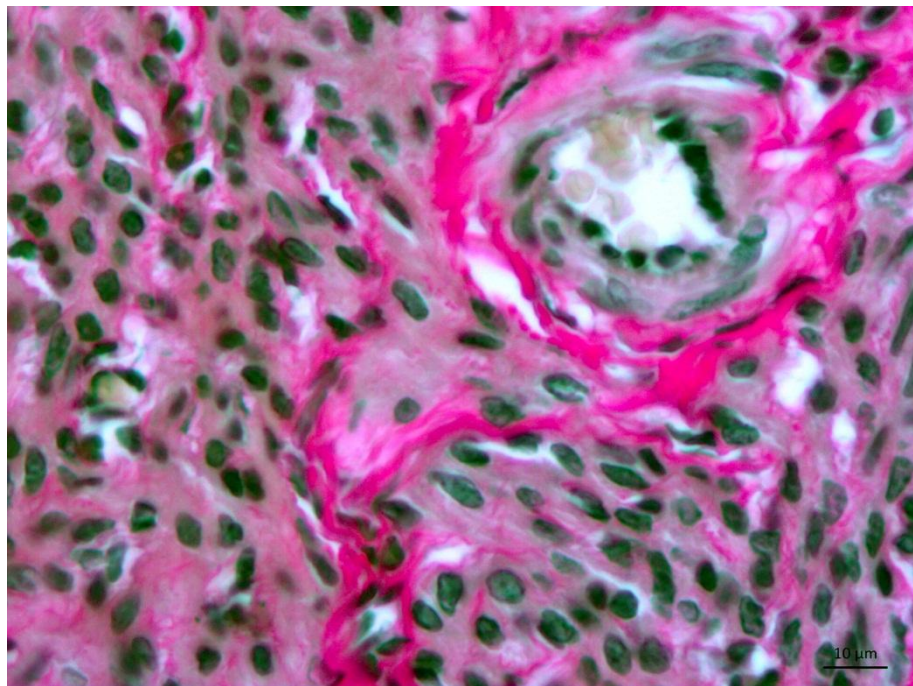


Рисунок 41. Слабовыраженная коллагенизация и фиброзирование периваскулярных областей спиральных артерий миометрия, фаза эструса. Группа 4 (индуцированный аспарагинатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска по Ван-Гизону. Об. x40.

Лютеоциты желтых тел имели светлую цитоплазму с наличием непрокрашенных участков и небольших вакуолей. Также отмечалась обильная васкуляризация желтых тел. Сосуды мозгового вещества были резко полнокровны с незначительным периваскулярным отеком. В отдельных сосудах ядра эндотелия располагались перпендикулярно базальной мембране, что может свидетельствовать о наличии сосудистого спазма.

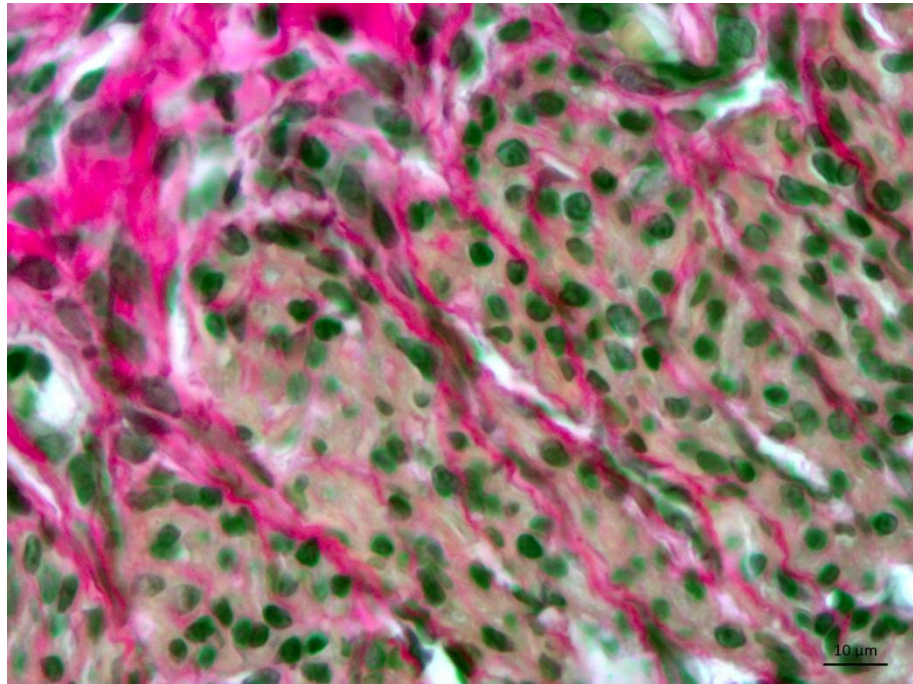


Рисунок 42. Слабовыраженная коллагенизация и фиброзирование стромы миометрия, фаза эструса. Группа 4 (индуцированный аспарагинатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска по Ван-Гизону. Об. х40.

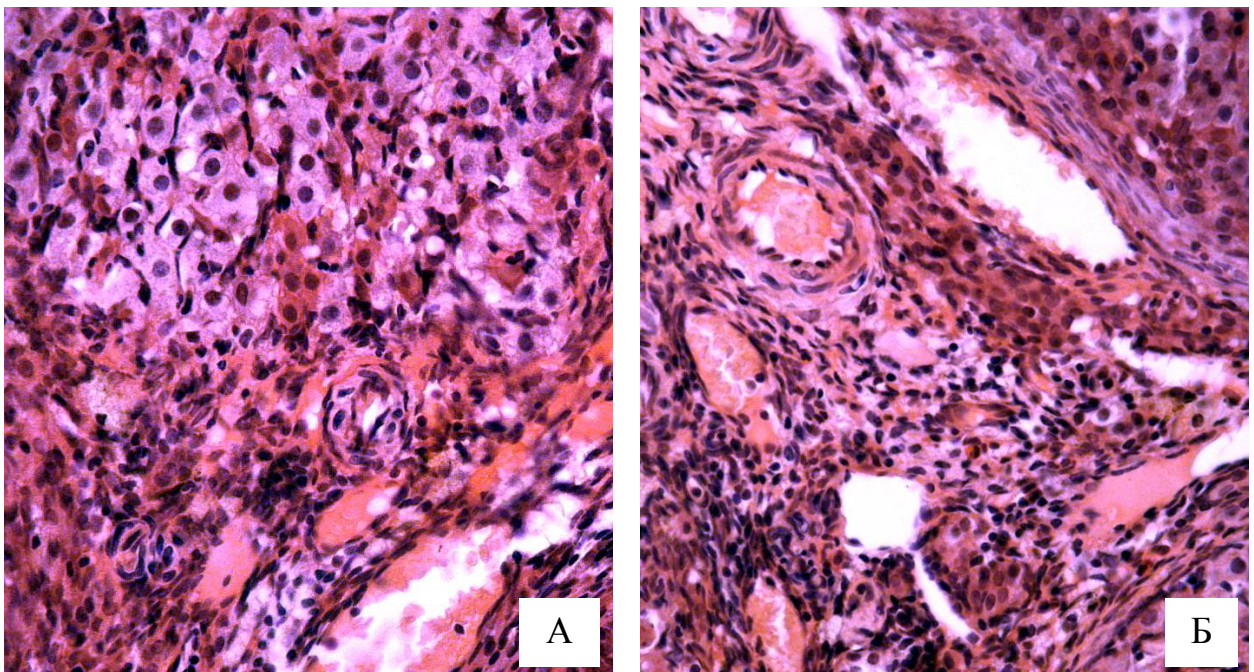


Рисунок. 43. А - Обильная васкуляризация и полнокровие желтых тел яичника, вакуольная дистрофия лUTEОЦИТОВ животных; фаза эструса. Группа 4 (индуцированный аспарагинатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Б – Полнокровие мозгового вещества яичника, фаза эструса. Группа 4 (индуцированный аспарагинатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, А х400, Б х400.

При морфометрическом исследовании ткани яичников было выявлено, что максимальные значения площади желтых тел снижались относительно

показателей интактных животных, однако разброс по величине желтых тел был менее значительным. При оценке площади лютеоцитов было установлено, что при коррекции аспарагинатом магния размер клеток увеличивался на 62,3% ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми при дефиците магния. В то время как площадь ядер лютеоцитов уменьшались на 26% ($p < 0,05$) (табл. 11).

Таблица 11

Изменение морфометрических показателей яичников крыс при индуцированном аспарагинатом магния патоморфозом алиментарного дефицита магния ($M \pm m$)

Морфометрические показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 4
Толщина стенки сосудов, мкм	21,25±0,85	21,51± 0,38	28,87±0,56 ^{#*}
Площадь желтых тел, мкм ²	223192,4±193,1	222626,02 ± 104211,61	194231,09 ±74588,51
Площадь лютеоцитов, мкм ²	446,95±14,35	358,4±8,5*	581,09±0,5 [#]
Площадь ядер лютеоцитов, мкм ²	128±3,8	132,72±1,77	111,58±0,92 [#]

* - $p < 0,05$ по отношению к группе 1 (интактные животные)

- $p < 0,05$ по отношению к группе 2 (животные с алиментарным дефицитом магния)

Толщина сосудистой стенки интраорганных артерий, по результатам измерений, достоверно увеличилась относительно группы животных группы 1 на 35,82% ($p > 0,05$) и животных с алиментарным дефицитом магния на 34,18% ($p < 0,05$). При этом отмечалось значимое снижение относительной площади коллагеновых волокон в периваскулярных пространствах на 10,25% ($p < 0,05$), которое также, характеризовало снижение активности десмопластических процессов в строме яичника (рис. 44).

При коррекции аспарагинатом магния число фолликулов значительно не отличалось от показателей других групп животных индуцированным патоморфозом алиментарного дефицита магния. По-прежнему, преобладали примордиальные и первичные фолликулы.

При патоморфозе алиментарного дефицита магния введением аспарагината магния во всех случаях наблюдались третичные фолликулы, что свидетельствовало о восстановлении процессов фолликулогенеза. В отдельных случаях встречались единичные атретические фолликулы.

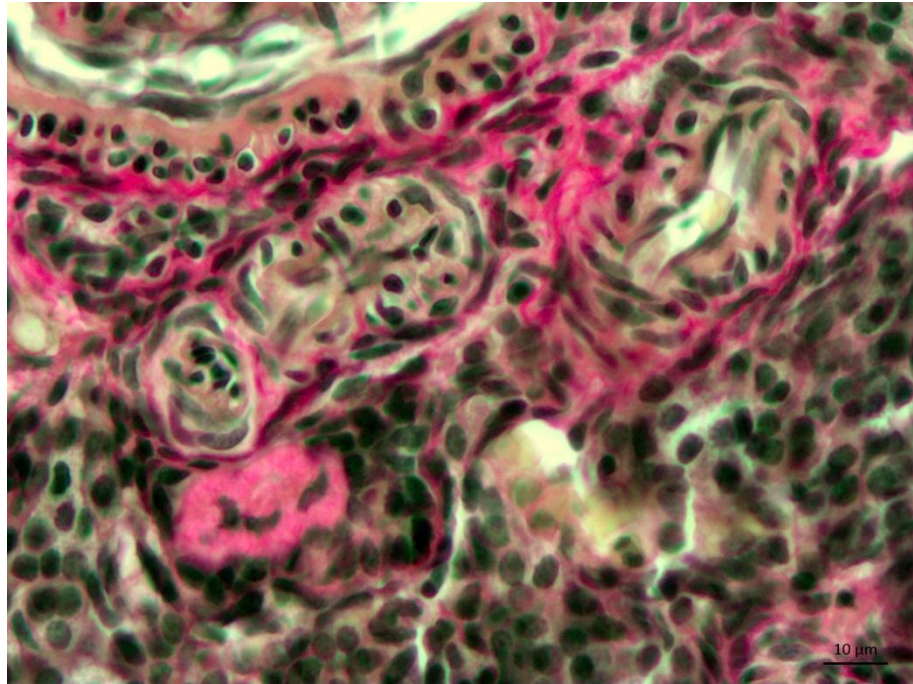


Рисунок 44. Слабовыраженные коллагенизация и фиброзирование периваскулярных областей яичников, фаза эструса. Группа 4 (индуцированный аспарагинатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска по Ван-Гизону. Об. х40.

Морфофункциональные изменения в матке и яичниках при индуцированном тауринатом магния патоморфозе алиментарного дефицита магния

При индуцированном тауринатом магния патоморфозе алиментарного дефицита магния (группа 5) достоверные изменения продолжительности фаз эстрального цикла отсутствовали по сравнению с группой интактных животных. При этом отмечалось тенденция к увеличению среднего значения продолжительности фазы метаэструса на 107,69%, но за счет выраженного разброса значений параметра, достоверных изменений в продолжительности фазы не определяется. При сравнении продолжительности фаз эстрального цикла с показателями животных с алиментарным дефицитом магния

отмечалась тенденция к уменьшению продолжительности только фазы диэструса на 46,37% ($p < 0,05$), продолжительность остальных фаз цикла имела незначительные колебания. Изменения данного параметра характеризуют по-видимому устранение дисбаланса половых гормонов и нормализацию овариальной функции в условиях коррекции алиментарного дефицита магния таурином магния (табл. 12).

Таблица 12

Изменение продолжительности эстрального цикла при дефиците Mg^{2+} и фармакологической коррекции таурином магния ($M \pm m$)

Группа	Стадии эстрального цикла (сутки)			
	Диэструс	Проэструс	Эструс	Метаэструс
Интактные животные (группа 1)	1,90±0,50	0,80±0,14	2,10±0,23	0,30±0,09
Дефицит магния (группа 2)	3,16±0,31*	0,61±0,07	1,45±0,18*	0,44±0,16
Тауринат магния (группа 5)	1,7±0,67*#	0,64±0,17	1,48±0,37	0,91±0,41

* - $p < 0,05$ по отношению к группе 1 (интактные животные)

- $p < 0,05$ по отношению к группе 2 (животные с алиментарным дефицитом магния)

В результате гистологического исследования ткани матки нами было установлено, что в эндометрии покровный эпителий был представлен однослойным столбчатым эпителием с ядрами, расположенными в центральной части клеток и преимущественно однородной цитоплазмой (рис. 45). Подлежащая эндометриальная строма была равномерно уплотнена.

Маточные железы располагались группами достаточно неравномерно. У некоторых желез просвет был несколько расширен по сравнению с окружающими железами, сохранялись признаки очагового перигландулярного отека с наличием единичных лимфоцитов. Экзокриноциты желёз характеризовались преимущественно однородной цитоплазмой с базально расположенными ядрами округлой формы (рис. 46).

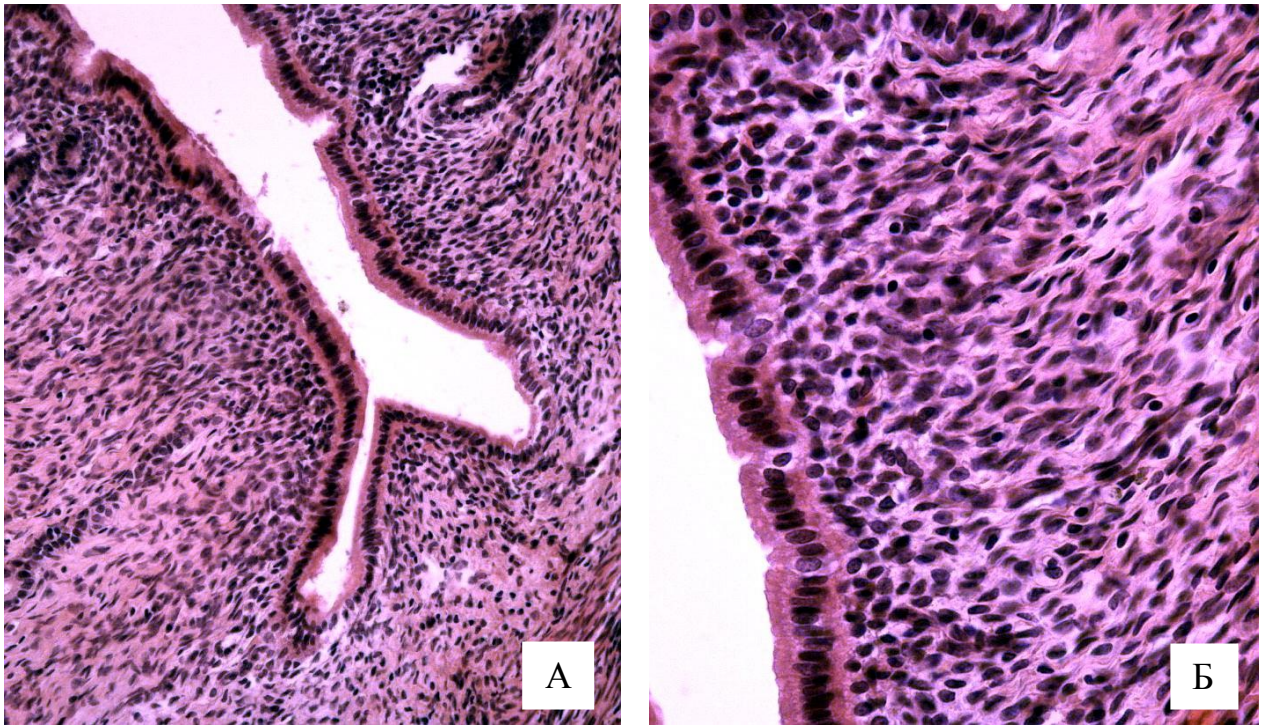


Рисунок 45. А - Уплотненная эндометриальная строма, единичные эндометриальные железы, участки отсутствия желёз; Б - однослойный столбчатый эпителий эндометрия крыс с единичными перинуклеарными вакуолями, фаза эструса. Группа 5 (индуцированный таурином магнием патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, А х200, Б х400.

В миометрии отмечались более крупные миоциты, по сравнению с животными с алиментарным дефицитом магния, наличием однородной цитоплазмы, в ядрах четко визуализировались одно или два ядрышка, строма была преимущественно равномерной плотности, однако, сохранялись признаки её отёка и фиброзирования. Сосуды миометрия были полнокровны с незначительными признаками периваскулярного отека, сохранялись явления фиброза периваскулярных областей (рис. 47, 48, 49).

При морфометрическом исследовании наблюдалось достоверное увеличение высоты однослойного столбчатого эпителия на 53,97% ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля и выраженное увеличение значений на 141,21% ($p < 0,05$), относительно животных группы алиментарного дефицита магния.

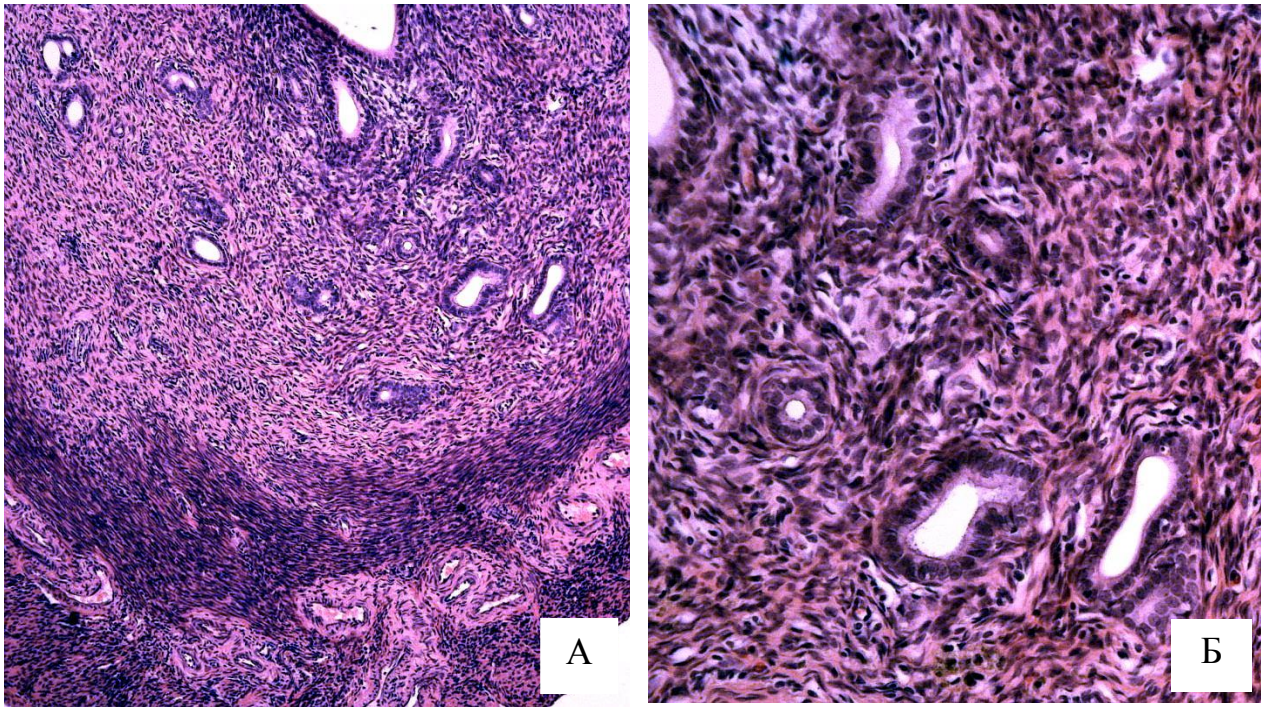


Рисунок 46. Неравномерное расположение маточных желез, уплотнённая строма эндометрия, фаза эструса. Группа 5 (индуцированный тауринатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, А x100, Б x400

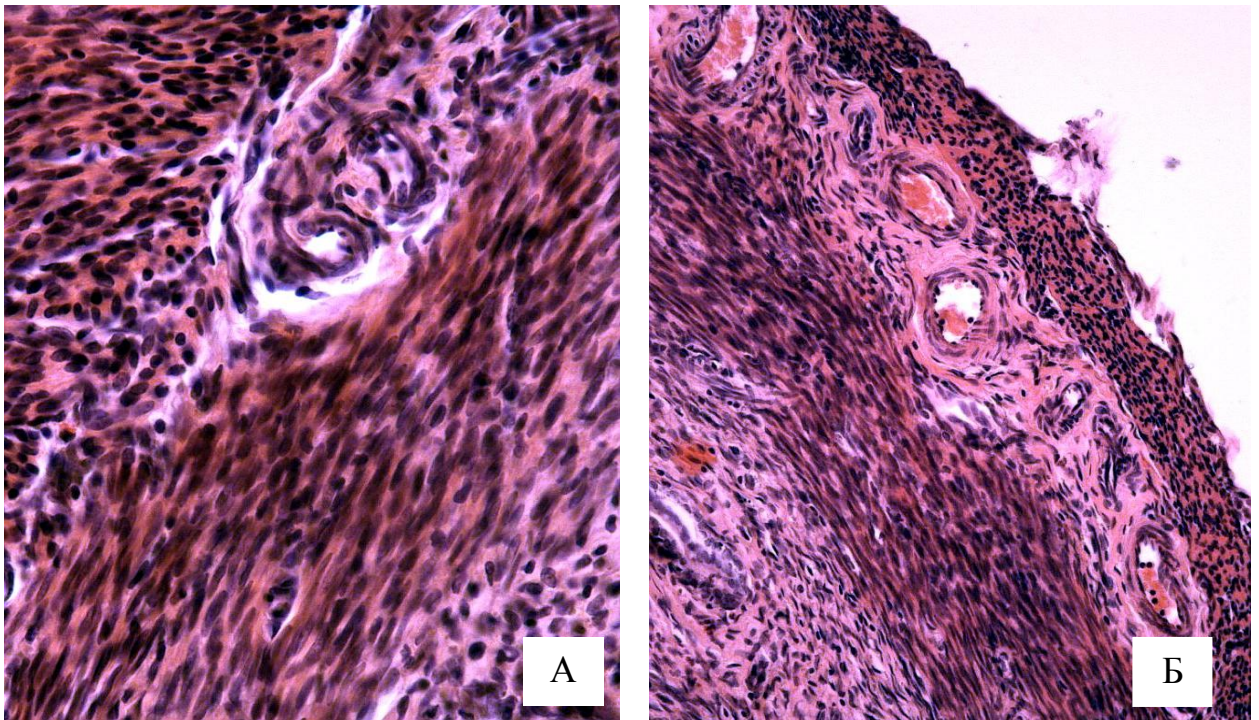


Рисунок 47. А – Слабовыраженные признаки отёка периваскулярной стромы миометрия; Б - полнокровие сосудов миометрия с признаками периваскулярного фиброза, участки дезорганизации волокон периваскулярных пространств миометрия, фаза эструса. Группа 5 (индуцированный тауринатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, x400, x200.

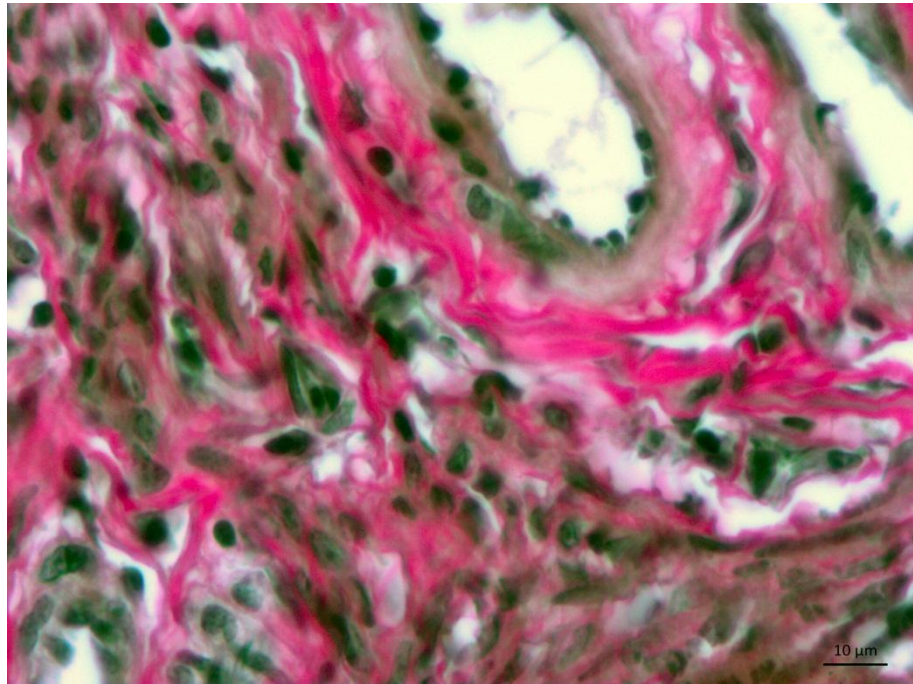


Рисунок 48. Слабовыраженные коллагенизация и фиброзирование периваскулярных областей спиральных артерий миометрия, фаза эструса. Группа 5 (индуцированный таурином магнием патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска по Ван-Гизону. Об. х40.

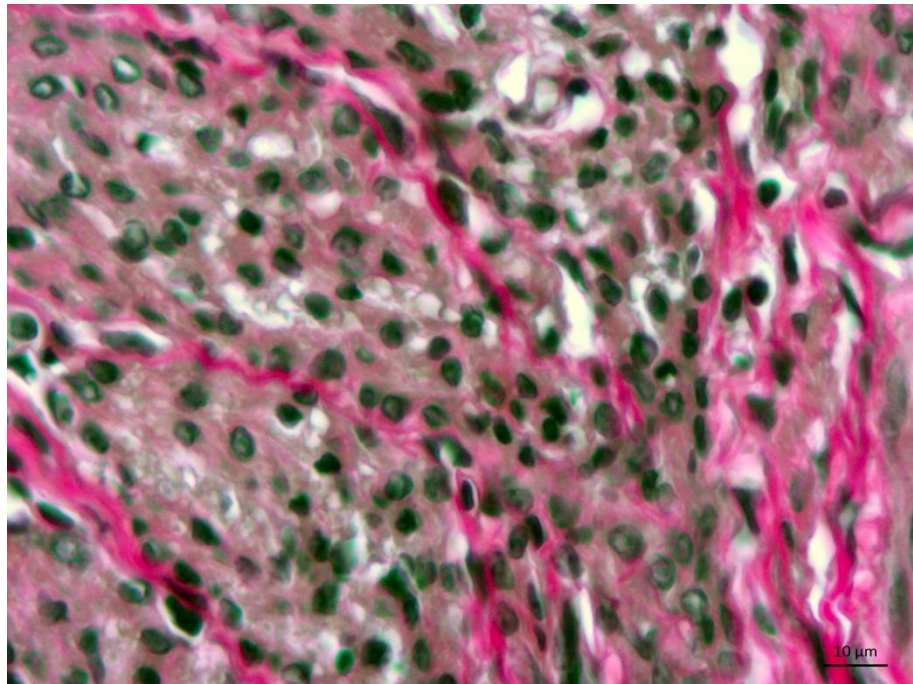


Рисунок 49. Слабовыраженная коллагенизация и фиброзирование стромы миометрия, фаза эструса. Группа 5 (индуцированный таурином магнием патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска по Ван-Гизону. Об. х40.

Подобные изменения наблюдались при измерении ОД ядер однослойного призматического эпителия, отмечалось достоверное

нарастание показателей соответственно на 13,33% ($p<0,05$) и 4,24% ($p<0,05$), как при сравнении с группой животных контрольной группы, так и при сравнении с группой алиментарного дефицита магния (табл.13).

В данном случае также увеличивалась высота экзокриноцитов и ОД ядер, толщина эндометрия и миометрия. Однако, высота экзокриноцитов не имела отличий от показателей контрольной группы, в то время как по сравнению с дефицитом магния высота клеток увеличивалась на 120,48% ($p<0,05$). Также отмечалось равномерное увеличение ОД ядер экзокриноцитов желёз относительно группы интактных животных на 11,14% ($p<0,05$) и группы алиментарного дефицита магния 9,17% ($p<0,05$).

Таблица 13

Морфометрические показатели матки крыс при коррекции дефицита магния таурином магния ($M\pm m$)

Морфометрические показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 5
Высота однослойного столбчатого эпителия, мкм	35,35±1,11	22,57±0,58*	54,43±0,57*#
ОД ядер однослойного столбчатого эпителия, %	30,11±4,7	39,20±2,83*	43,44±1,38*#
ОД желёз эндометрия, %	46,0±1,8	23,0±0,1*	23,0±0,6*
Высота экзокриноцитов желёз, мкм	36,49±0,48	16,56±0,17*	36,52±0,33#
ОД ядер экзокриноцитов желёз, %	37,45±1,67	39,42±2,75	48,59±1,75*#
Толщина эндометрия, мкм	915,81±22,90	408,11±9,76*	967,50±24,42#
Толщина миометрия, мкм	561,75±7,93	169,96±4,27*	501,84±13,63#
Отношение толщины эндометрия к миометрию, число	2,34±0,11	2,43±0,04	2,19±0,12
Толщина стенки сосудов миометрия, мкм	36,03±0,58	33,78±0,96	38,09±0,47

* - $p<0,05$ по отношению к группе 1 (интактные животные)

- $p<0,05$ по отношению к группе 2 (животные с алиментарным дефицитом магния).

При индуцированном таурином магния патомофроне алиментарного дефицита магния, относительная площадь коллагеновых волокон в периваскулярных областях спиральных артерий миометрия, увеличивалась на 7,08 % ($p<0,05$) по сравнению с группой животных контрольной группы. Относительно животных с алиментарным дефицитом магния относительная площадь коллагеновых волокон в периваскулярных пространствах снижается

на 6,48% ($p < 0,05$). Подобная, динамика изменения показателя отмечается и в строге эндометрия – увеличение относительной площади на 2,52% ($p > 0,05$), относительно контрольной группы и выраженное снижение относительной площади на коллагеновых волокон на 19,36% ($p < 0,05$), при сравнении с животными группы 2. В межклеточных пространствах миометрия относительная площадь коллагеновых волокон изменялась недостоверно относительно группы 1 и группы 2.

При гистологическом исследовании яичники покрыты слоем мезотелия обычного вида, в корковом веществе отмечались желтые тела различного размера с обильной васкуляризацией. Отмечались мелкоочаговые кровоизлияния в центральной зоне желтых тел, вакуольная дистрофия лютеоцитов, единичные клетки с признаками апоптоза, скудная лимфоцитарная инфильтрация (рис. 50).

Кроме этого, были выявлены атретические фолликулы с несколькими слоями фолликулярного эпителия, заполненные гомогенным слабо прокрашенным содержимым. Отмечалось незначительное количество первичных и вторичных фолликулов. Сосуды мозгового вещества были полнокровны с признаками периваскулярного отека и фиброза. Большинство ядер эндотелия артерий мозгового вещества яичников располагались перпендикулярно к базальной мембране, что свидетельствует о спазме.

При морфометрическом исследовании было установлено, что максимальные размеры желтых тел существенно не отличались от таковых при алиментарном дефиците магния (табл. 14).

Сохранялся разброс в размерах желтых тел, площадь лютеоцитов животных группы 1 и группы 3 не имела достоверных различий, в то время как площадь ядер была несколько уменьшена (на 5%), по сравнению с животными группы 2. В периваскулярных пространствах артерий яичника отмечалось снижение уровня коллагенизации (рис. 51).

При морфометрическом исследовании индуцированного тауринатом магния патоморфоза алиментарного дефицита магния активность

десмопластических процессов в ткани яичника была ниже, чем у животных группы алиментарного дефицита, что подтверждается снижением относительной площади коллагеновых волокон в периваскулярных пространствах стромы яичника на 5,61 % ($p > 0,05$).

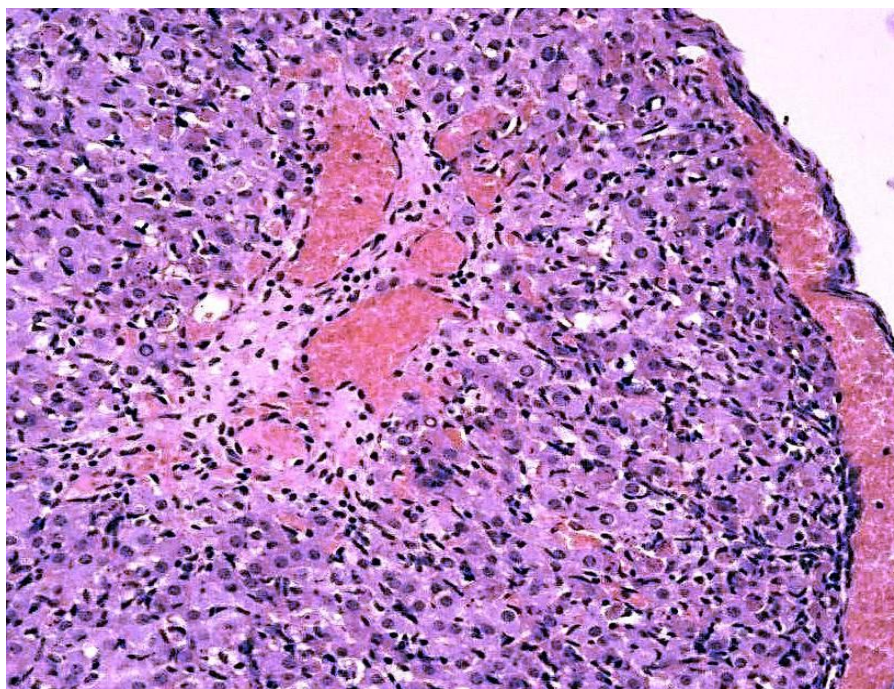


Рисунок 50. Полнокровие и обильная васкуляризация желтых тел, фаза эструса. Группа 5 (индуцированный таурином магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Таблица 14

Изменение морфометрических показателей яичников крыс при фармакологической коррекции таурином магния алиментарного дефицита магния ($M \pm m$)

Морфометрические показатели	Контроль	Дефицит магния	Тауринат магния
Толщина стенки сосудов, мкм	21,25 \pm 0,85	21,51 \pm 0,38	22,68 \pm 0,25
Площадь желтых тел, мкм ²	223192,4 \pm 193,1	222626,02 \pm 104211,61	223358,54 \pm 124444,21
Площадь лютеоцитов, мкм ²	446,95 \pm 14,35	358,4 \pm 8,5*	464,21 \pm 2,02 [#]
Площадь ядер лютеоцитов, мкм ²	128 \pm 3,8	132,72 \pm 1,77	126,5 \pm 0,96 [#]

* - $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения (интактные животные)

[#] - $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения (животные с алиментарным дефицитом магния)

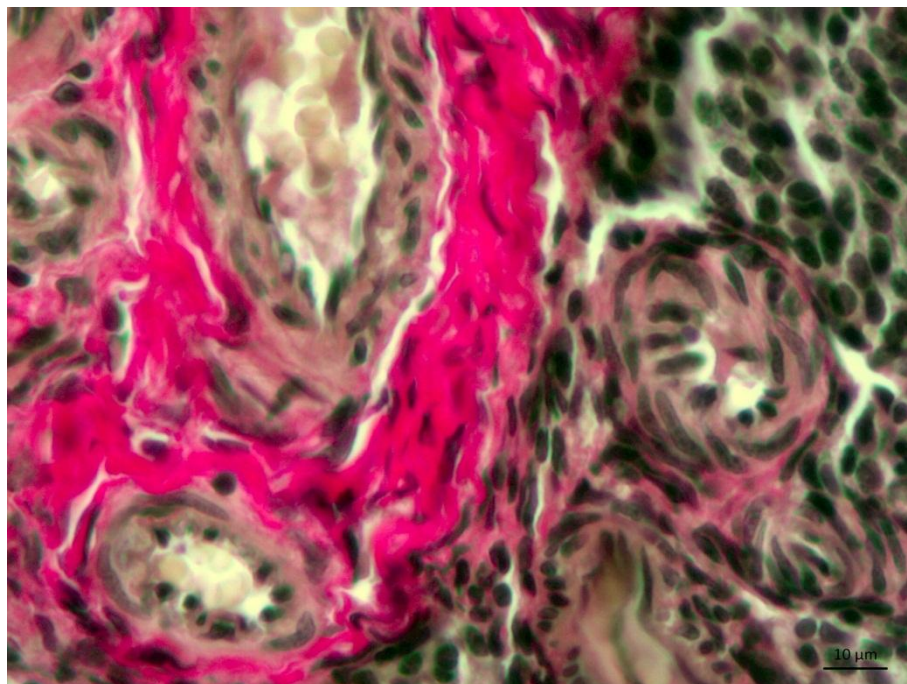


Рисунок 51. Выраженная коллагенизация и фиброзирование периваскулярных областей артерий яичника, фаза эструса. Группа 5 (индуцированный тауринатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска по Ван-Гизону. Об. х40.

Морфофункциональные изменения в матке и яичниках при индуцированном хлоридом магния патоморфозе алиментарного дефицита магния

При дефиците магния продолжительность фаз эстрального цикла при коррекции хлоридом магния (группа 6) нормализовалась. При этом отмечалась тенденция к увеличению длительности фазы эструса на 20,00% ($p > 0,05$) относительно показателей группы интактных животных, одновременно достоверно превышая на 72,66% ($p < 0,05$) показатели группы животных с алиментарным дефицитом магния. Продолжительность диэструса при индуцированном хлоридом магния патоморфозе алиментарного дефицита снижалась относительно показателей животных группы 1 на 31,58% ($p > 0,05$), и не отличалось от значений группы контроля. Сохранялась выраженное увеличение продолжительности фазы метаэструса как при сравнении с группой интактных животных на 146,15% ($p < 0,05$) так и при сравнении с группой алиментарного дефицита магния на 164,95% ($p < 0,05$) (табл. 15).

Патогистологические изменения в матке крыс, получавших хлорид магния, характеризовались незначительной зернистостью цитоплазмы поверхностного однослойного эпителия и наличием мелких перинуклеарных вакуолей. Ядра располагались преимущественно базально. В отдельных случаях наблюдались псевдопапиллярные выросты с сохранением структуры однослойного столбчатого эпителия (рис. 52).

Таблица 15

Влияние коррекции хлоридом магния на эстральный цикл крыс ($M \pm m$)

Группа	Стадии эстрального цикла (сутки)			
	Диэструс	Проэструс	Эструс	Метаэструс
Интактные животные (группа 1)	1,90±0,50	0,80±0,14	2,10±0,23	0,30±0,09
Дефицит магния (группа 2)	3,16±0,31*	0,61±0,07	1,45±0,18*	0,44±0,16
Хлорид магния (группа б)	1,3±0,88 [#]	0,7±0,1,1	2,52±0,33 [#]	0,73±0,09* [#]

* - $p < 0,05$ по отношению к группе 1 (интактные животные)

[#] - $p < 0,05$ по отношению к группе 2 (животные с алиментарным дефицитом магния)

Подлежащая строма была равномерной плотности за исключением участков перигландулярного отека среди клеточных элементов которой, отмечались единичные лимфоциты и эозинофилы. Сосуды эндометрия были полнокровны. В строме эндометрия располагались отдельные железы, в некоторых случаях мелкими группами. Экзокриноциты эндометриальных желез были преимущественно кубической формы с базально расположенными ядрами, отмечались фокусы экзокриноцитов в состоянии вакуольной дистрофии (рис. 53).

При исследовании миометрия было установлено, наличие очагового отека межмышечных пространств, гладкие миоциты имели четкую структуру с наличием нормохромных ядер (рис. 54).

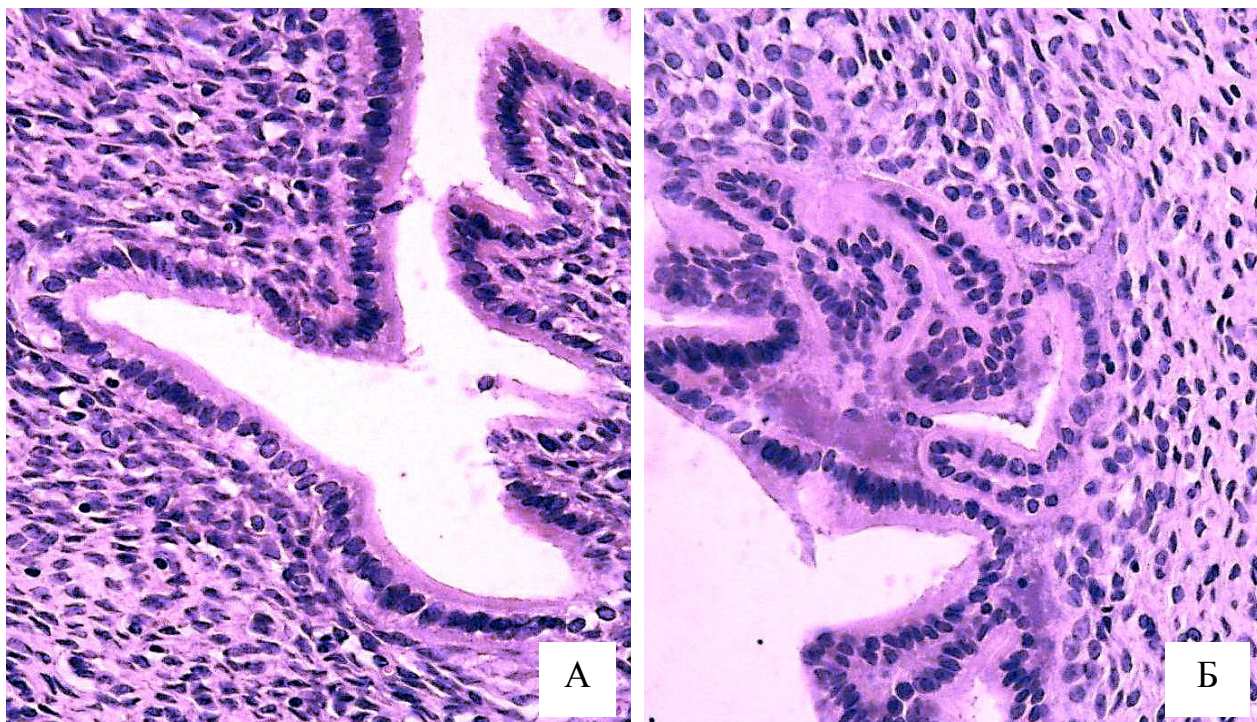


Рисунок 52. А – Признаки секреторных изменений в однослойном столбчатом эпителии эндометрия; фаза эструса. Группа 6 (индуцированный хлоридом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Б – Псевдопапиллярные структуры эндометрия, выстланные однослойным столбчатым эпителием эндометрия, фаза эструса. Группа 6 (индуцированный хлоридом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, А х400, Б х400.

Цитоплазма миоцитов имела некоторую зернистость. В строме миометрия отмечались единичные лимфоциты. В некоторых случаях наблюдались участки малокровия и признаки спазмирования сосудов миометрия, но большинство сосудов были полнокровны (рис. 55). Отмечались признаки отека, фиброза, но в меньшей степени, чем в миометрии животных при алиментарном дефиците магния (рис. 56, 57).

При морфометрическом исследовании матки крыс было выявлено, что при фармакологической коррекции хлоридом магния наблюдалось выраженное нарастание высоты однослойного столбчатого эпителия на 63,63% ($p < 0,05$) относительно группы интактных животных, а относительно группы животных с алиментарным дефицитом магния отмечалось резкое нарастание показателей на 156,35% ($p < 0,05$). Од ядер однослойного столбчатого эпителия увеличивалась в данной экспериментальной модели на 14,18% ($p < 0,05$) относительно интактной группы и на 5,09% ($p < 0,05$),

относительно группы животных находившихся на безмагниевой диете (табл. 16).

Высота экзокриноцитов желёз эндометрия превышала данные группы алиментарного дефицита на 34,33% ($p < 0,05$), но оставалась достоверно ниже показателей контрольной группы на 39,02% ($p < 0,05$). При этом ОД ядер экзокриноцитов желёз увеличивалась на 7,39% ($p > 0,05$), относительно животных с алиментарным дефицитом магния и достоверно нарастала на 9,36% ($p < 0,05$), относительно группы животных интактной группы.

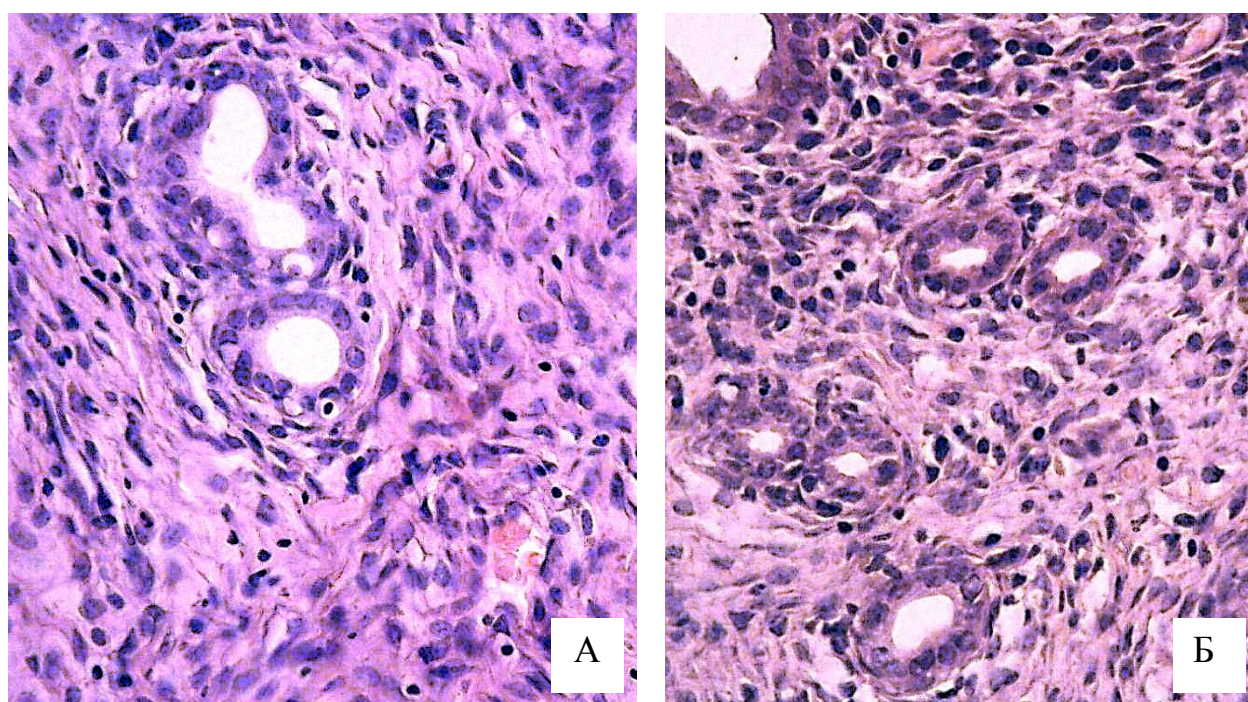


Рисунок 53. А – Вакуольная дистрофия отдельных экзокриноцитов маточных желёз эндометрия, фаза эструса. Группа 6 (индуцированный хлоридом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния); Б - Скудная лимфоцитарная инфильтрация стромы эндометрия, эндометриальные железы выстланные кубическими и призматическими экзокриноцитами, фаза эструса. Группа 6 (индуцированный хлоридом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, А х400, Б х400.

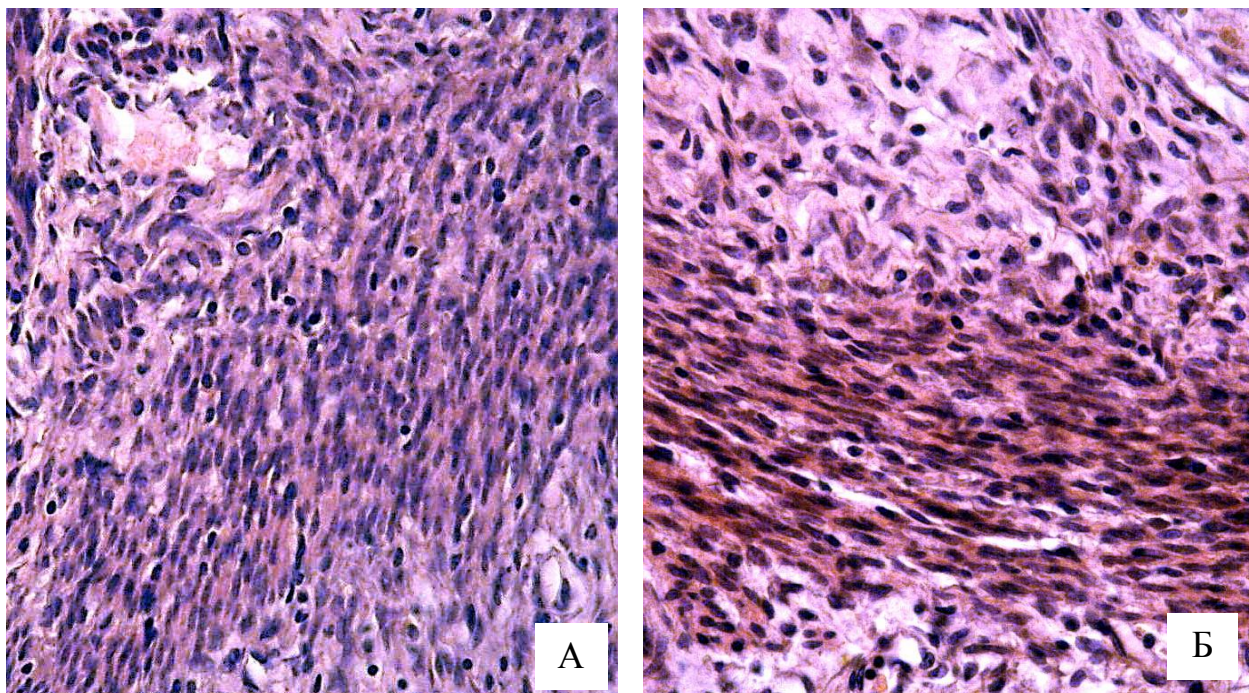


Рисунок 54. А, Б - Единичные лимфоциты, слабовыраженные явления внутриклеточного отёка и отека межмышечных пространств миометрия, фаза эструса. Группа 6 (индуцированный хлоридом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, А х400, Б х400.

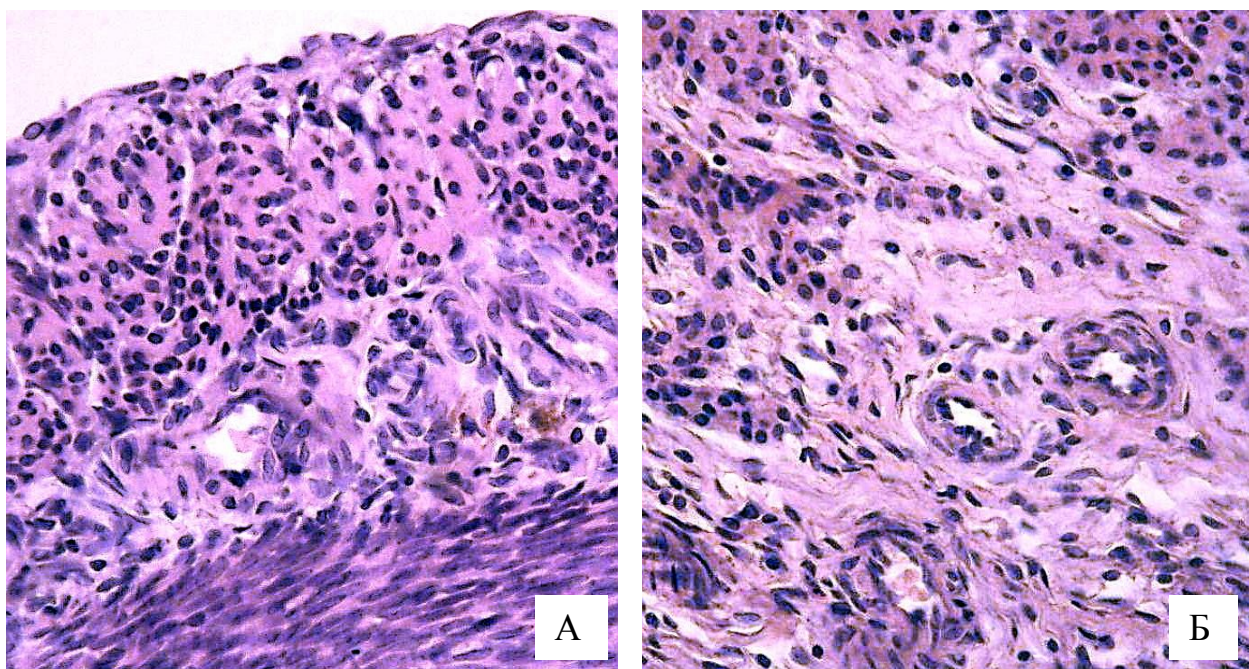


Рисунок 55. А, Б - Малокровие сосудов миометрия, признаки спазма и периваскулярного отека, участки стромы неравномерной плотности, фаза эструса. Группа 6 (индуцированный хлоридом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, А х400, Б х400.

Изменение морфометрических показателей матки крыс при коррекции дефицита магния хлоридом магния $M \pm m$

Морфометрические показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 6
Высота однослойного столбчатого эпителия, мкм	35,35±1,11	22,57±0,58*	57,85±0,85* [#]
ОД ядер однослойного столбчатого эпителия, %	30,11±4,7	39,20±2,83*	44,29±1,55* [#]
ОД желез эндометрия, %	46,0±1,8	23,0±0,1*	14,0±0,3* [#]
Высота экзокриноцитов желёз, мкм	36,49±0,48	16,56±0,17*	22,25±0,47* [#]
ОД ядер экзокриноцитов желёз, %	37,45±1,67	39,42±2,75	46,81±1,96*
Толщина эндометрия, мкм	915,81±22,90	408,11±9,76*	1136,32±43,58 [#]
Толщина миометрия, мкм	561,75±7,93	169,96±4,27*	661,69±23,58 [#]
Отношение толщины эндометрия к миометрию, число	2,34±0,11	2,43±0,04	1,17±0,06* [#]
Толщина стенки сосудов миометрия, мкм	36,03±0,58	33,78±0,96	46,57±0,85*

* - $p < 0,05$ по отношению к группе 1 (интактные животные)

[#] - $p < 0,05$ по отношению к группе 2 (животные с алиментарным дефицитом магния).

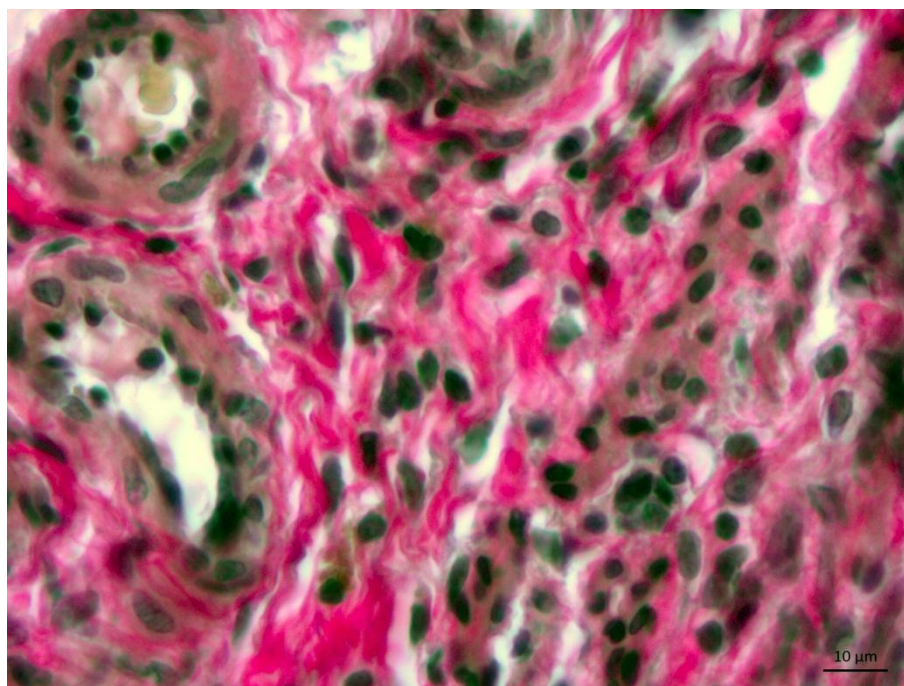


Рисунок 56. Умеренная коллагенизация и фибрирование периваскулярных областей спиральных артерий миометрия, фаза эструса. Группа 6 (индуцированный хлоридом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска по Ван-Гизону. Об. x40.

Отмечалось довольно резкое увеличение толщины миометрия на 289,33% ($p < 0,05$) и эндометрия 178,44% ($p < 0,05$), относительно показателей группы дефицита магния, нормализация и даже незначительное превышение

на 17,79% ($p>0,05$) и 24,08% ($p>0,05$) показателей животных контрольной группы. Неравномерная динамика увеличения толщины эндометрия и миометрия подтверждается резким снижением отношения эндометрия к миометрию на 51,73% ($p<0,05$) и 49,99% ($p<0,05$), относительно значений групп животных с алиментарным дефицитом магния и группы интактных животных соответственно.

Толщина стенки артерий миометрия рогов матки превышала значения групп животных с алиментарным дефицитом магния и группы интактных животных на 37,87% ($p>0,05$) и 29,24% ($p>0,05$) соответственно.

При гистологическом исследовании яичников при коррекции хлоридом магния на фоне большого количества крупных желтых тел наблюдалось наличие фолликулов на различных стадиях фолликулогенеза. Мезотелий яичников был сохранен и имел обычное строение.

При относительно сохранных фолликулах отмечалась вакуольная дистрофия лютеоцитов, очаговое полнокровие и васкуляризация желтых тел. В мозговом веществе яичника отмечались явления нарушения кровообращения, сосуды мозгового вещества сохраняли черты нормального строения (рис. 56).

При морфометрическом исследовании отмечалось обилие крупных желтых тел с небольшим отклонением в размерах (табл. 17).

Лютеоциты были достаточно крупными и превышали размеры клеток при дефиците магния на 67% ($p<0,05$), в то время как площадь ядер не имела достоверных отличий. Также отмечалось достоверно увеличение на 36,59% ($p<0,05$) толщины стенки артерий относительно группы животных с алиментарным дефицитом магния и выраженное но не достоверное увеличение показателей на 38,25% ($p>0,05$) при сравнении показателями группы интактных животных.

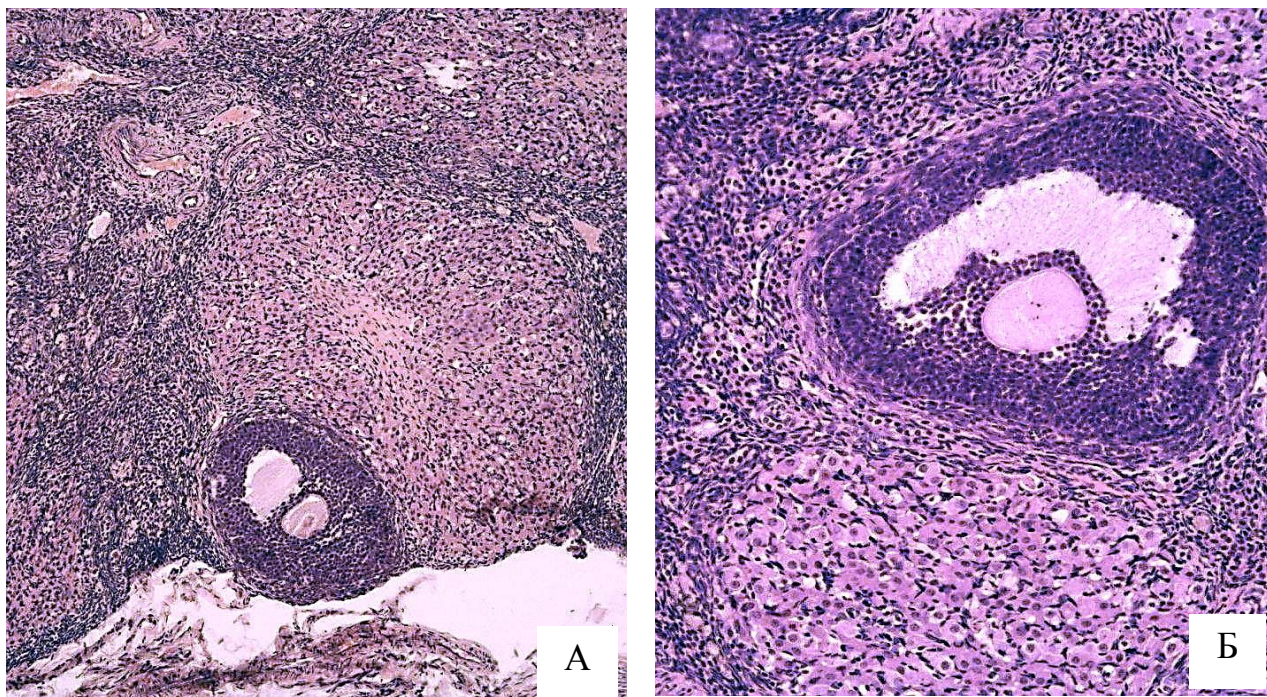


Рисунок 56. Вторичные фолликулы, фаза эструса. Группа 6 (индуцированный хлоридом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска гематоксилином и эозином, А х200, Б х400.

Таблица 17

Изменение морфометрических показателей яичников крыс при фармакологической коррекции хлоридом магния алиментарного дефицита магния

Морфометрические показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 6
Толщина стенки сосудов, мкм	21,25±0,85	21,51± 0,38	29,38±0,98*#
Площадь желтых тел, мкм ²	223192,4±193,1	222626,02 ± 104211,61	385696,71±61236,4*
Площадь лютеоцитов, мкм ²	446,95±14,35	358,4±8,5*	598,15±1,36*#
Площадь ядер лютеоцитов, мкм ²	128±3,8	132,72±1,77	131,96±1,36

* - $p < 0,05$ по отношению к группе 1 (интактные животные)

- $p < 0,05$ по отношению к группе 2 (животные с алиментарным дефицитом магния)

Активность десмопластических процессов при индуцированном хлоридом магния патоморфозе алиментарного дефицита магния, также снижалась. Коллагенизация и фиброзирование периваскулярных пространств яичника при коррекции хлоридом магния алиментарного дефицита магния

снижалась, что подтверждается уменьшением относительной площади коллагеновых волокон в периваскулярных пространствах яичника на 5,61% ($p>0,05$) (рис. 57)

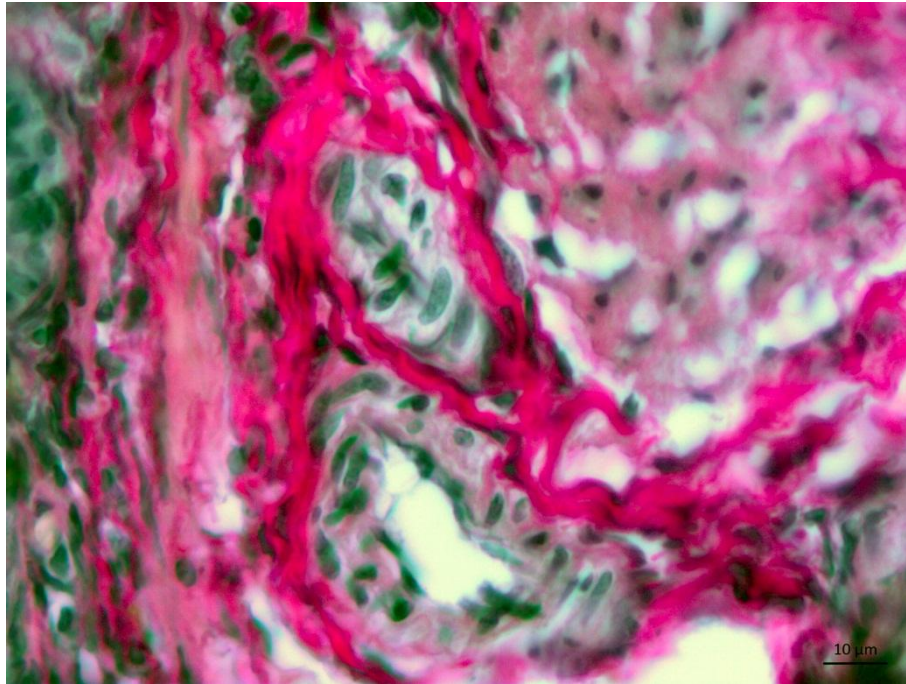


Рисунок 57. Умеренная коллагенизация и фибрирование периваскулярных областей артерий яичника, фаза эструса. Группа 6 (индуцированный хлоридом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния). Окраска по Ван-Гизону. Об. х40.

3.4 Сравнительный анализ морфометрических показателей матки и яичников при моделировании алиментарного дефицита магния и при его фармакологической коррекции

При сравнении результатов морфометрического исследования между экспериментальными группами проводили двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для каждой группы с анализом статистической значимости различий между группами по Краскала-Уоллису и последующими множественными сравнениями по Сигелу-Кастеллану, рассчитывали значение и 95% доверительный интервал d-Коэна для оценки «биологической значимости» наблюдаемых изменений.

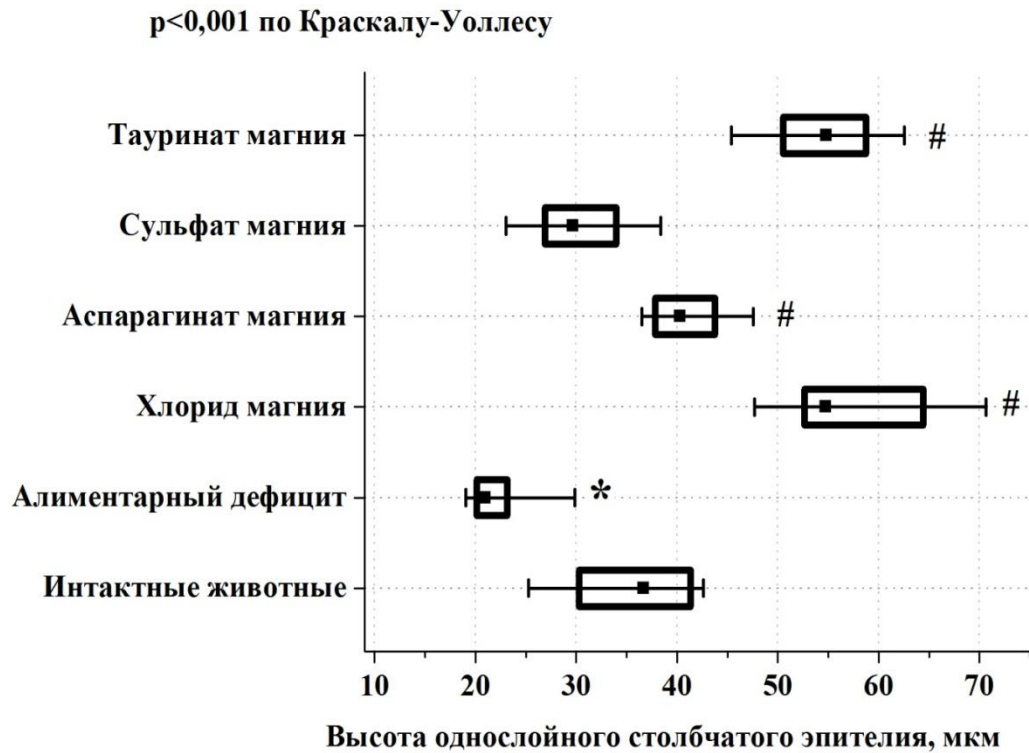
Распределение значений высоты однослойного столчатого эпителия (таблица 18), сопровождалось различным распределением значений перцентельных (0,05-0,95) и интерквартильных (0,25-0,75) интервалов (рис 58).

Таблица 18

Распределение животных по высоте однослойного столчатого эпителия в группах сравнения

Распределение животных по высоте однослойного столчатого эпителия в группах сравнения							
Группы животных	Перцентели						
	М	s	0,05	0,25	Медиана	0,75	0,95
Интактные животные	35,35	7,36	25,29	30,25	36,68	41,34	42,60
группа алиментарного дефицита магния	22,57	4,42	19,01	20,09	20,99	23,13	29,85
группа коррекции алиментарного дефицита магния хлоридом магния	57,85	9,00	47,67	52,65	54,75	64,40	70,66
группа коррекции алиментарного дефицита аспарагинатом магния	41,18	4,44	36,52	37,80	40,29	43,76	47,58
группа коррекции алиментарного дефицита сульфатом магния	30,41	7,50	23,04	26,90	29,66	33,99	38,39
группа коррекции алиментарного дефицита тауринатом магния	54,43	7,91	45,36	50,54	54,82	58,75	62,58

При сравнении интервалов значений высоты однослойного столбчатого эпителия отмечается достоверное снижение интерквартильного интервала группы алиментарного дефицита магния по сравнению с показателями группы контроля ($p < 0,001$), при этом отмечается пересечение только перцентельных интервалов групп, т.е. большинство значений данного параметра значимо различаются.



* - $p < 0,001$ по отношению к группе 1 (интактные животные).

- $p < 0,001$ по отношению к группе 2 (животные с алиментарным дефицитом магния)

Рисунок 58. Распределение значений высоты однослойного столбчатого эпителия в экспериментальных группах.

При индуцированном хлоридом магния и таурином магния патоморфозе дефицита магния отмечается выраженное превышение значений перцентельных и интерквартильных интервалов относительно значений группы животных с алиментарным дефицитом магния и несколько менее значимое, но достоверно превышение значений интервалов относительно группы интактных животных ($p < 0,001$), что свидетельствует о значимом увеличении данного параметра у животных групп. При анализе изменений интервалов значений групп индуцированного патоморфоза аспарагинатом и

сульфатом магния, отмечается их совпадение с параметрами значений перцентельных группы интактных животных, таким образом, отмечается отсутствие выраженных различий высоты однослойного столбчатого эпителия в этих экспериментальных группах.

Данная динамика изменений высоты однослойного призматического эпителия была подтверждена колебаниями Cohen`s d, относительно группы контроля и характеризовалась достоверным снижением Cohen`s d до -1,49 (ДИ -2,60:-0,38) в группе алиментарного дефицита и свидетельствует о высокой степени выраженности различий значений данного показателя в сравниваемых группах. Слабовыраженная отрицательная динамика показателя -0,47 (ДИ -1,47: 0,53) в группе индуцированного сульфатом магния патоморфоза дефицита магния, характеризует умеренное и недостоверное снижение высоты однослойного столбчатого эпителия у животных этой группы по сравнению с показателями интактных самок. Выраженное повышение Cohen`s d к значениям интактных животных, в группах индуцированного патоморфоза хлоридом магния и таурином магния 1,49 (ДИ 0,74:3,16) и 1,77 (ДИ 0,60:2,93) подтверждает значительное и достоверное увеличение высоты однослойного столбчатого эпителия, соответственно (табл. 19).

Таблица 19

Показатели Cohen`s d однослойного столбчатого эпителия относительно группы животных интактной группы при дефиците магния и его фармакологической коррекции

Cohen`s d высоты однослойного столбчатого эпителия относительно группы интактных животных				
	Cohen`s d	Доверительный интервал		Сигма d
группа алиментарного дефицита магния	-1,49	-2,60	-0,38	0,57
группа коррекции хлоридом магния	1,94	0,74	3,13	0,61
группа коррекции аспарагинатом магния	0,68	-0,34	1,69	0,52
группа коррекции сульфатом магния	-0,47	-1,47	0,53	0,51
группа коррекции таурином магния	1,77	0,60	2,93	0,59

При сравнении животных, находившихся на безмагниевой диете, отмечается умеренное, но не достоверное увеличение высоты однослойного столбчатого эпителия при коррекции сульфатом магния, что подтверждается умеренным, но недостоверным увеличением Cohen`s d 0,90 (ДИ -0,07:1,87). Выраженное увеличение однослойного столбчатого эпителия относительно показателей животных 2-ой экспериментальной группы подтверждается достоверными высокими значениями Cohen`s d в группах индуцированного патоморфоза дефицита магния хлоридом магния 3,52 (ДИ 2,04:4,99), аспарагинатом магния 2,97 (ДИ 1,63:4,31) и тауринатом магния 3,52 (ДИ 2,04:4,99) (табл. 20).

Таблица 20

Показатели Cohen`s d однослойного столбчатого эпителия значений групп фармакологической коррекции относительно значений при дефиците магния

Cohen`s d высоты однослойного столбчатого эпителия относительно группы животных с алиментарным дефицитом магния				
	Cohen`s d	Доверительный интервал		Сигма d
группа коррекции хлоридом магния	3,52	2,04	4,99	0,75
группа коррекции аспарагинатом магния	2,97	1,63	4,31	0,68
группа коррекции сульфатом магния	0,90	-0,07	1,87	0,49
группа коррекции тауринатом магния	3,52	2,04	4,99	0,75

Высота экзокриноцитов желёз эндометрия, также характеризовалась несколько неравномерным распределением интервалов полученных значений (табл. 21). При сопоставлении перцентильных и интерквартильных интервалов в группах с индуцированным патоморфозом тауринатом магния дефицита магния и интактных (контрольных) животных, значимых изменений выявлено не было, хотя перцентильный интервал полученных значений был несколько больше аналогичного интервала контрольной группы ($p > 0,001$), что характеризует нормализацию данного показателя, хотя

и отмечается более выраженная вариабельность размеров эзокриноцитов относительно группы контроля.

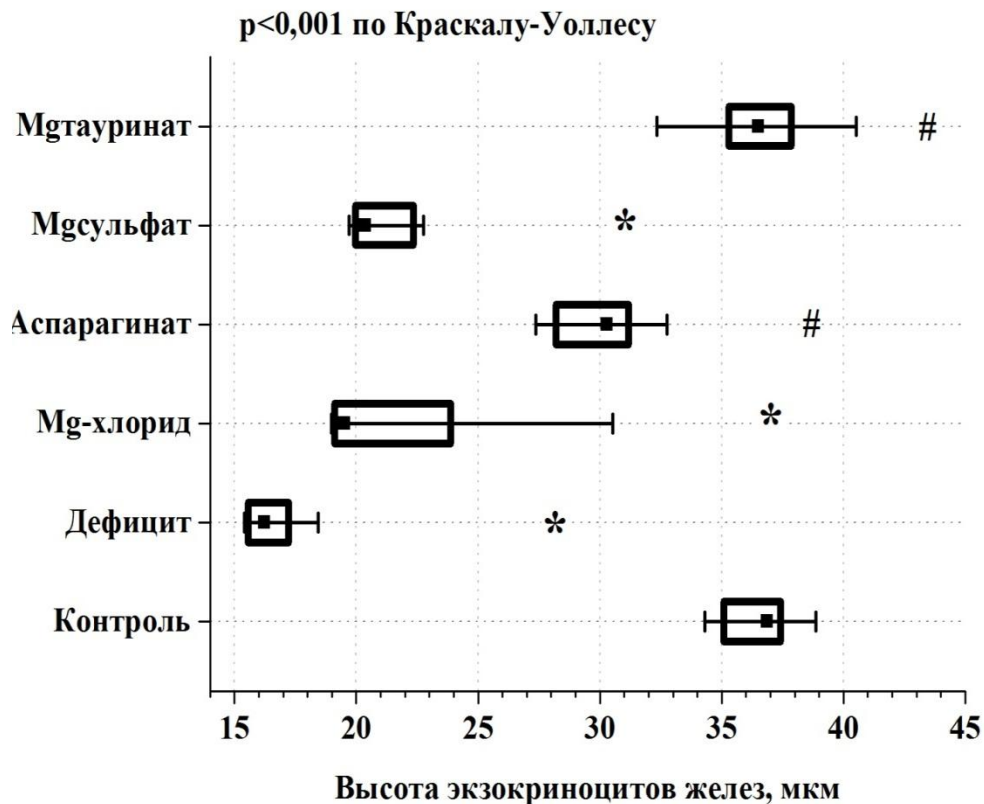
Таблица 21

Распределение животных по высоте эзокриноцитов желёз эндометрия в группах сравнения

Распределение животных по высоте эзокриноцитов желёз эндометрия в группах сравнения							
Группы животных	Перцентели						
	М	s	0,05	0,25	Медиана	0,75	0,95
группа контроля	36,49	1,84	34,32	35,09	36,88	37,41	38,88
группа алиментарного дефицита магния	16,56	1,23	15,40	15,55	16,22	17,22	18,44
группа коррекции хлоридом магния	22,25	5,23	18,98	19,11	19,51	23,86	30,53
группа коррекции аспарагинатом магния	29,99	2,12	27,36	28,19	30,30	31,19	32,76
группа коррекции сульфатом магния	20,99	1,35	19,69	19,96	20,38	22,35	22,76
группа коррекции тауринатом магния	36,52	1,20	32,35	35,30	36,52	37,86	40,51

Высота эзокриноцитов желёз эндометрия контрольной группы и группы коррекции тауринатом магния была выражено больше, высоты эзокриноцитов желёз эндометрия животных с алиментарным дефицитом магния, что подтверждается их достоверным различием интерквартильных и перцентельных интервалов, с выраженным увеличением их значений относительно показателей животных с дефицитом магния ($p < 0,001$). Интервалы значений группы коррекции хлоридом магния были недостоверно, но несколько ниже значений контрольной группы, одновременно они достоверно превышали интервалы значений группы животных с алиментарным дефицитом магния, что, по-видимому, отражает выраженное положительное влияние аспарагината магния на метаболизм эзокриноцитов желёз эндометрия, при не полностью компенсированном минеральном дисбалансе. Полученные интервалы значений групп с индуцированным патоморфозом дефицита магния, сульфатом магния и

хлоридом магния достоверно отличались от значений группы интактных животных ($p < 0,001$) и приближались к значениям группы животных с алиментарным дефицитом магния, при этом интервалы интерквартильных значений этих групп не пересекались с аналогичными значениями группы дефицита, характеризуя слабое положительное влияние сульфата магния и хлорида магния на метаболизм экзокриноцитов желёз эндометрия, при незначительной компенсации минерального обмена. Однако отмечалось минимальное пересечение перцентильных значений этих групп коррекции и группы животных с дефицитом магния (рис. 59).



* - $p < 0,001$ по отношению к группе 1 (интактные животные).

- $p < 0,001$ по отношению к группе 2 (животные с алиментарным дефицитом магния)

Рисунок 59. Распределение значений высоты экзокриноцитов желёз эндометрия в экспериментальных группах.

Полученные распределения значений высоты экзокриноцитов желёз эндометрия, подтверждаются динамикой изменений Cohen`s d в сравниваемых группах. При сравнении с группой контроля отмечалось

наибольшее достоверное снижение Cohen`s d -9,01 (ДИ 12,39:5,63) отмечалось в группе животных с алиментарным дефицитом магния, также выраженно изменялись показатели группы коррекции сульфатом магния - 6,80 (ДИ -9,44:-4,17), данные изменения подтверждают выраженное и достоверное снижение высоты экзокриноцитов желёз эндометрия относительно исходных значений. Менее значимое, относительно исходных значений, но достоверное снижение высоты экзокриноцитов желёз подтверждаются снижением Cohen`s d в группах коррекции хлоридом магния -2,57 (ДИ -3,94:-1,20) и аспарагинатом магния -3,32 (-3,63:-4,17), что связано с неравномерностью высоты экзокриноцитов и как следствие широким перцентельным интервалом значений (в группе коррекции хлоридом магния) и подтверждая выраженную положительную динамику влияния коррекции близкими значениями медианы интервалов (в группе коррекции аспарагинатом магния) (табл. 22).

Таблица 22

Показатели Cohen`s d высоты экзокриноцитов желёз эндометрия относительно контрольных значений при дефиците магния и его фармакологической коррекции

Cohen`s d высоты экзокриноцитов желёз эндометрия относительно группы контроля				
	Cohen`s d	Доверительный интервал		Сигма d
группа алиментарного дефицита магния	-9,01	-12,39	-5,63	1,72
группа коррекции хлоридом магния	-2,57	-3,94	-1,20	0,70
группа коррекции аспарагинатом магния	-2,32	-3,63	-1,01	0,67
группа коррекции сульфатом магния	-6,80	-9,44	-4,17	1,35
группа коррекции тауринатом магния	0,01	-1,00	1,03	0,52

При сравнении высоты экзокриноцитов желёз эндометрия в группах животных с фармакологической коррекцией алиментарного дефицита магния, с группой животных находившихся на безмагниевой диете,

отмечается незначительное, но достоверное увеличение Cohen`s d в группах коррекции хлоридом магния 1,06 (ДИ 0,01:2,10) и в группе коррекции сульфатом магния 2,42 (ДИ 1,13:3,71), характеризуя тем самым слабовыраженное но положительное влияние этих препаратов на экзокриноциты желёз. Наибольшие значения Cohen`s d отмечались в группах коррекции таурином магния 11,61 (ДИ 7,47: 15,75) и в группе коррекции аспарагинатом магния 5,48 (ДИ 3,34:7,62), подтверждая выраженное положительное влияние коррекции таурином и аспарагинатом магния (табл. 23).

Таблица 23

Показатели Cohen`s d высоты экзокриноцитов желёз эндометрия относительно дефицита магния и при его фармакологической коррекции

Cohen`s d высоты экзокриноцитов желёз эндометрия относительно дефицита магния и при его фармакологической коррекции				
	Cohen`s d	Доверительный интервал		Сигма d
группа коррекции хлоридом магния	1,06	0,01	2,10	0,53
группа коррекции аспарагинатом магния	5,48	3,34	7,62	1,09
группа коррекции сульфатом магния	2,42	1,13	3,71	0,66
группа коррекции таурином магния	11,61	7,47	15,75	2,11

Изменения значений толщины эндометрия (табл. 24), в исследуемых экспериментальных группах, сопровождалось различным распределением значений перцентильных (0,05-0,95) и интерквартильных (0,25-0,75) интервалов, характеризуя в той или иной степени неравномерную реакцию преимущественно в группах коррекции, при этом отмечается, что толщина эндометрия более выражено и равномерно снижалась у животных с алиментарным дефицитом магния. В группах животных с фармакологической коррекцией отмечалась выраженная неравномерность реакции эндометрия на препарат, но при этом наблюдалась практически нормализация толщины эндометрия при коррекции сульфатом магния и

таурином магния. Однако, при индуцированном патоморфозе аспарагинатом магния и хлоридом магния дефицита магния отмечалась склонность к гипертрофии эндометрия.

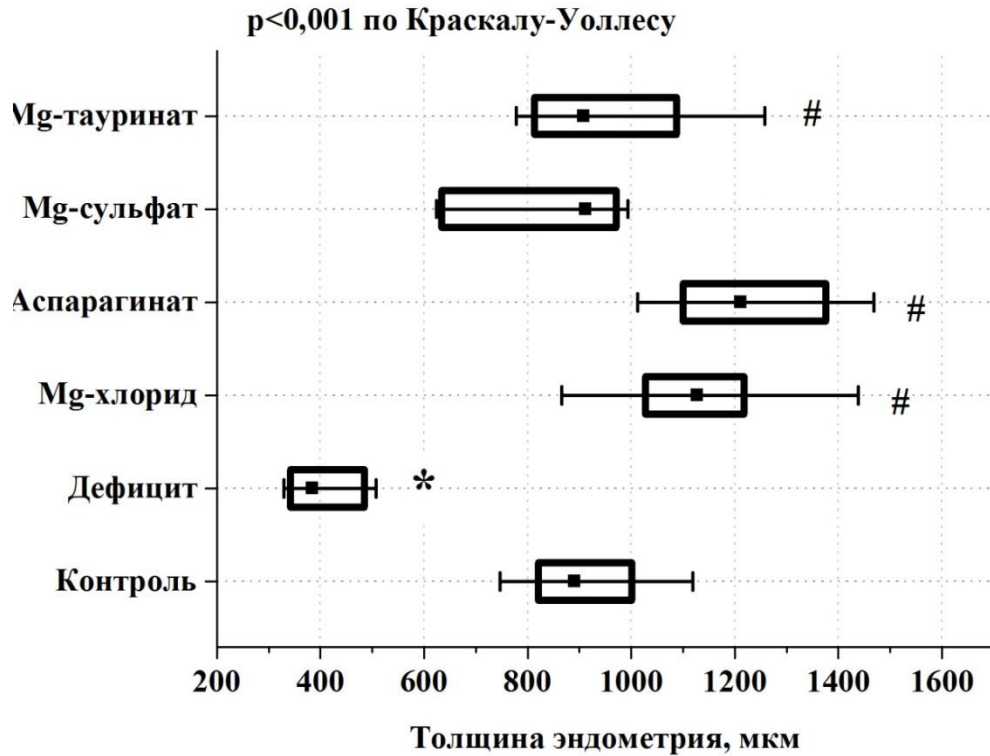
Таблица 24

Распределение животных по толщине эндометрия в группах сравнения

Группы животных	M	s	Перцентили				
			0,05	0,25	Медиана	0,75	0,95
Интактные животные	915,81	148,01	746,48	820,57	890,22	1001,12	1119,06
группа алиментарного дефицита Mg	408,11	78,94	329,68	341,70	384,51	485,01	507,05
группа коррекции хлоридом магния	1136,32	211,68	865,18	1026,96	1127,40	1218,06	1437,97
группа коррекции аспарагинатом магния	1231,93	184,30	1012,17	1099,85	1211,60	1375,14	1468,14
группа коррекции сульфатом магния	832,61	172,07	623,55	633,39	912,58	971,28	993,90
группа коррекции таурином магния	967,50	197,74	777,35	812,50	908,16	1087,73	1257,51

Данная динамика изменений толщины эндометрия в исследуемых группах подтверждается выраженным и достоверным снижением перцентильных и интерквартильных значений интервалов в группе алиментарного дефицита магния ($p < 0.001$) относительно показателей интактных животных. В группах коррекции хлоридом магния, аспарагинатом магния, сульфатом и таурином магния ($p < 0,001$), при этом пересечений перцентильных и интерквартильных интервалов группы с показателями группы алиментарного дефицита не отмечается. При этом в группе алиментарного дефицита магния отмечается достаточно плотное распределение значений, что характеризуется незначительной разницей между интерквартильным и перцентильным интервалами, в остальных группах отмечается достаточно большое распределение значений интервалов.

При сравнении групп коррекции с группой интактных животных отмечается пересечение перцентильных интервалов всех сравниваемых групп, значения интерквартильных интервалов не пересекаются в группах коррекции хлоридом и аспарагинатом магния не пересекаются с интерквартильным интервалом группы интактных животных, что также подтверждает динамику показателя (рис 60).



* - $p < 0,001$ по отношению к группе 1 (интактные животные).

- $p < 0,001$ по отношению к группе 2 (животные с алиментарным дефицитом магния)

Рисунок 60. Распределение значений толщины эндометрия в экспериментальных группах

Динамика изменений толщины эндометрия подтверждается при анализе доверительных интервалов значений толщины эндометрия в экспериментальных группах и Cohen`s d относительно группы интактных животных, отмечалось наиболее выраженное и достоверное снижение Cohen`s d -3,0 (ДИ -4,54:-1,54), в группе дефицитных животных, что подтверждает выраженное снижение толщины эндометрия. Слабовыраженная отрицательная динамика в значениях Cohen`s d отмечалась в группе коррекции сульфатом магния -0,37, при этом границы

доверительного интервала были не достоверны (ДИ -1,39:0,66) относительно группы контроля, что подтверждает неравномерность реакции эндометрия на препарат. Рост Cohen`s d определялся в группах коррекции хлоридом магния 0,85 (ДИ -0,21:1,91), таурином магния 0,21 (ДИ -0,81:1,23) и аспарагинатом магния 1,34 (ДИ 0,22:2,46), при этом границы доверительного интервала были достоверны только в группе значений коррекции аспарагинатом магния, данные изменения также подтверждают динамику изменения толщины эндометрия и тенденцию к гипертрофии в соответствующих группах (табл. 25).

Таблица 25

Показатели Cohen`s d толщины эндометрия относительно контрольных значений при дефиците магния и его фармакологической коррекции

Показатели Cohen`s d толщины эндометрия относительно контрольных значений при дефиците магния и его фармакологической коррекции				
	Cohen`s d	Доверительный интервал		Сигма d
группа алиментарного дефицита магния	-3,03	-4,51	-1,54	0,76
группа коррекции хлоридом магния	0,85	-0,21	1,91	0,54
группа коррекции аспарагинатом магния	1,34	0,22	2,46	0,57
группа коррекции сульфатом магния	-0,37	-1,39	0,66	0,52
группа коррекции таурином магния	0,21	-0,81	1,23	0,52

При анализе изменений толщины эндометрия Cohen`s d относительно значений группы алиментарного дефицита магния, в группах индуцированного патоморфоза отмечалось достоверное увеличение его значений, наиболее выраженное в группе с использованием аспарагината магния 4,11 (ДИ 2,38:5,84) и в группе хлорида магния 3,22 (ДИ 1,74:4,71), несколько меньшие значения отмечались в группах индуцированного патоморфоза сульфатом магния и таурином магния 2,24 (ДИ 0,99:3,49) и 2,63 (1,29:3,97) соответственно. Изменения Cohen`s d толщины эндометрия в группах индуцированного патоморфоза относительно животных с

алиментарным дефицитом магния подтверждают то, что отмечается выраженная положительная реакция эндометрия животных с алиментарным дефицитом магния, при этом несколько менее выраженная реакция отмечалась в группах индуцированного патоморфоза тауринатом магния и сульфатом магния (табл. 26).

Таблица 26

Показатели Cohen`s d толщины эндометрия относительно значений дефицита магния и его фармакологической коррекции

Cohen`s d толщины эндометрия относительно значений дефицита магния и при его фармакологической коррекции				
	Cohen`s d	Доверительный интервал		Сигма d
группа коррекции хлоридом магния	3,22	1,74	4,71	0,76
группа коррекции аспарагинатом магния	4,11	2,38	5,84	0,88
группа коррекции сульфатом магния	2,24	0,99	3,49	0,64
группа коррекции тауринатом магния	2,63	1,29	3,97	0,68

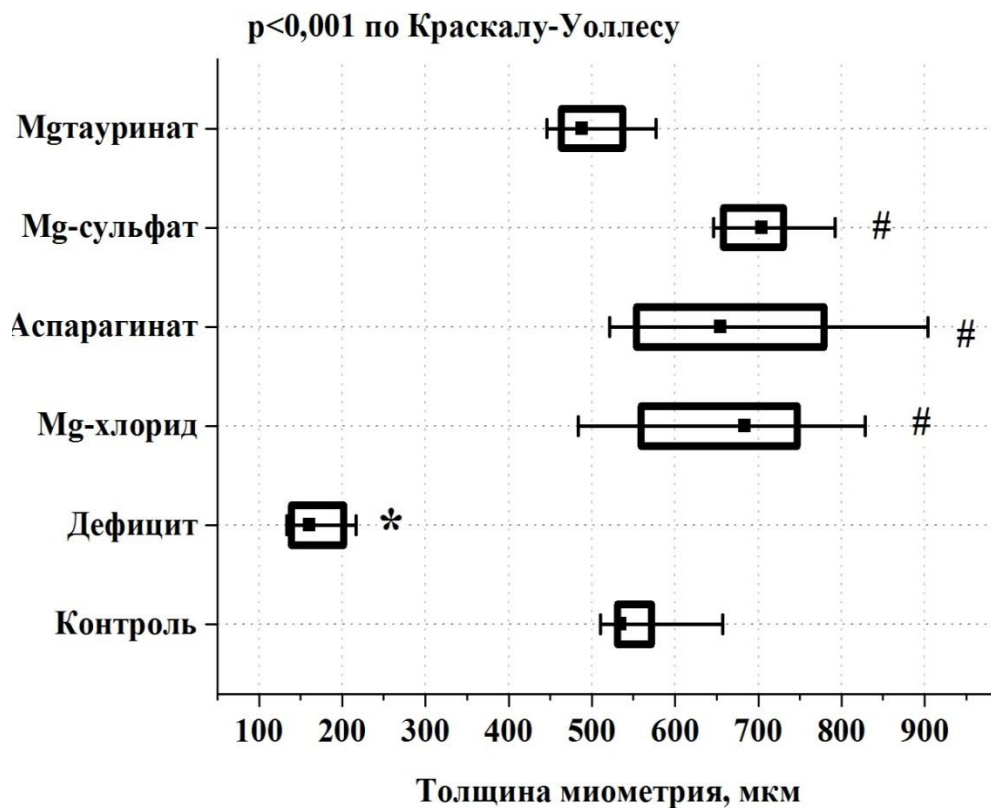
Толщина миометрия при развитии алиментарного дефицита магния характеризовалась резким и достоверным снижением значения параметра ($p < 0,001$), подтверждая выраженное влияние неспецифических дистрофических изменений приведших к гипотрофии миометрия. При этом полученные значения в группах коррекции хлоридом магния и аспарагинатом магния характеризовались несколько большим распределением показателей внутри групп, характеризуя тем самым выраженную, но неравномерную реакцию миометрия, с тенденцией к его незначительной гипертрофии (табл. 27).

Распределение значений в группах интактных животных, группе алиментарного дефицита магния, в группах коррекции сульфатом магния и тауринатом магния было менее разнообразным, что подтверждает равномерное и выраженное развитие дистрофических изменений в миометрии у животных группы алиментарного дефицита магния, а также

нормализацию обмена микроэлементов при коррекции таурином магния (рис. 61).

Таблица 27

Распределение животных толщине миомерия в группах сравнения							
Группы животных	M	s	Перцентели				
			0,05	0,25	Медиана	0,75	0,95
Интактные животные	561,75	62,12	510,16	530,95	534,99	571,28	656,77
группа алиментарного дефицита магния	169,96	36,47	133,23	138,89	161,04	201,37	216,76
группа коррекции хлоридом магния	661,69	134,31	483,65	558,83	683,46	746,85	828,27
группа коррекции аспарагинатом магния	682,36	154,39	521,06	553,36	654,71	779,00	903,32
группа коррекции сульфатом магния	706,28	58,68	645,78	657,92	704,43	730,49	792,22
группа коррекции таурином магния	501,84	52,98	446,32	463,04	488,38	537,06	576,94



* - $p < 0,001$ по отношению к группе 1 (интактные животные).

- $p < 0,001$ по отношению к группе 2 (животные с алиментарным дефицитом магния)

Рисунок 61. Распределение значений толщины миомерия в экспериментальных группах

Распределение значений толщины миометрия в группах животных с индуцированным патоморфозом сульфатом магния, таурином магния, аспарагинатом магния и хлоридом магния дефицита магния, относительно интактных животных, характеризовалось отсутствием достоверных отличий и выраженным пересечением перцентильных интервалов групп коррекции с группой контроля, однако, пересечение перцентильных интервалов группы коррекции сульфатом магния и группы интактных животных было менее значительно. При этом, перцентильные интервалы значения групп коррекции сульфатом магния и таурином магния не пересекались. Распределение значений показателей в этих группах подтверждает активацию компенсаторных механизмов в миометрии, с развитием неравномерно выраженной гипертрофии.

При анализе доверительных интервалов значений толщины эндометрия в экспериментальных группах, Cohen`s d относительно группы интактных животных отмечались достоверное и выраженное снижение значения Cohen`s d в группе животных с алиментарным дефицитом магния -5,44 (ДИ -7,63:-3,24), подтверждая выраженное влияние дистрофических изменений с формированием гипотрофии миометрия (табл. 28). Отрицательные значения были характерны и для группы индуцированного таурином магния патоморфоза -0,73 (ДИ -0,73:0,29), но границы доверительного интервала распределений были не достоверны, характеризуя незначительные отличия толщины миометрия этой группы коррекции от значений группы контроля. В остальных экспериментальных группах отмечались положительные значения Cohen`s d, при этом максимальное значение и единственные достоверные значения доверительного интервала, соответствовали группе индуцированного сульфатом магния патоморфоза 1,69 (ДИ 0,54:2,84), в группах коррекции хлоридом магния 0,68 (ДИ -0,34:1,69) и аспарагинатом магния 0,72 (ДИ -0,29:1,74) Cohen`s d также имел положительные значения, однако, границы значений доверительных интервалов были недостоверны,

т.е. эти изменения подтверждают слабовыраженную гипертрофию миометрия в экспериментальных группах относительно исходных значений.

Таблица 28

Показатели Cohen`s d толщины миометрия относительно контрольных значений при дефиците магния и его фармакологической коррекции

Cohen`s d толщины миометрия относительно контрольных значений при дефиците магния и его фармакологической коррекции				
	Cohen`s d	Доверительный интервал		Сигма d
группа алиментарного дефицита магния	-5,44	-7,63	-3,24	1,12
группа коррекции хлоридом магния	0,68	-0,34	1,69	0,52
группа коррекции аспарагинатом магния	0,72	-0,29	1,74	0,52
группа коррекции сульфатом магния	1,69	0,54	2,84	0,59
группа коррекции тауринатом магния	-0,73	-1,75	0,29	0,52

При сравнении групп коррекции алиментарного дефицита магния с группой алиментарного дефицита, доверительные интервалы и Cohen`s d были достоверны во всех группах сравнения (табл. 29).

Таблица 29

Показатели Cohen`s d толщины миометрия относительно значений дефицита магния и его фармакологической коррекции.

Cohen`s d толщины миометрия относительно значений дефицита магния и при его фармакологической коррекции				
	Cohen`s d	Доверительный интервал		Сигма d
группа коррекции хлоридом магния	3,53	2,01	5,06	0,78
группа коррекции аспарагинатом магния	3,23	1,79	4,67	0,74
группа коррекции сульфатом магния	7,76	4,98	10,54	1,42
группа коррекции тауринатом магния	5,16	3,18	7,14	1,01

Значения Cohen`s d были положительны, при этом наибольшие соответствовали группам индуцированного патоморфоза сульфатом магния

7,76 (ДИ 4,89:10,54), и тауринатом магния 5,16 (ДИ 3,18:7,14), значения Cohen`s d групп индуцированного патоморфоза хлоридом магния 3,53 (ДИ 2,01:5,06) и аспарагинатом магния 3,23 (ДИ 1,79:4,67) были несколько ниже, но также были достоверны относительно показателей алиментарного дефицита, таким образом, отмечалось развитие выраженных компенсаторных процессов в миометрии с исходом в слабовыраженную гиперплазию у части животных.

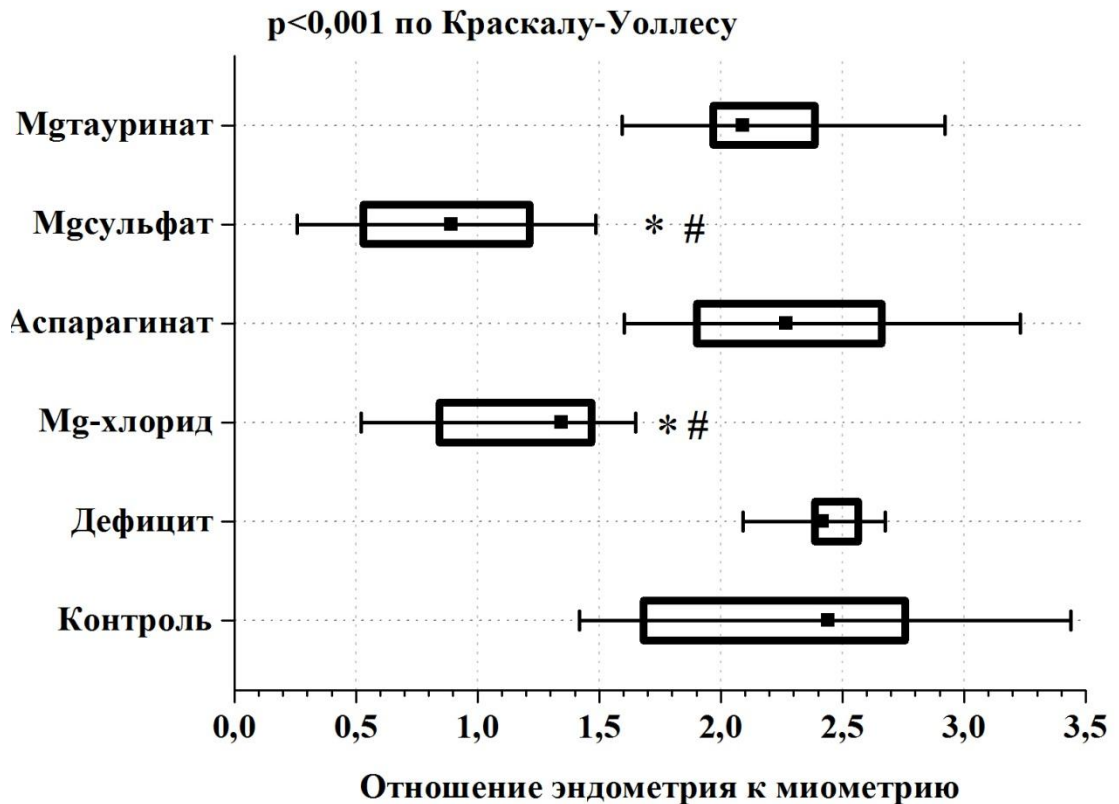
Распределение значений отношения эндометрия к миометрию в группах сравнения (табл. 30) характеризуется различной направленностью и выраженной вариабельностью значений. Отмечалось достоверное снижение значений интерквартильных интервалов в группах коррекции хлоридом магния и сульфатом магния ($p < 0,001$) относительно значений животных с алиментарным дефицитом магния и животных интактной группы, при этом отмечалось незначительное пересечение значений перцентильных интервалов только с показателями группы контроля, за счет более компактного распределения значений в группе животных с дефицитом магния, что подтверждает менее выраженные компенсаторные процессы в эндометрии животных этих группах коррекции.

Таблица 30

Распределение животных по отношению толщины эндометрия к миометрию в группах сравнения

Распределение животных по отношению толщины эндометрия к миометрию в группах сравнения							
Группы животных	M	s	Перцентили				
			0,05	0,25	Медиана	0,75	0,95
Интактные животные	2,34	0,82	1,42	1,68	2,44	2,76	3,44
группа алиментарного дефицита магния	2,43	0,23	2,09	2,39	2,42	2,56	2,68
группа коррекции хлоридом магния	1,17	0,45	0,52	0,84	1,34	1,47	1,65
группа коррекции аспарагинатом магния	2,33	0,63	1,60	1,90	2,27	2,66	3,23
группа коррекции сульфатом магния	0,88	0,48	0,26	0,53	0,89	1,21	1,49
группа коррекции тауринатом магния	2,19	0,50	1,60	1,97	2,09	2,39	2,92

Распределение значений в группах коррекции алиментарного дефицита магния таурином магния и аспарагинатом магния существенно не отличались от показателей животных интактной группы и животных с алиментарным дефицитом магния ($p > 0,001$), однако отмечалась более компактное распределение показателей значений в группах с индуцированным патоморфозом относительно значений животных группы контроля, что подтверждает достаточно равномерное развитие дистрофических и метаболических изменений в группе животных с алиментарным дефицитом, а в экспериментальных группах коррекции равномерность адаптационно компенсаторных механизмов (рис. 62).



* - $< 0,001$ по отношению к группе 1 (интактные животные).

- $p < 0,001$ по отношению к группе 2 (животные с алиментарным дефицитом магния)

Рисунок 62. Распределение значений отношения толщины эндометрия к миометрию в экспериментальных группах

При анализе доверительных интервалов и изменений Cohen's d отмечалась схожая с результатами дисперсионного анализа динамика

изменений. Выраженно отрицательные значения Cohen`s d в группах коррекции сульфатом магния как при сравнении показателями группы животных контрольной группы -1,25 (ДИ -2,36:-0,14), так и при сравнении с показателями группы животных с алиментарным дефицитом магния -2,47 (ДИ -3,77:-1,17), подтверждают достоверность увеличения толщины миометрия относительно эндометрия в этих группах (табл. 31).

Таблица 31

Показатели Cohen`s d отношения толщины эндометрия к миометрию относительно контрольных значений при дефиците магния и его фармакологической коррекции

Cohen`s d отношения толщины эндометрия к миометрию относительно контрольных значений при дефиците магния и его фармакологической коррекции				
	Cohen`s d	Доверительный интервал		Сигма d
группа алиментарного дефицита магния	0,10	-0,92	1,11	0,52
группа коррекции хлоридом магния	-1,25	-2,36	-0,14	0,57
группа коррекции аспарагинатом магния	-0,01	-1,03	1,00	0,52
группа коррекции сульфатом магния	-1,55	-2,70	-0,39	0,59
группа коррекции тауринатом магния	-0,16	-1,17	0,86	0,52

Также сохранялись слабовыраженные недостоверные отличия Cohen`s d от показателей групп коррекции аспарагинатом магния -0,01 (ДИ -1,03:1,00) и тауринатом магния -0,16 (ДИ -1,17:0,86) по отношению к группе контроля и значениям группы с алиментарным дефицитом магния -0,15 (ДИ -1,13:0,83) и -0,42 (ДИ -1,41:0,57) соответственно, подтверждая развития дистрофических процессов и метаболических нарушений при алиментарном дефиците магния, а в группах коррекции аспарагинатом магния тауринатом магния характеризует активность адаптационных и компенсаторных механизмов (табл. 32).

Распределение значений толщины стенки сосудов миометрия рогов матки характеризовалось выраженными диапазонами перцентильных

интервалов, интерквантильное распределение значений также было достаточно выраженным (табл. 33).

Таблица 32

Показатели Cohen`s d отношения толщины эндометрия к миометрию относительно значений дефицита магния и его фармакологической коррекции

Cohen`s d отношения толщины эндометрия к миометрию относительно значений дефицита магния и при его фармакологической коррекции				
	Cohen`s d	Доверительный интервал		Сигма d
группа коррекции хлоридом магния	-2,47	-3,77	-1,17	0,66
группа коррекции аспарагинатом магния	-0,15	-1,13	0,83	0,50
группа коррекции сульфатом магния	-2,91	-4,32	-1,51	0,72
группа коррекции тауринатом магния	-0,42	-1,41	0,57	0,51

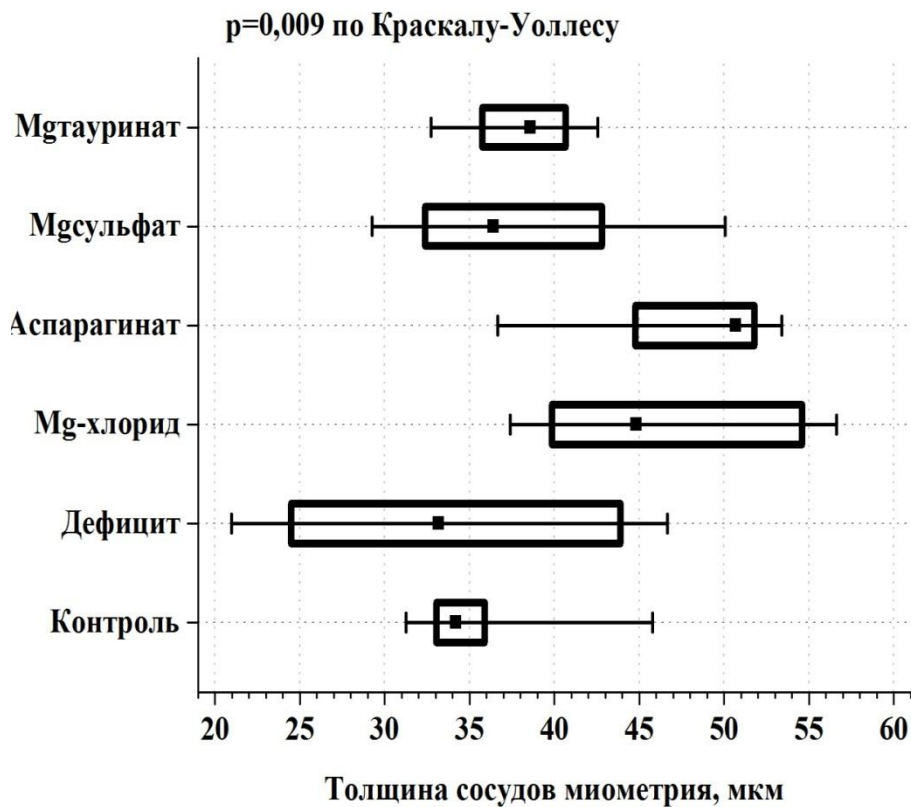
Таблица 33

Распределение животных по значениям толщины стенки сосудов миометрия в группах сравнения

Распределение животных по значениям толщины стенки сосудов миометрия в группах сравнения							
Группы животных	М	s	Перцентели				
			0,05	0,25	Медиана	0,75	0,95
группа контроля	36,03	6,31	31,26	33,06	34,19	35,88	45,78
группа алиментарного дефицита магния	33,78	12,13	20,96	24,49	33,19	43,88	46,64
группа коррекции хлоридом магния	46,57	8,16	37,41	39,85	44,84	54,57	56,61
группа коррекции аспарагинатом магния	47,61	6,95	36,65	44,76	50,69	51,79	53,39
группа коррекции сульфатом магния	38,34	10,30	27,85	30,42	35,97	43,78	53,57
группа коррекции тауринатом магния	38,09	4,89	32,72	35,75	38,57	40,68	42,56

Перцентельные интервалы значений всех сравниваемых групп пересекались, но интерквартильные интервалы групп индуцированного патоморфоза хлоридом магния и аспарагинатом магния не имели общих

значений, с интерквартильным интервалом группы алиментарного дефицита магния, а интерквартильный интервал значений толщины стенок сосудов миометрия незначительно пересекался с перцентильным интервалом группы дефицита магния ($p > 0,009$). Полученное распределение значений толщины стенок сосудов матки, характеризует выраженную неравномерность изменений во всех группах животных, с тенденцией к увеличению толщины сосудистой стенки в группах коррекции хлоридом магния и аспарагинатом магния, однако, изменения толщины сосудов матки при алиментарном дефиците магния, характеризовалось дистрофическими процессами приведшими как истончению стенки сосуда, так и к увеличению её толщины (рис. 63).



* - $p < 0,009$ по отношению к группе 1 (интактные животные).

- $p < 0,009$ по отношению к группе 2 (животные с алиментарным дефицитом магния)

Рисунок 63. Распределение значений толщины стенки сосудов миометрия в экспериментальных группах

Анализ доверительных интервалов значений толщины сосудов относительно группы контроля подтверждает тенденцию распределений значений в исследуемых группах. Слабовыраженная отрицательная динамика в группе алиментарного дефицита магния $-0,17$ (ДИ $-1,18;0,85$), характеризует тенденцию к преимущественному уменьшению толщины стенки сосудов матки в группе контроля. Слабовыраженный Cohen`s d в группах коррекции таурином магния и сульфатом магния $0,26$ (ДИ $-0,73;1,25$) и $0,19$ (ДИ $-0,80;1,18$) соответственно, при сохранении недостоверности различий в доверительных интервалах, подтверждает слабовыраженную тенденцию к увеличению толщины стенки сосудов матки в этих группах. Положительный Cohen`s d и недостоверные значения доверительного интервала были в группе индуцированного патоморфоза сульфатом магния $1,02$ (ДИ $-0,06;2,10$), но в группе коррекции аспарагинатом магния отмечалась достоверность значений $1,23$ (ДИ $0,13;2,34$), характеризует выраженную тенденцию к увеличению толщины стенки сосуда в этих группах, но при коррекции хлоридом магния она была недостоверна (табл. 34).

Таблица 34

Показатели Cohen`s d толщины стенки сосудов миометрия относительно контрольных значений при дефиците магния и его фармакологической коррекции

Cohen`s d толщины стенки сосудов миометрия относительно контрольных значений при дефиците магния и его фармакологической коррекции				
	Cohen`s d	Доверительный интервал		Сигма d
группа алиментарного дефицита Mg	$-0,17$	$-1,18$	$0,85$	$0,52$
группа коррекции хлоридом магния	$1,02$	$-0,06$	$2,10$	$0,55$
группа коррекции аспарагинатом магния	$1,23$	$0,13$	$2,34$	$0,56$
группа коррекции сульфатом магния	$0,19$	$-0,80$	$1,18$	$0,51$
группа коррекции таурином магния	$0,26$	$-0,73$	$1,25$	$0,51$

Доверительные интервалы и Cohen`s d значений толщины артерий стенки матки относительно группы алиментарного дефицита магния, были слабо положительные во всех группах коррекции, однако доверительные интервалы были всегда не достоверны, наибольшие значения Cohen`s d, также были характерны для групп коррекции хлоридом магния 0,87 (ДИ - 0,15:1,90) и аспарагинатом магния 0,99 (ДИ -0,05:2,03). Cohen`s d относительно показателей группы алиментарного дефицита магния, также характеризует отсутствие достоверно выраженной динамики изменений толщины стенки сосудов миометрия, однако, также подтверждает тенденцию к увеличению толщины сосудистой стенки в группах коррекции аспарагинатом магния и хлоридом магния (табл. 35).

Таблица 35

Cohen`s d толщины стенки сосудов миометрия относительно значений дефицита магния

Cohen`s d показателей стенки сосудов миометрия относительно значений дефицита магния и при его фармакологической коррекции				
	Cohen`s d	Доверительный интервал		Сигма d
группа коррекции хлоридом магния	0,87	-0,15	1,90	0,52
группа коррекции аспарагинатом магния	0,99	-0,05	2,03	0,53
группа коррекции сульфатом магния	0,29	-0,67	1,24	0,49
группа коррекции тауринатом магния	0,33	-0,63	1,29	0,49

Распределение значений толщины стенок сосудов яичников в экспериментальных группах относительно показателей группы интактных животных, также характеризовалось пересечением перцентильных интервалов всех сравниваемых групп. В распределении значений интервалов были заметны менее выраженные диапазоны значений интерквартильных интервалов, особенно в группах животных с алиментарным дефицитом магния, коррекцией сульфатом магния, тауринатом магния и хлоридом магния.

При анализе распределений показателей толщины стенки сосудов яичников, отмечалось отсутствие одинаковых значений перцентильного интервала группы алиментарного дефицита магния и животных интактной группы, с более низкими интерквартильными показателями животных группы коррекции сульфатом магния. Похожая динамика в распределении значений относительно группы алиментарного дефицита магния и группы контроля, отмечалась в группах коррекции хлоридом магния и аспарагинатом магния, но в отличие от группы индуцированного сульфатом магния патоморфоза значения интерквартильных интервалов были выше значений интервалов группы алиментарного дефицита относительно как группы контроля, так и группы животных с алиментарным дефицитом магния (табл. 36).

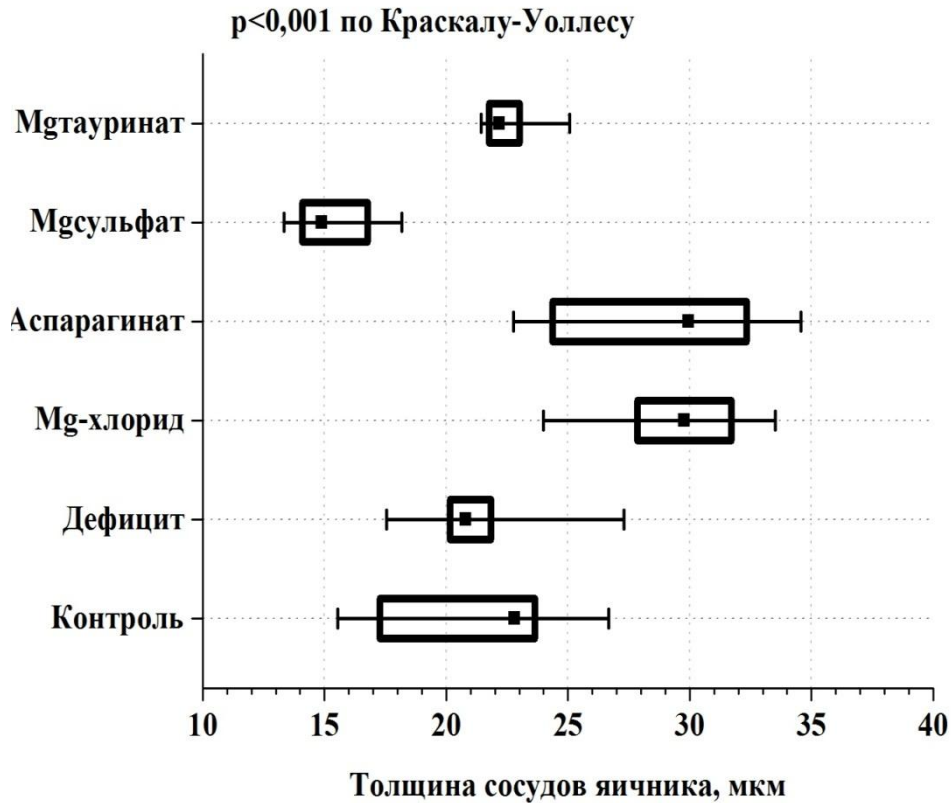
Таблица 36

Распределение животных по значениям толщины стенки сосудов яичников в группах сравнения

Распределение животных по значениям толщины стенки сосудов яичников в группах сравнения							
Группы животных	Перцентили						
	М	s	0,05	0,25	Медиана	0,75	0,95
Интактные животные	21,25	5,00	15,54	17,27	22,82	23,64	26,68
группа алиментарного дефицита магния	21,51	3,74	17,56	20,14	20,80	21,83	27,30
группа коррекции хлоридом магния	29,38	4,74	24,00	27,85	29,77	31,71	33,51
группа коррекции аспарагинатом магния	28,87	4,92	22,76	24,38	29,96	32,35	34,57
группа коррекции сульфатом магния	15,37	1,94	13,36	14,13	14,59	16,80	18,15
группа коррекции тауринатом магния	22,68	1,45	21,45	21,77	22,18	23,01	25,06

Можно заключить, что не фиксируется достоверных изменений у животных с алиментарным дефицитом магния, при сравнении с интактными самками, при этом динамика изменений толщины сосудистой стенки яичников в экспериментальных группах, не выявляет достоверных отличий в группах коррекции. Однако можно отметить незначительную тенденцию к

снижению толщины стенки сосудов яичника при коррекции алиментарного дефицита магния сульфатом магния, также, отмечается тенденция к увеличению толщины стенки сосудов яичников при коррекции дефицита аспарагинатом и хлоридом магния (рис. 64).



* - $< 0,009$ по отношению к группе 1 (интактные животные).

- $p < 0,009$ по отношению к группе 2 (животные с алиментарным дефицитом магния)

Рисунок. 64. Распределение значений толщины стенки сосудов яичника в экспериментальных группах.

При проведении оценки доверительных интервалов и Cohen`s d значений толщины стенки артерий яичника, достоверных изменений в группах коррекции дефицита магния и группе алиментарного дефицита магния, относительно группы интактных животных, не выявлено. При этом отмечается сохранение основных тенденций изменения распределений значений в экспериментальных группах. Так значения Cohen`s d были минимально положительны в группе алиментарного дефицита магния 0,04 (ДИ -1,08:1,16), группе коррекции тауринатом магния 0,27 (ДИ -0,85:1,40),

более выражены в группе коррекции хлоридом магния 1,18 (ДИ -0,03:2,39) и в группе коррекции аспарагинатом магния 1,09 (ДИ -0,11:2,28). Основная тенденция изменения показателей относительно группы интактных животных сохранялась и в группе коррекции сульфатом магния, Cohen`s d - 1,10 (ДИ -,085:1,40) (табл. 37).

Таблица 37

Показатели Cohen`s d толщины стенки сосудов яичника относительно контрольных значений

Cohen`s d толщины стенки сосудов яичника относительно контрольных значений при дефиците магния и его фармакологической коррекции				
	Cohen`s d	Доверительный интервал		Сигма d
группа алиментарного дефицита магния	0,04	-1,08	1,16	0,57
группа коррекции хлоридом магния	1,18	-0,03	2,39	0,62
группа коррекции аспарагинатом магния	1,09	-0,11	2,28	0,61
группа коррекции сульфатом магния	-1,10	-2,29	0,10	0,61
группа коррекции тауринатом магния	0,27	-0,85	1,40	0,57

Отмечались положительные значения Cohen`s d с достоверными значениями доверительных интервалов в группах коррекции хлоридом магния 1,30 (ДИ 0,22:2,38) и аспарагинатом магния 1,19 (ДИ 0,13:2,25). Также положительное значение Cohen`s d но, с недостоверными значениями доверительного интервала соответствовало группе коррекции тауринатом магния 0,29 (ДИ -0,69:1,28). Сохранялась тенденция изменений показателей группы коррекции сульфатом магния, при этом отмечалось достоверное снижение Cohen`s d -1,46 (ДИ -2,56:-0,36) относительно группы алиментарного дефицита магния. Приведённые данные подтверждают отсутствие достоверных изменений толщины стенки сосудов по сравнению с животными интактной группы. Отмечается выраженное и достоверное увеличение толщины стенки сосудов яичников при коррекции алиментарного дефицита хлоридом магния и аспарагинатом магния относительно группы

животных с алиментарным дефицитом. Незначительное и недостоверное увеличение толщины стенки сосудов яичников, характерно для коррекции таурином магния, по сравнению с животными группы алиментарного дефицита магния. Однако, отмечается выраженное, но не достоверное снижение толщины стенки сосудов яичника в группе коррекции сульфатом магния относительно данных животных группы алиментарного дефицита магния (табл. 38).

Таблица 38

Показатели Cohen`s d толщины стенки сосудов яичника относительно значений дефицита магния

Cohen`s d толщины стенки сосудов яичника относительно значений при дефиците магния и его фармакологической коррекции				
	Cohen`s d	Доверительный интервал		Сигма d
группа коррекции хлоридом магния	1,30	0,22	2,38	0,55
группа коррекции аспарагинатом магния	1,19	0,13	2,25	0,54
группа коррекции сульфатом магния	-1,46	-2,56	-0,36	0,56
группа коррекции таурином магния	0,29	-0,69	1,28	0,50

Таким образом, исходя из полученных результатов патологоанатомического, морфометрического и статистического анализов наиболее выраженными изменениями при алиментарном дефиците магния были значительное уменьшение толщины эндометрия, миометрия, снижение объёмной доли желёз эндометрия и высоты экзокриноцитов желёз эндометрия. Были выявлены дистрофические изменения в однослойном столбчатом эпителии в виде неравномерного распределения хроматина и зернистостью цитоплазмы и очаговой вакуолизаций клеток, также вакуолизация цитоплазмы отмечалась в экзокриноцитах желёз, также отмечалось увеличение признаков апоптоза. Эндометриальная пластинка была уплотнена, отмечалось неравномерное кровенаполнение сосудов. Миометрий характеризовался преимущественно отеком межмышечного

пространства и полнокровием сосудов микроциркуляторного русла, очаговыми признаками спазма и отёка миоцитов. Сосуды миометрия характеризовались выраженным периваскулярным отеком с участками дезорганизации соединительной ткани и отеком сосудистой стенки.

Отмечается положительная динамика морфометрических показателей относительно группы алиментарного дефицита во всех группах коррекции. Наиболее благоприятное действие на энергетический обмен, белково-синтетическую функцию и минеральный обмен матки отмечается в группе коррекции таурином магния, что подтверждается нормализацией показателей высоты экзокриноцитов желёз эндометрия, толщины эндометрия, миометрия, отношение эндометрия к миометрию и толщины стенки сосудов стенок миометрия рогов матки, при этом отмечалось выраженное увеличение размеров однослойного столбчатого эпителия и экзокриноцитов желёз эндометрия, отсутствие динамики объёмной доли желёз эндометрия, относительно показателей группы животных с алиментарным дефицитом магния.

При индуцированном другими солями магния патоморфозе алиментарного дефицита магния, отмечалась менее выраженная положительная динамика, что указывает на увеличение метаболических возможностей ткани - увеличение ОД ядер экзокриноцитов желёз эндометрия и однослойного столбчатого эпителия, нормализацией размеров однослойного столбчатого эпителия в группах коррекции аспарагинатом магния и сульфатом магния.

При индуцированном сульфатом, аспарагинатом магния и хлоридом магния патоморфозе алиментарного дефицита магния отмечалась нормализация показателей толщины эндометрия с тенденцией к гипертрофии в случае коррекции хлоридом магния, а в случае коррекции аспарагинатом магния отмечалось выраженное увеличение этого показателя относительно группы интактных животных, однако, ОД желёз эндометрия не достигала значений группы алиментарного дефицита. При коррекции сульфатом

магния отмечалась слабовыраженная тенденция к гипотрофии эндометрия, одновременно ОД желёз эндометрия незначительно превышала значения группы алиментарного дефицита.

Динамика изменения толщины миометрия в группах коррекции была положительная, однако сохранялись недостоверные различия за счет сохранявшегося отёка в группах индуцированного хлоридом магния и аспарагинатом магния патоморфоза дефицита магния, наиболее выражено увеличение толщины эндометрия выявлялось в группе коррекции сульфатом магния. Неравномерность изменений толщины эндометрия и миометрия подтверждалась вариабельностью отношения эндометрия к миометрию, а именно его выраженного снижения в группах сульфатом и хлоридом магния, за счет преимущественного увеличения мышечного компонента стенки.

Толщина сосудистой стенки рогов матки достоверно увеличивалась относительно показателей интактных животных, только в группе индуцированного аспарагинатом магния патоморфоза дефицита магния, за счет как гипертрофии мышечного, так и гиперплазии соединительнотканного (волоконного) компонента стенки сосудов, подобные, но менее выраженные изменения характерны были для группы индуцированного хлоридом магния патоморфоза алиментарного дефицита магния. В остальных группах коррекции достоверных отличий от показателей интактных животных не выявлено.

Было установлено, что толщина стенки интраорганных артерий яичника в группах индуцированного патоморфоза имела недостоверные отличия от группы алиментарного дефицита магния. Однако при коррекции тауринатом магния были наименее выраженные отклонения от показателей группы контроля, но при этом тауринат магния был наименее эффективен в отношении других функциональных структур яичников, примордиальные фолликулы подвергались дистрофическим изменениям и в некоторых случаях не определялись. Число первичных фолликулов варьировало от 1 до 2, как и в случае с первичными фолликулами. Интересно отметить, что

третичные фолликулы отсутствовали в большинстве случаев, а определялись группы атретических фолликулов, напоминая картину поликистоза яичников, достигая максимально 6 на некоторых срезах. Исходя из показателей морфометрического исследования в отношении яичников хлорид магния по эффективности существенно не отличался от действия сульфата и аспарагината магния.

3.5 Сравнительная иммунофенотипическая характеристика матки и яичников крыс при моделировании алиментарного дефицита

Нами произведено иммуногистохимическое исследование срезов матки и яичников в фазу эструса, поскольку выполненное количественное и качественное патоморфологическое исследование выявило наиболее выраженные структурные изменения именно в этой фазе.

При иммуногистохимическом исследовании парафиновых срезов с использованием антител к биомаркеру TRPM-6 у животных контрольной группы обнаруживалась цитоплазматическая экспрессия иммунореактивного материала (ИРМ) в экзокриноцитах желёз эндометрия. Большинство экзокриноцитов желёз эндометрия (около 80%) характеризовались умеренной цитоплазматической экспрессией (++), при этом отмечались единичные группы желез (около 10-15%) со слабовыраженной цитоплазматической экспрессией TRPM-6(+), сомнительная экспрессия ИРМ отмечалась в единичных экзокриноцитах желёз (менее 5%), цитоплазматическая экспрессия в железах базального слоя эндометрия была выражена умеренно, хотя и более интенсивно, чем в железах функционального слоя (++) (рис. 65, 66). При этом в строме эндометрия экспрессия иммунореактивного материала была выражена преимущественно умеренно около 70% (++) и относительно равномерно распределена по клеточным элементам, около 25-30% клеток были со слабовыраженной экспрессией, также отмечались единичные клетки с сомнительной экспрессией ИРМ (менее 5%). В сосудах эндометрия экспрессия ИРМ была неравномерна и преобладала во внутреннем и среднем слоях, наряду с умеренной, в 60-65% сосудов (++) цитоплазматической экспрессией TRPM-6, отмечалась слабовыраженная (+) цитоплазматическая экспрессия TRPM-6 в эндотелиоцитах отдельных сосудов (около 35-40%) миометрия (рис. 67).

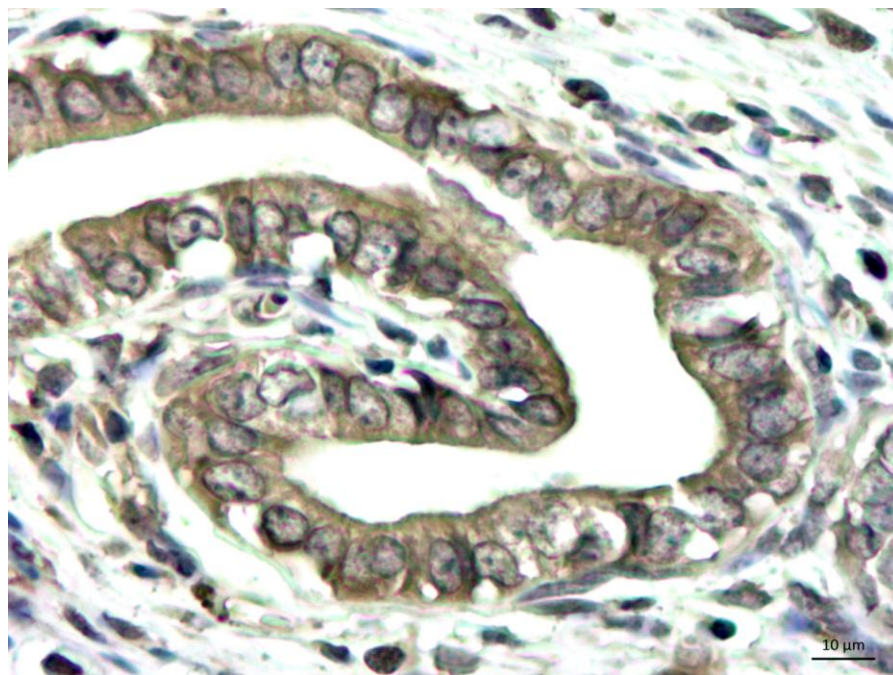


Рисунок 65. Умеренная цитоплазматическая экспрессия биомаркера TRPM-6 в железах эндометрия животных интактной группы. Об. x40.

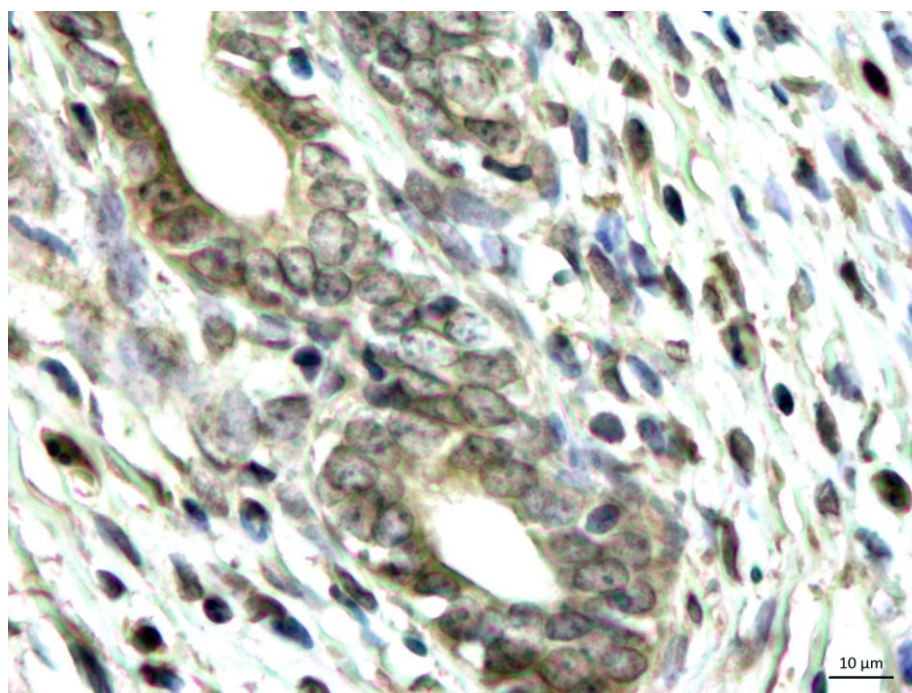


Рисунок 66. Участки умеренной цитоплазматической экспрессии биомаркера TRPM-6 в железах эндометрия животных интактной группы. Об. x40.

При исследовании миометрия отмечалась преимущественно, около 75-80%, умеренная (++) экспрессия TRPM-6 в цитоплазме миоцитов, однако отмечались участки и с менее выраженной (участки слабовыраженной около

10-15% «+» и сомнительной около 5% «+/-») экспрессией иммунореактивного материала (рис 68).

При проведении морфометрического анализа с использованием программного пакета «Zen-Pro» относительная площадь иммунореактивного материала в препаратах маток животных интактной группы составила 1,38% от поля зрения, среднее значение интенсивности канала «Gray» равнялась $112,75 \pm 0,46$ и распределялась следующим образом: сомнительная экспрессия 1,62%, слабовыраженная экспрессия 13,08%, умеренно выраженная экспрессия ИМР отмечалась в 85,31% точках фиксации.

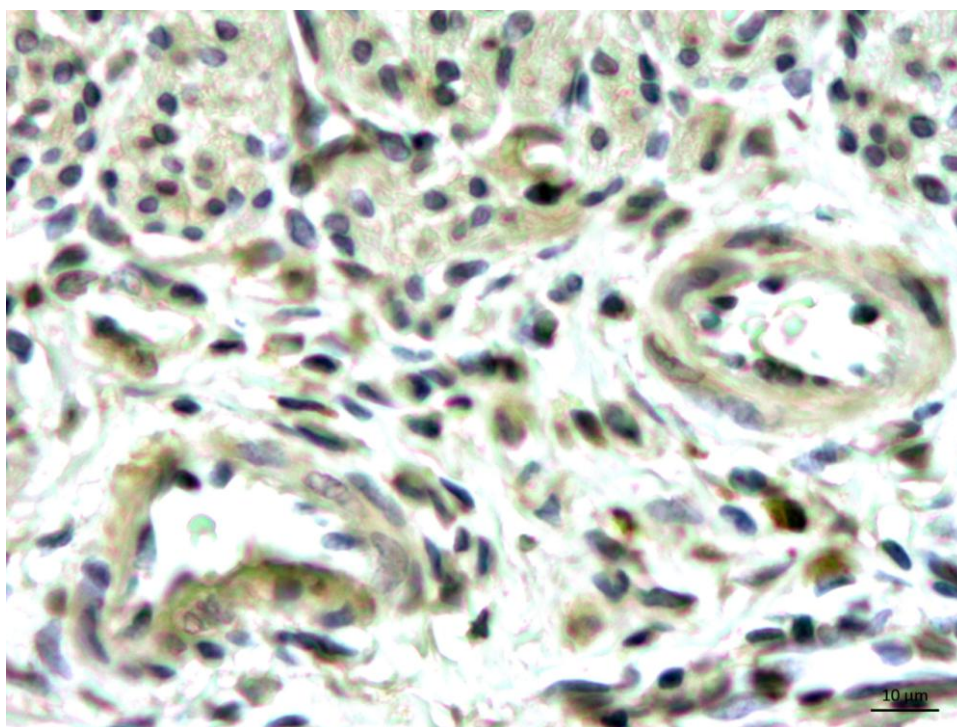


Рисунок 67. Участки слабовыраженной экспрессии биомаркера TRPM-6 в сосудах и миоцитах миометрия животных интактной группы. Об. x40.

При исследовании экспрессии биомаркера TRPM-6 в яичниках животных контрольной группы в большинстве желтых тел отмечается различная выраженность цитоплазматической экспрессии в цитоплазме лютеоцитов желтых тел. Большинство лютеоцитов желтых тел (около 60-70% лютеоцитов) с умеренной цитоплазматической экспрессией (++) иммунореактивного материала, в части лютеоцитов (около 30 %) отмечается

слабовыраженная цитоплазматическая экспрессия (+) иммунореактивного материала.

Цитоплазматическая экспрессия антител TRPM-6 в единичных желтых телах яичников животных контрольной группы у части лютеоцитов (около 30% лютеоцитов) отмечается выраженная цитоплазматическая экспрессия (+++) иммунореактивного материала, незначительно большее количество лютеоцитов (около 40% лютеоцитов) представлены умеренной экспрессией иммунореактивного материала (++) (рис. 69).

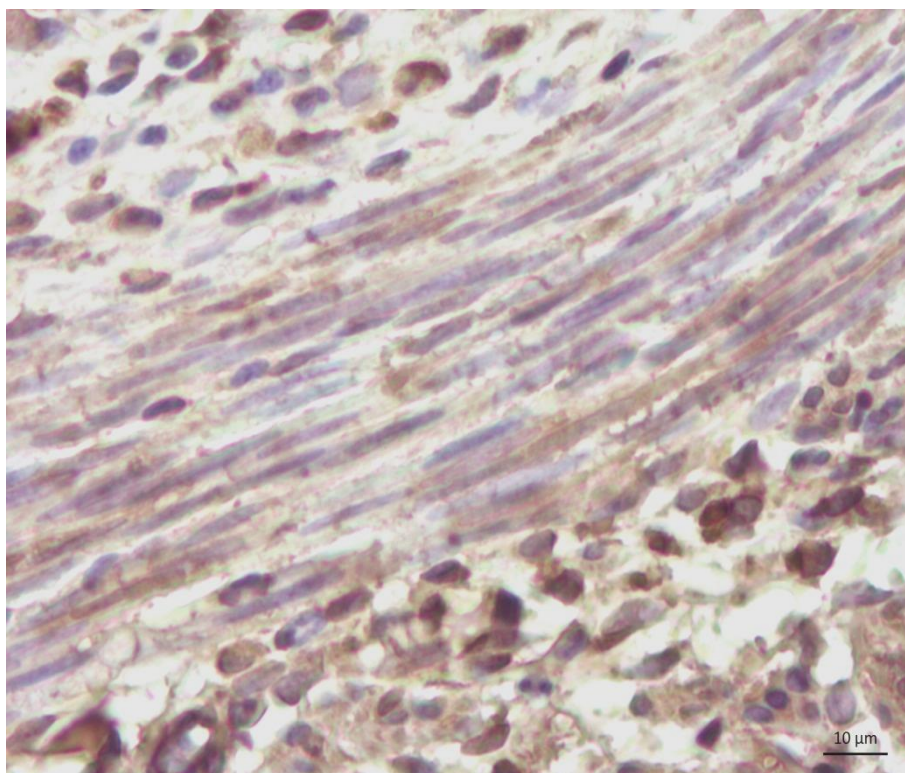


Рисунок 68. Умеренная цитоплазматическая экспрессия биомаркера TRPM-6 в миоцитах миомерии животных интактной группы. Об. х40.

Цитоплазматическая экспрессия иммунореактивного материала в меньшей части лютеоцитов (около 15 % лютеоцитов) была выражено слабо (+) или отсутствовала (-) (около 15 % лютеоцитов) цитоплазматической экспрессии (-).

В строме мозгового вещества яичников животных контрольной группы отмечается умеренная (++) цитоплазматическая экспрессия ИМР при использовании антител к TRPM-6 в единичных клетках. Цитоплазматическая

экспрессия иммунореактивного материала в эндотелии сосудов была выражена неравномерно, отмечалась преимущественно умеренная (++) экспрессия.

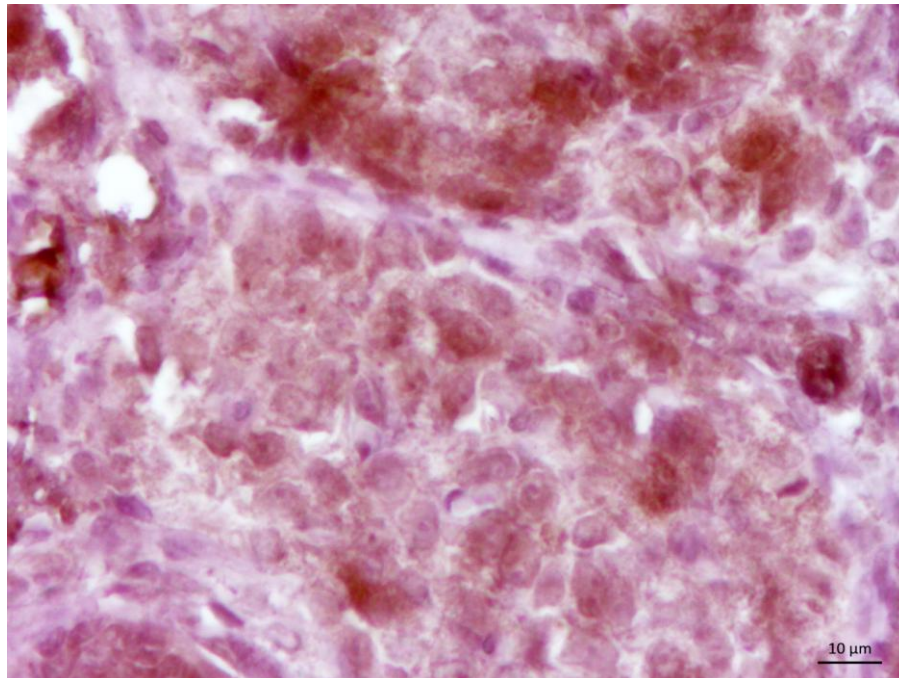


Рисунок 69. Умеренная цитоплазматическая экспрессия биомаркера TRPM-6 в лютеоцитах желтых тел яичников животных интактной группы. Об. х40.

Морфометрический анализ с использованием программного пакета «Zen-Pro» показал, что относительная площадь иммунореактивного материала в препаратах яичников животных интактной группы составила 4,61% от площади поля зрения, среднее значение интенсивности канала «Gray» равнялось $112,33 \pm 0,06$ и распределялась следующим образом: сомнительная экспрессия 0,33%, слабовыраженная экспрессия 0,60%, умеренно выраженная экспрессия ИМР отмечалась в 99,07% точках фиксации.

При исследовании экспрессии биомаркера TRPM-6 животных с алиментарным дефицитом магния, при сравнении с животными контрольной группы, в препаратах отмечается выраженное увеличение относительной плотности иммунореактивного материала в полях зрения более чем в 10 раз и составила 19,38% от поля зрения. При этом в экзокриноцитах желёз

отмечается более выраженная фиксация иммунореактивного материала и, как следствие, этого отмечается относительное равномерное распределение желёз с выраженной около 70-75% (+++) и умеренной около 25-30 % (++) экспрессией антител TRPM-6. Отмечается более выраженная экспрессия иммунореактивного материала в клеточных элементах эндометриальной пластинки (рис 70, 71).

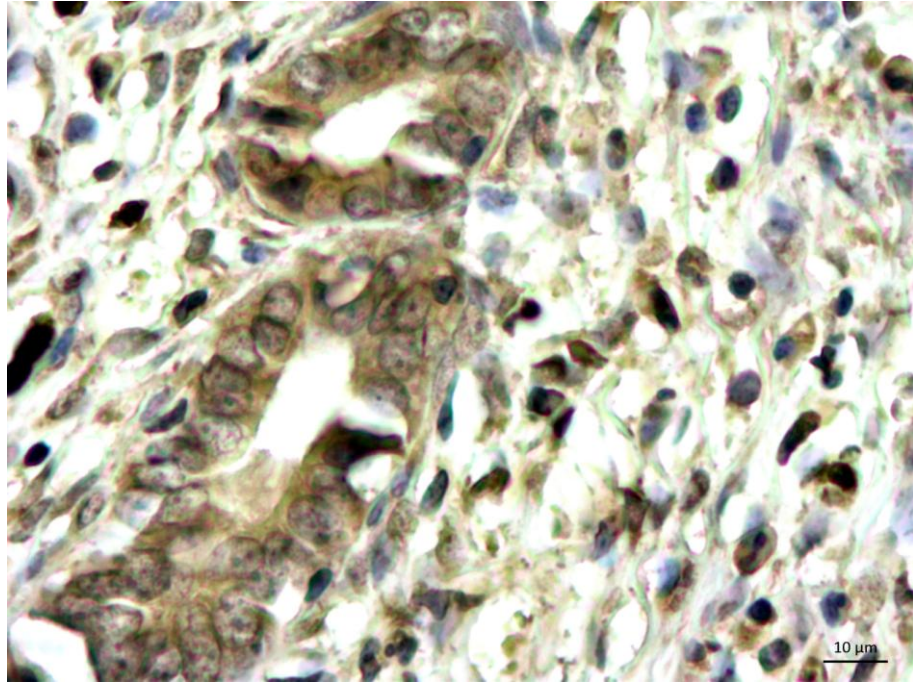


Рисунок 70. Умеренная экспрессия биомаркера TRPM-6 в железах эндометрия животных интактной группы. Об. x40.

В сосудах микроциркуляторного русла эндометриальной пластинки животных с алиментарным дефицитом магния, при сравнении с животными интактной группы, отмечается более выраженная экспрессия моноклональных антител к TRPM-6, с увеличением выраженности экспрессии в 70-75%, отмечалась неравномерность распределения иммунореактивного материала, даже в пределах стенки одного сосуда, что было более характерно для базальных участков эндометриальной пластинки (рис 72).

Экспрессия антител TRPM-6 у животных с алиментарным дефицитом магния в сосудах миометрия, по сравнению с животными интактной группой в 60-65%, также была более выражена, при этом сохранялась

неравномерность распределения иммунореактивного материала характерная для стенок сосудов базального слоя эндометрия (рис 73).

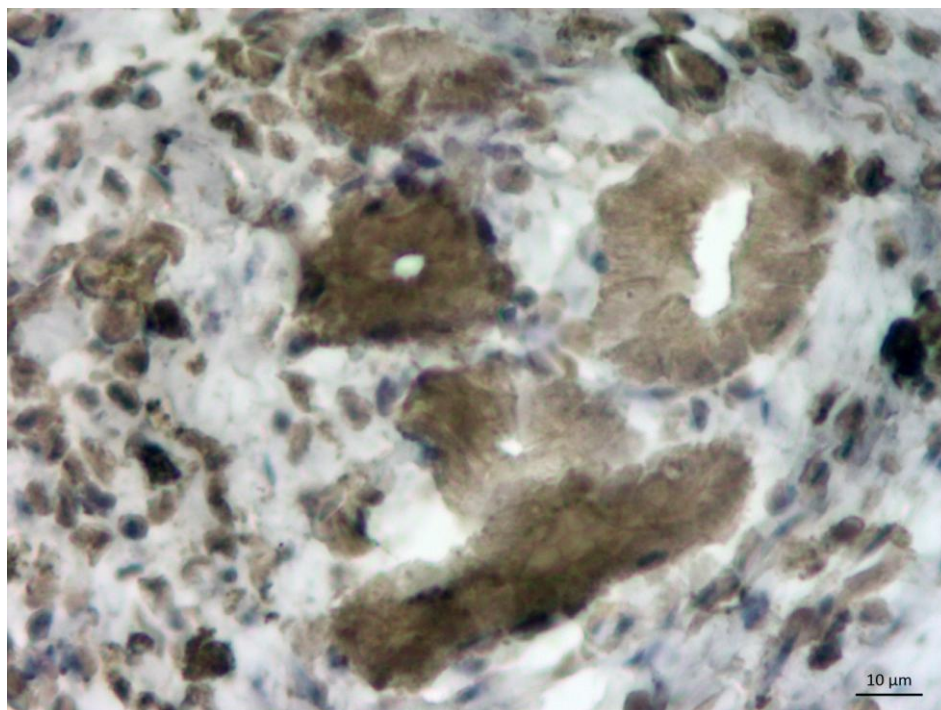


Рисунок 71. Преимущественно выраженная экспрессия биомаркера TRPM-6 в железах эндометрия животного группы алиментарного дефицита магния. Об. х40.

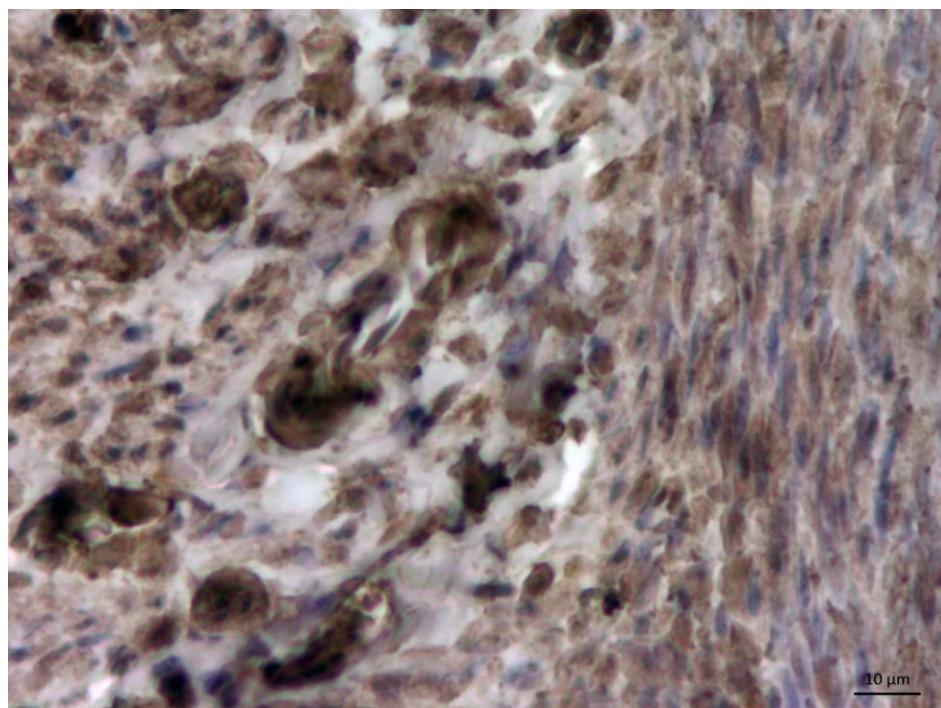


Рисунок 72. Неравномерная экспрессия биомаркера TRPM-6 в артериях базальных участков эндометрия у животных группы алиментарного дефицита магния. Об.х40.

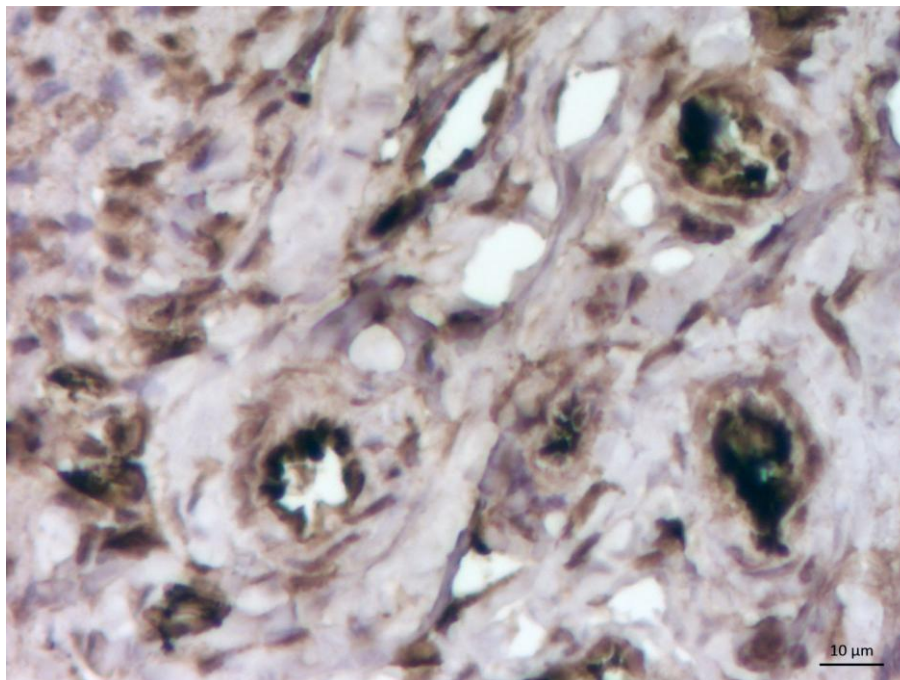


Рисунок 73. Неравномерная экспрессия биомаркера TRPM-6 в эндотелии сосудов миометрия у животных группы алиментарного дефицита магния. Об. х40.

В миометрии животных с алиментарным дефицитом магния при сравнении с животными интактной группы, также отмечалось увеличение экспрессии TRPM-6, которая в гладких миоцитах была умеренно выраженной (70-75%) и слабовыраженной (около 25%) (рис. 74).

При проведении морфометрического анализа с использованием программного пакета «Zen-Pro» относительная площадь иммунореактивного материала при использовании TRPM-6 в эндометрии животных группы 2 (алиментарный дефицит магния) увеличилась более чем в 10 раз по сравнению с контрольной и составила 19,38%. Среднее значение интенсивности канала «Gray» превышало значение группы интактных животных на 17,69% и составило $132,7 \pm 0,04$, при этом распределение интенсивности экспрессии имело такую же тенденцию, что и у животных интактной группы - 0,19% характеризовались сомнительной экспрессией, 23,03% - слабовыраженной экспрессией, 76,78% - умеренно выраженной экспрессией.

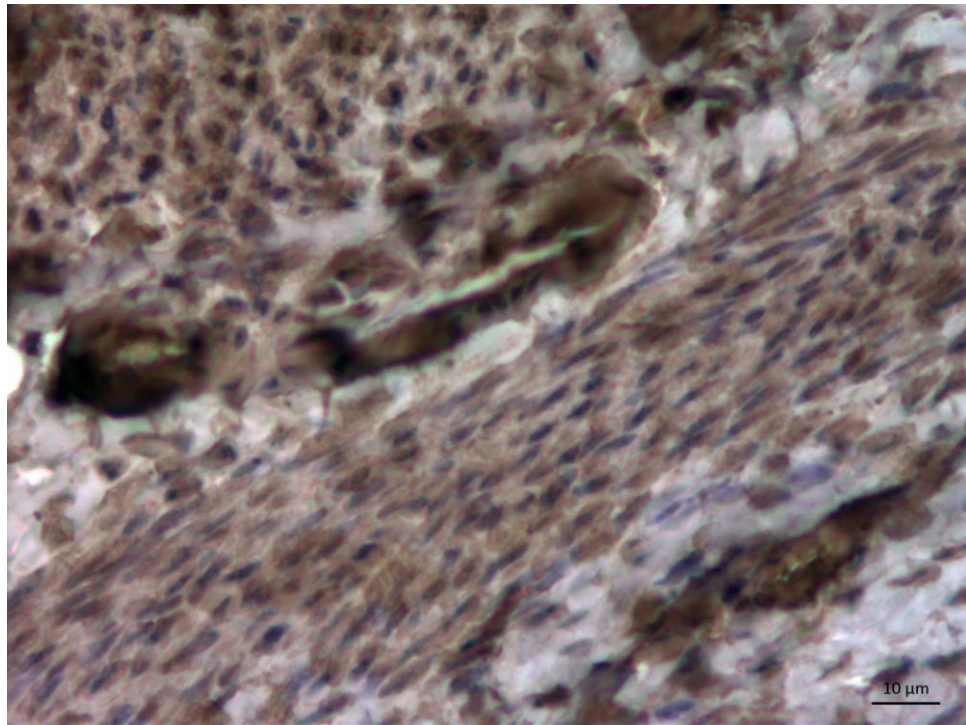


Рисунок 74. Умеренная цитоплазматическая экспрессия биомаркера TRPM-6 в миометрии и неравномерная экспрессия TRPM-6 в стенках сосудов миометрия животных с алиментарным дефицитом магния. Об. x40.

При исследовании экспрессии биомаркера TRPM-6 в яичниках животных группы с алиментарным дефицитом магния по сравнению с интактными животными, отмечается снижение относительной площади иммунореактивного материала в препаратах на 58,47%, относительно исходных величин и составила 1,92% от площади препарата. В эпителии вторичных и третичных фолликулов отмечается значительное количество клеток (около 70 % клеток) с умеренно выраженной экспрессией иммунореактивного материала (++). В лютеоцитах жёлтых тел преобладает умеренная цитоплазматическая экспрессия иммунореактивного материала (около 80% клеток), отмечается незначительное количество (около 10% клеток) лютеоцитов с выраженной цитоплазматической экспрессией (+++) иммунореактивного материала (рис. 75).

В строме яичников определяются единичные клетки (около 10 % клеток) с умеренно выраженной (++) цитоплазматической фиксацией моноклональных антител TRPM-6. В эндотелии сосудов яичников экспрессия

иммунореактивного материала неравномерна, преимущественно, умеренно выражена (++).

Компьютерный морфометрический анализ с использованием программного пакета «Zen-Pro» показал, что относительная площадь иммунореактивного материала в препаратах яичников животных с алиментарным дефицитом магния снижалась на 58,47% от показателей контрольной группы и составила 1,92%, среднее значение интенсивности незначительно превышало показатели животных интактной группы на 4,14% и равнялась $116,98 \pm 1,92$, распределяясь с тенденцией к превалированию слабовыраженной экспрессии 62,21%, сомнительная экспрессия составила 16,23%, умеренно выраженная экспрессия ИМР отмечалась в 21,53% случаях.

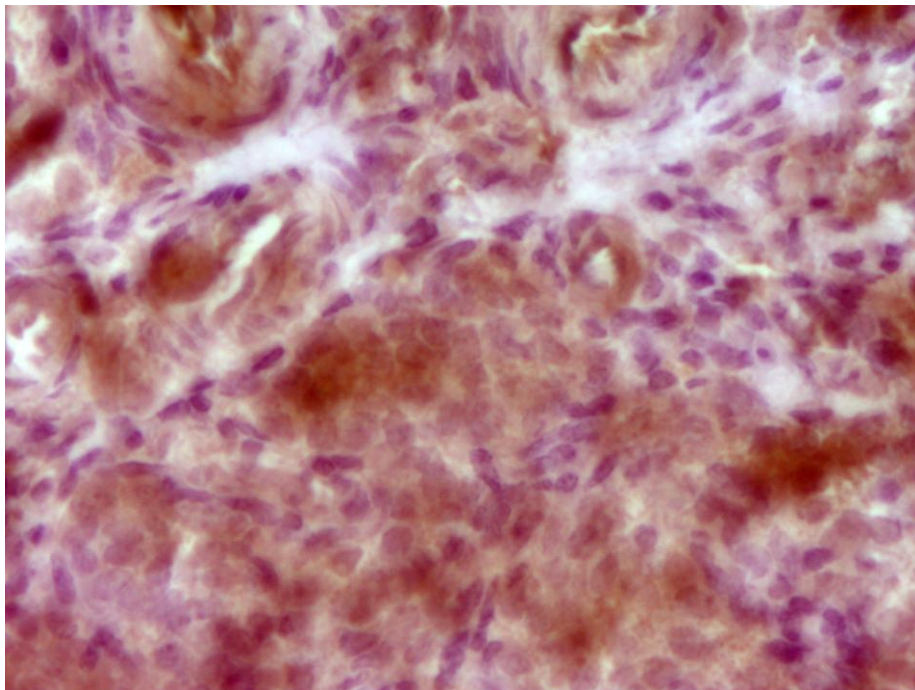


Рисунок 75. Неравномерно выраженная цитоплазматическая экспрессия биомаркера TRPM-6 в строме ткани яичника животных с алиментарным дефицитом магния. Об. x40.

Экспрессия моноклональных антител TRPM-7 в матках животных контрольной группы в экзокриноцитах желёз и клетках эндометриальной стромы преимущественно умеренная в 70-75% (++) , однако отмечались единичные железы со слабовыраженной выраженной 20-25% (+) экспрессией

иммунореактивного материала и единичные клетки с сомнительной экспрессией (рис 76).

В стенках сосудов эндометриальной пластинки и сосудах миометрия экспрессия иммунореактивного материала была выражена неравномерно, но в 75-80% была умерено выраженной (++) (рис. 77).

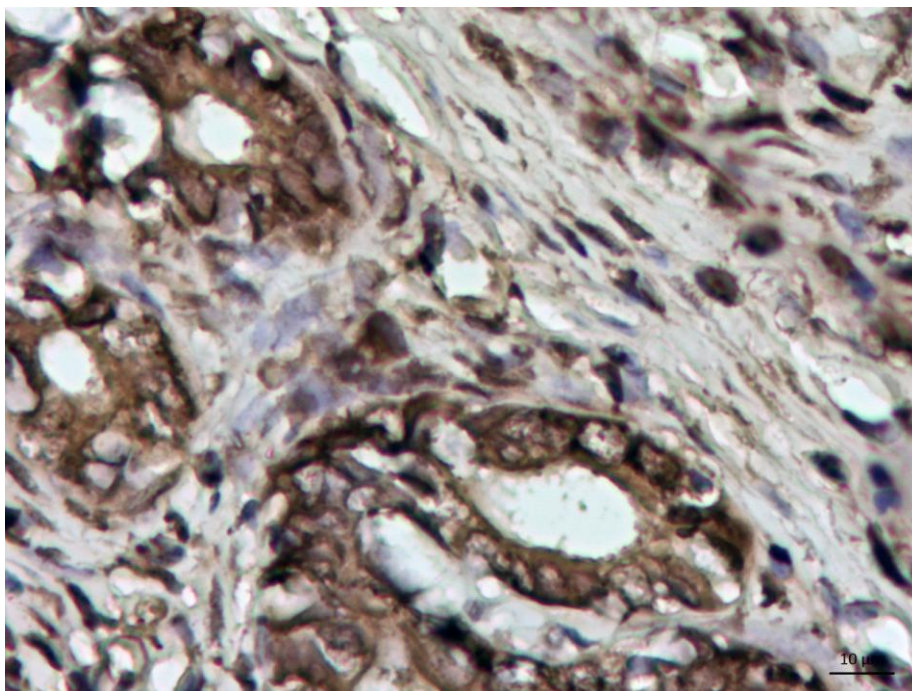


Рисунок 76. Умеренная цитоплазматическая экспрессия биомаркера TRPM-7 в железах эндометрия и клетках эндометриальной пластинки животных интактной группы. Об. х40.

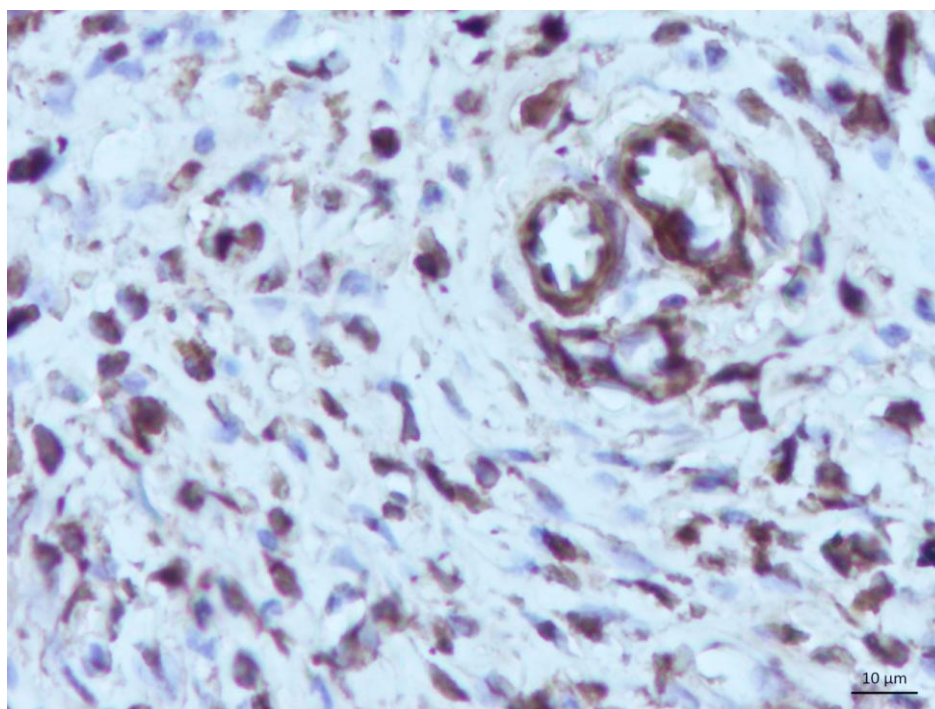


Рисунок 77. Умеренная цитоплазматическая экспрессия биомаркера TRPM-7 в эндотелии сосудов и клетках эндометриальной пластинки животных интактной группы. Об. х40.

При исследовании экспрессии TRPM-7 в миометрии маток животных интактной группы, отмечалась её достаточно равномерное распределение в исследуемых структурах. При этом экспрессия иммунореактивного материала преимущественно (около 70-75%) была умеренной (++) (рис 78).

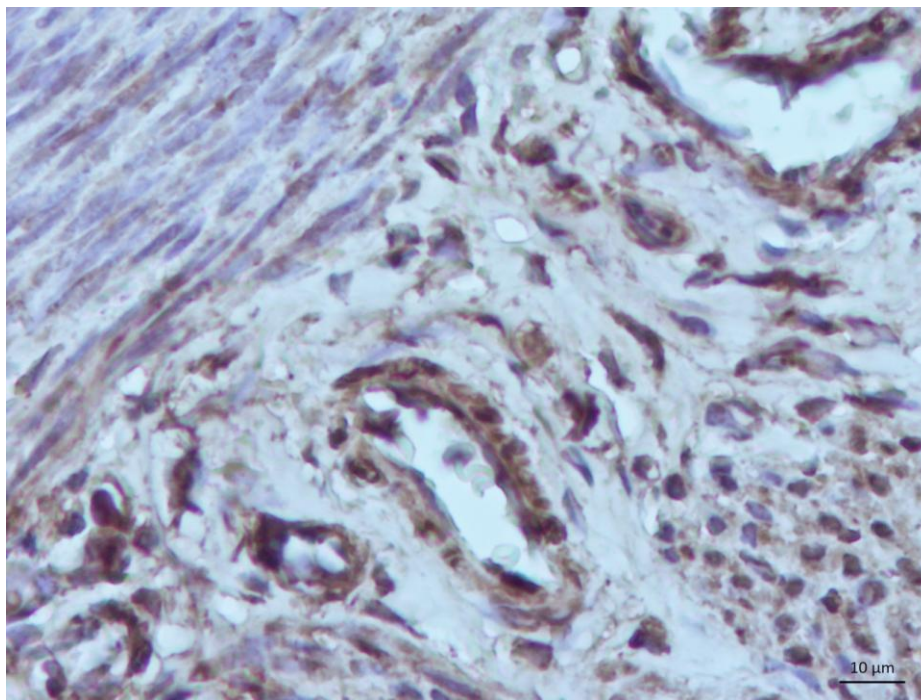


Рисунок 78. Умеренная цитоплазматическая экспрессия биомаркера TRPM-7 в стенках сосудов и миоцитах миометрия животных интактной группы. Об. х40.

В отдельных случаях около 15-20% отмечались менее выраженные участки экспрессии (+) моноклональных антител в миоцитах миометрия и стенках сосудов (рис. 79). Относительная плотность иммунореактивного материала по результатам морфометрического анализа с использованием программного пакета «Zen-Pro» в препаратах матки животных интактной группы составила 18,02%, а среднее значение интенсивности экспрессии ИМР составило $102,7 \pm 0,16$, с распределением выраженности интенсивности: 75% - умеренная интенсивность, 24,41% - слабовыраженная экспрессия, 0,48% - сомнительная экспрессия.

При исследовании экспрессии биомаркера TRPM-7 в яичниках животных контрольной группы отмечалось преимущественно

слабовыраженная цитоплазматическая экспрессия (+) иммунореактивного материала в цитоплазме лютеоцитов жёлтых тел (около 70 % лютеоцитов) (рис. 80).

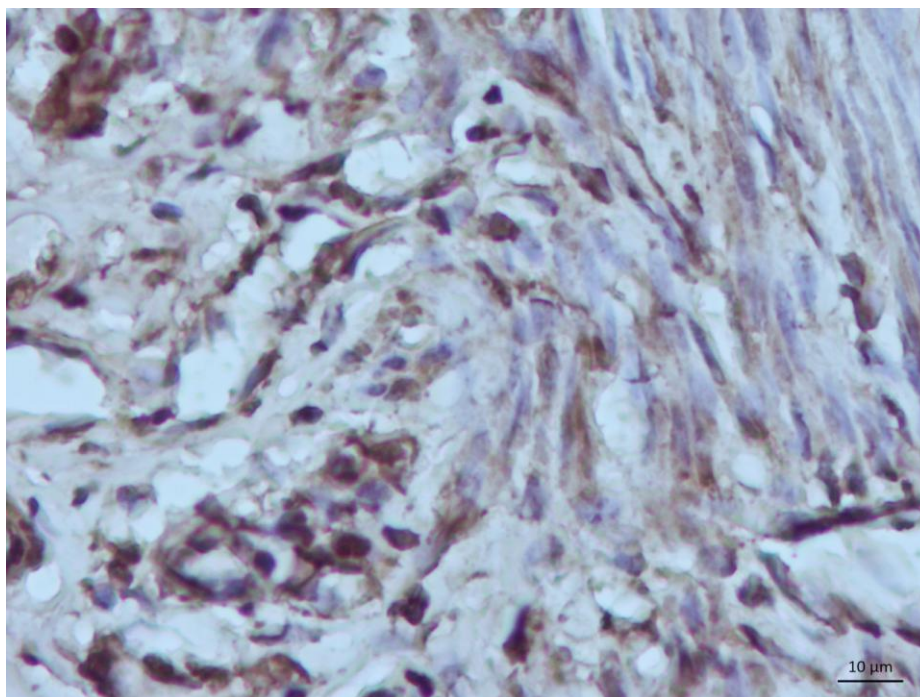


Рисунок 79. Участки слабовыраженной цитоплазматической экспрессии биомаркера TRPM-7 в стенках сосудов и миоцитах миометрия животных интактной группы. Об. х40.

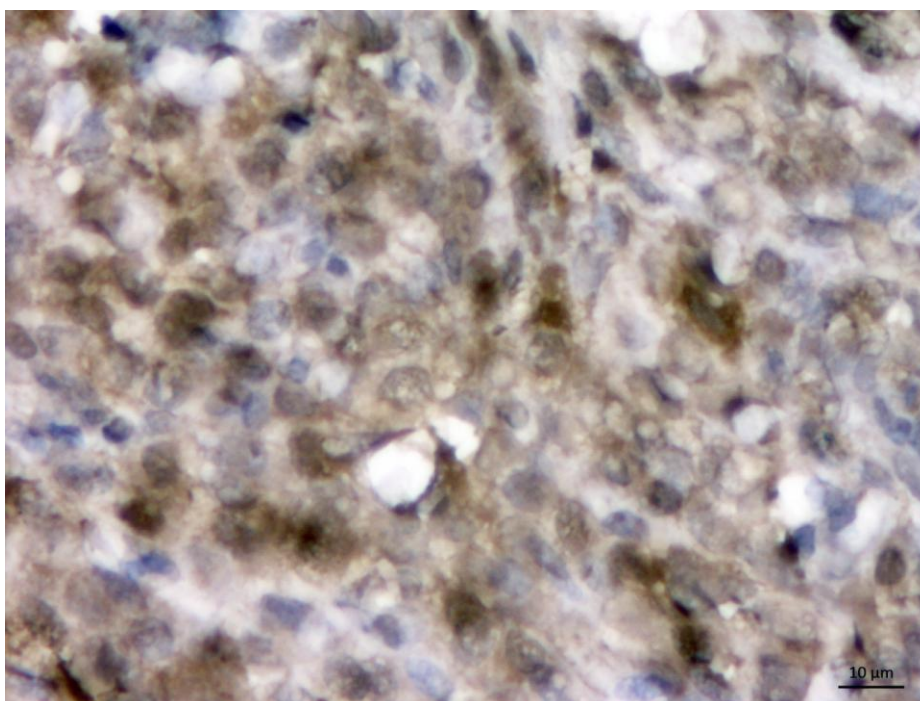


Рисунок 80. Преимущественно слабовыраженная цитоплазматическая экспрессия биомаркера TRPM-7 в лютеоцитах желтых тел яичников животных интактной группы. Об. х40.

В отдельных эпителиоцитах вторичных и третичных фолликулов отмечается умеренно выраженная экспрессия (++) иммунореактивного материала. В строме мозгового вещества яичников животных контрольной группы отмечается слабовыраженная (+) цитоплазматическая экспрессия антител к TRPM-7 в единичных клетках (около 5 % клеток). Цитоплазматическая экспрессия иммунореактивного материала в эндотелии сосудов выражена неравномерно, преимущественно слабовыраженная (+).

Относительная плотность иммунореактивного материала в препаратах яичников животных интактной группы, по результатам морфометрического анализа, составила 7,78%, среднее значение интенсивности экспрессии было равно $126,13 \pm 0,09$ и распределялось следующим образом 48,22% - умеренная, 50,76% - слабовыраженная, 1,03% - сомнительная.

Экспрессия моноклональных антител TRPM-7 в матке животных с алиментарным дефицитом магния сопоставима с показателями животных контрольной группы, однако, отмечается не резко выраженное, но достоверное снижение относительной площади фиксации иммунореактивного материала на 23,5% в эпителии желез эндометрия по сравнению с данными контрольной группы (рис. 81).

Распределение экспрессии моноклональных антител в группе алиментарного дефицита, также как и в группе контроля характеризовалось умеренно выраженной экспрессией TRPM-7 в экзокриноцитах желёз и эндометриальной пластинке.

Отмечалось равномерное распределение иммунопозитивного материала в миоцитах миометрия, увеличение уровня экспрессии TRPM7 в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла эндометрия, а также в эндотелии и гладких миоцитах спиральных артерий миометрия в условиях моделирования алиментарного дефицита магния в сосудах эндометриальной пластинки и в сосудах миометрия (рис. 82).

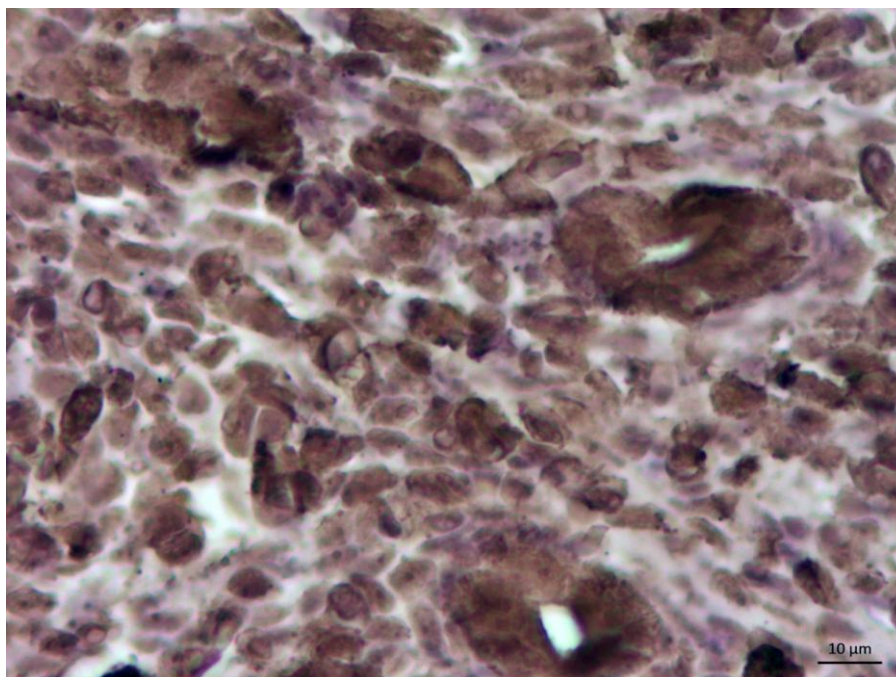


Рисунок 81. Умеренная цитоплазматическая экспрессия TRPM-7 в железах эндометрия и клетках эндометриальной пластинки животных с алиментарным дефицитом магния. Об. x40.

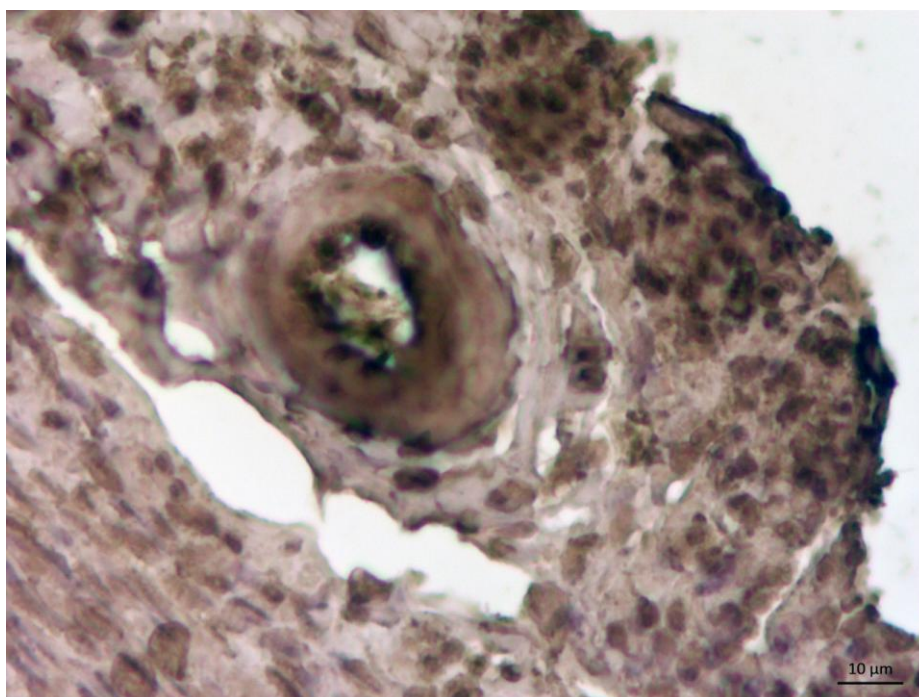


Рисунок. 82. Умеренная цитоплазматическая экспрессия TRPM-7 в стенках сосудов и миоцитах миометрия животных с алиментарным дефицитом магния. Об. x40.

При исследовании экспрессии биомаркера TRPM-7 в яичниках группы животных с алиментарным дефицитом магния отмечается преимущественно слабовыраженная (+) цитоплазматическая экспрессия антител в эпителии

вторичных и третичных фолликулов (около 70% клеток), в остальных эпителиоцитах фиксации иммунореактивного материала не определяется. В лютеоцитах жёлтых тел часть клеток сохраняет слабовыраженную экспрессию, в остальных лютеоцитах (более 70 % клеток) отмечается умеренно выраженная экспрессия иммунореактивного материала (++) (рис. 83).

В строме яичников животных с алиментарным дефицитом магния отмечается выраженная экспрессия иммунореактивного материала при использовании антител к TRPM-7 в цитоплазме эндотелия сосудов (+++), а также в периваскулярно расположенных соединительнотканых клетках (+++).

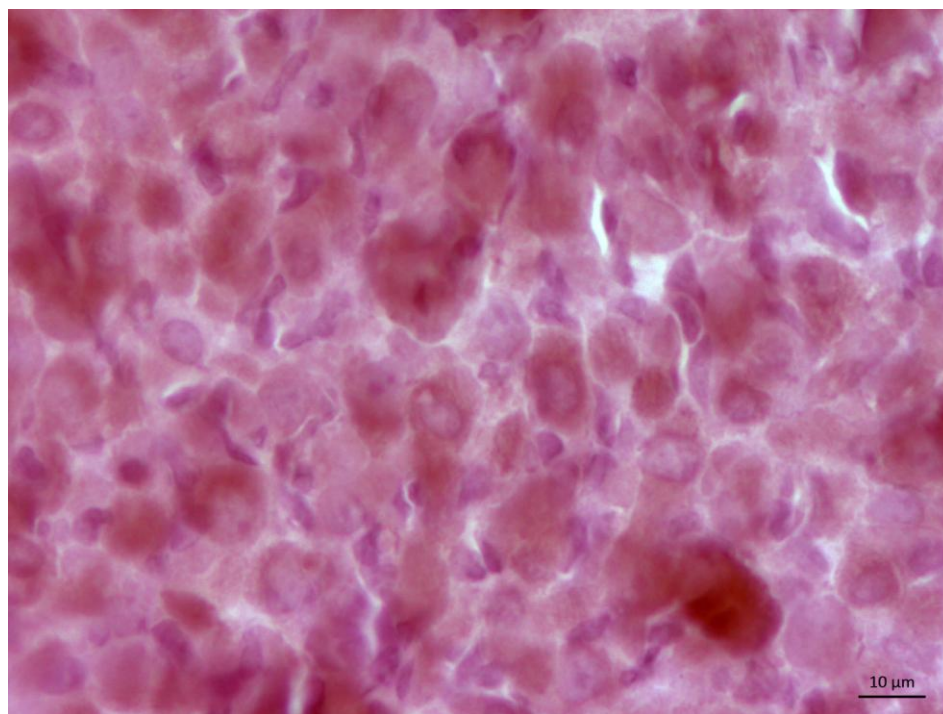


Рисунок 83. Неравномерно выраженная цитоплазматическая экспрессия биомаркера TRPM-7 в лютеоцитах желтых тел яичников животных с алиментарным дефицитом магния. Об. х40.

Относительная площадь иммунореактивного материала у животных с алиментарным дефицитом магния, уменьшилась на 24,58% при сравнении с группой интактных животных и составила 5,87%. При этом среднее значение экспрессии ИМР снизилось на 17,45%, относительно показателей интактной

группы и составило $104,12 \pm 0,39$, распределяясь следующим образом: сомнительная экспрессия - 5,76%, слабовыраженная - 0,94%, умеренно выраженная - 93,31%.

При ИГХ исследовании экспрессии антиапоптозного белка Bcl-2 отмечалась преимущественно в железах эндометрия и эндометриальной строме, в миометрии и сосудистых структурах наблюдались единичные фокусы экспрессии антител. Отмечается снижение уровня экспрессии моноклональных антител как в экзокриноцитах желёз эндометрия, так и в клетках эндометриальной стромы с умеренно выраженной экспрессии у животных контрольной группы, до слабовыраженной экспрессии у животных с алиментарным дефицитом магния (рис 84, 85).

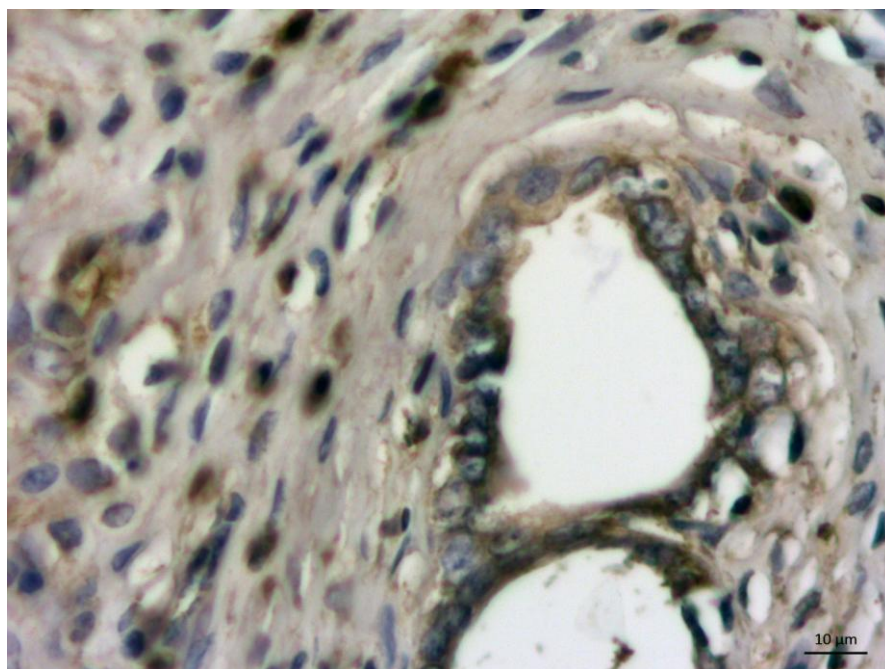


Рисунок 84. Цитоплазматическая экспрессия биомаркера Bcl-2 в железах эндометрия животных интактной группы. Об. x40.

Распределение ИМР в группе алиментарного дефицита магния характеризовалось снижением экспрессии Bcl-2 в эндометрии животных с алиментарным дефицитом магния на 3,3 % относительно группы контроля, с 4,28% в группе интактных животных до 0,98% относительной площади в группе животных с алиментарным дефицитом магния. Интенсивность экспрессии Bcl-2 по данным морфометрического исследования у животных с алиментарным дефицитом магния составила $100,4 \pm 0,12$, у интактных

животных $101,54 \pm 0,12$. Распределения значений интенсивности экспрессии у животных интактной группы характеризовалось преобладанием умеренно выраженной экспрессии 71,82%, а у животных с алиментарным дефицитом магния равномерным распределением между значениями умеренно выраженной экспрессии (50,42%) и слабовыраженной экспрессии (45,96%).

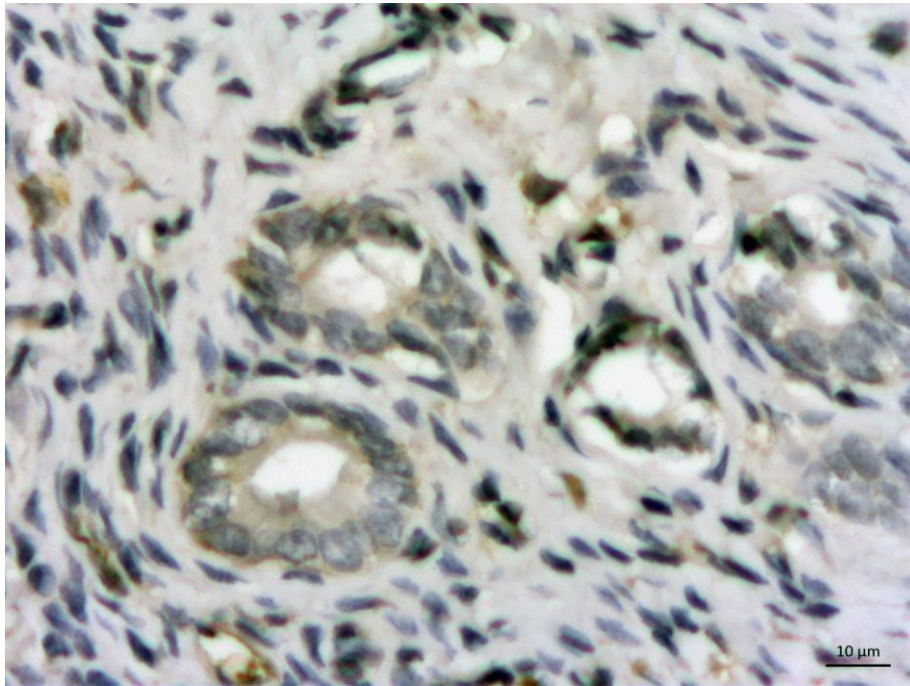


Рисунок 85. Цитоплазматическая экспрессия биомаркера Bcl-2 в железах эндометрия животных с алиментарным дефицитом. Об. x40.

При ИГХ исследовании проапоптозного протеина Вах наблюдалась увеличение экспрессии ИМР, которая носила, преимущественно, слабовыраженный характер в покровном эпителии и эпителиоцитах маточных желёз с участками умеренно выраженной (++) цитоплазматической экспрессии; в эндометриальной строме, миометрии и сосудистых образованиях также отмечалось увеличение количество иммунопозитивных клеток в виде фокусов с выраженной (+++) экспрессией ИМР. В тканях животных интактной группы отмечается более равномерная и преимущественно слабовыраженная (+) экспрессия иммунореактивного материала как в клетках стромы эндометрия, так и в эпителиальных элементах (рис 86). В клеточных элементах эндометриальной стромы,

экспрессия Вах в группе контрольных животных была слабо выражена (+) (рис 87).

В миометрии не отмечалось выраженных различий в уровне экспрессии биомаркёра Вах в гладких миоцитах между животными экспериментальной и контрольной групп. В эндотелии спиральных артерий мышечной оболочки матки у животных с алиментарным дефицитом магния наблюдалось очаговое увеличение экспрессии протеина Вах до умеренной (++)), которая носила, преимущественно, слабовыраженный характер (+). Таким образом, учитывая морфологическую картину, данные иммуногистохимического исследования экспрессии Вах, при моделировании алиментарного дефицита магния наиболее выраженные признаки обратимого повреждения и апоптоза наблюдались в эпителиальных структурах и строме эндометрия по сравнению с миометрием, что связано, по-видимому, с более высокой синтетической активностью эпителиальных клеток внутренней оболочки матки.

При измерении относительной площади ИМР при исследовании проапоптозного протеина Вах в эндометрии отмечалось снижение экспрессии на 8,37% от показателей контрольной группы с 11,71% площади препарата, до 3,34% площади препарата. Интенсивность экспрессии возрастала на 25,17% ($p < 0,05$) у животных с алиментарным дефицитом магния, по сравнению с показателями животных интактной группы и составляли $99,97 \pm 0,05$ и $79,87 \pm 0,19$ соответственно. В распределении интенсивности экспрессии отмечалась преобладание слабовыраженной экспрессии (75,13%) у животных контрольной группы, тогда как у животных с алиментарным дефицитом магния преобладала умеренно выраженная экспрессия (81,53%).

При измерении относительной площади ИМР при исследовании проапоптозного протеина Вах в эндометрии отмечалось снижение экспрессии на 8,37% от показателей контрольной группы с 11,71% площади препарата, до 3,34% площади препарата. Интенсивность экспрессии

возрастала на 25,17% ($p < 0,05$) у животных с алиментарным дефицитом магния, по сравнению с показателями животных интактной группы и составляли $99,97 \pm 0,05$ и $79,87 \pm 0,19$, соответственно. В распределении интенсивности экспрессии отмечалась преобладание слабовыраженной экспрессии (75,13%) у животных контрольной группы, тогда как у животных с алиментарным дефицитом магния преобладала умеренно выраженная экспрессия (81,53%).

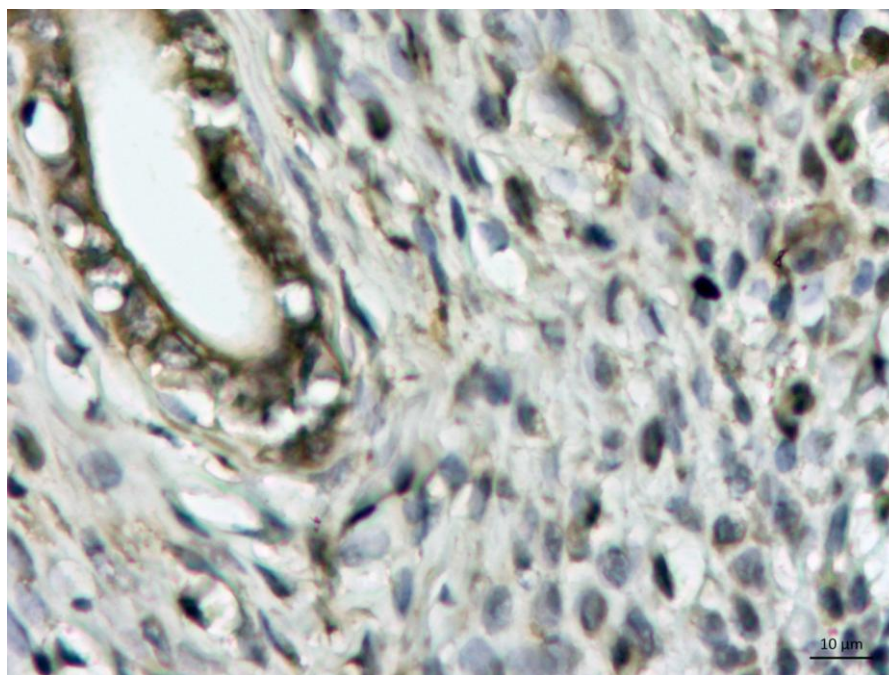


Рисунок 86. Экспрессия биомаркера Bax в эндометриальной пластинке у животных интактной группы. Об. x40.

При определении отношения (коэффициента) экспрессии митохондриального белка Bcl-2 и проапоптозного белка Bax в препаратах матки животных контрольной группы среднее значение составило 0,36, а в ткани матки животных с алиментарным дефицитом магния составило 0,29. Динамика изменения коэффициента указывает на превалирование клеток с активацией проапоптозных механизмов и угнетением антиапоптозных механизмов.

Экспрессия проапоптозного протеина Bax в ткани яичников отмечалась преимущественно в лютеоцитах желтых тел и эпителии фолликулов. Экспрессия антител к Bax в лютеоцитах жёлтых тел и фолликулярном

эпителии у животных интактной группы была слабовыраженной (+), с единичными фокусами умеренной (++) экспрессии иммунореактивного материала, при этом отмечалась более равномерная и выраженная фиксация в лютеоцитах желтых в яичниках животных с алиментарным дефицитом магния. Экспрессия иммунореактивного материала в строме яичников носила выраженно очаговый характер и незначительно была более активна у животных с алиментарным дефицитом магния.

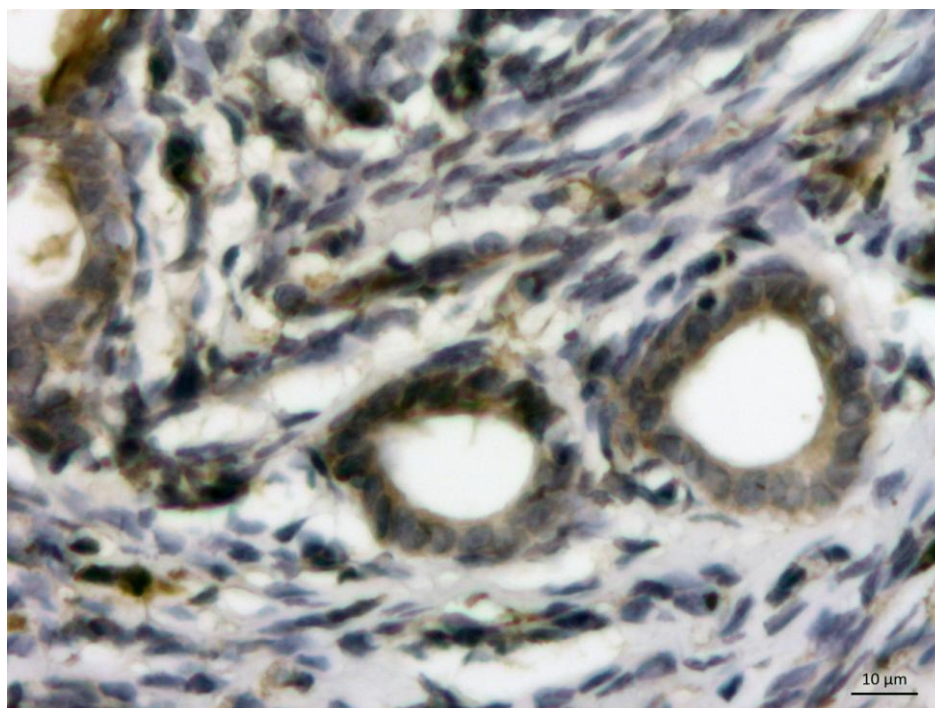


Рисунок 87. Неравномерная цитоплазматическая экспрессия биомаркера Вах в железах эндометрия у животных с алиментарным дефицитом. Об. х40.

В ткани яичников экспрессия иммунопозитивного материала при использовании антител к Вах, была менее выражена у животных группы 1 (интактные животные) по сравнению с животными группы 2 (алиментарный дефицит магния). Относительная площадь экспрессии антител к Вах в яичниках животных интактной группы составила - 1,49%, увеличиваясь у животных с алиментарным дефицитом магния до 11,49% (рис. 88, 89).

При морфометрическом исследовании, отмечалось увеличение среднего значения интенсивности экспрессии Вах на 24,71% у животных с алиментарным дефицитом магния ($114,75 \pm 0,09$), по сравнению с животными

интактной группы ($92,41 \pm 0,14$). При этом, отмечалась различие в распределении интенсивности экспрессии у животных с алиментарным дефицитом магния слабовыраженной экспрессии (35,04%) и умеренно выраженной экспрессии (63,24%) при сравнении с показателями животных с алиментарным дефицитом магния в стороны преобладания умеренно выраженной экспрессии (88,25%).

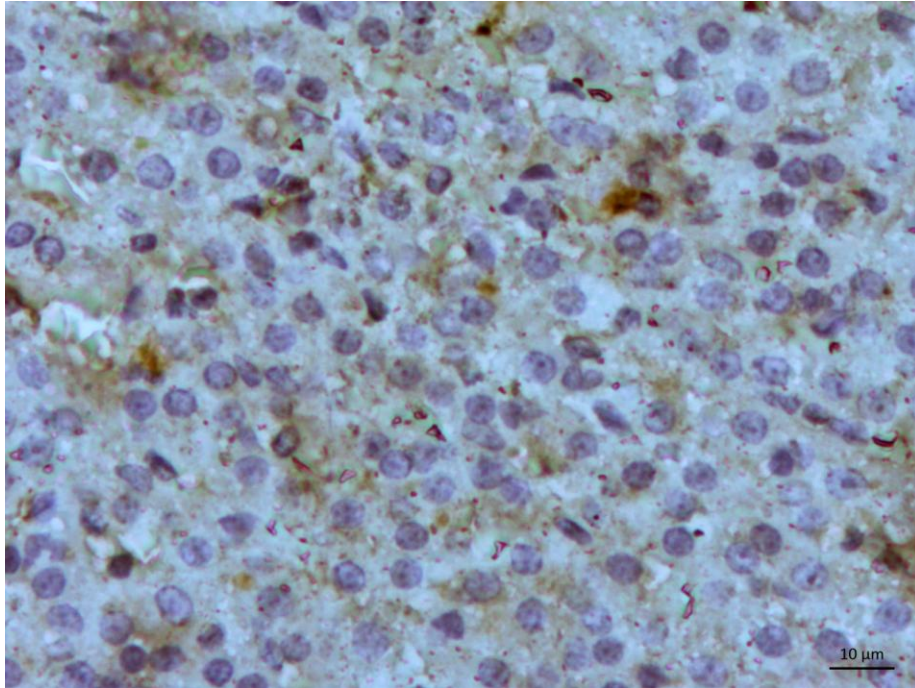


Рисунок 88. Неравномерная, слабовыраженная экспрессия биомаркера Вах в лютеоцитах у животных интактной группы. Об. х40.

Экспрессия митохондриального антиапоптозного протеина Bcl-2, была более выражена в яичниках самок с алиментарным дефицитом магния по сравнению с животными интактной группы и составляла 0,42% площади препарата у животных интактной группы, увеличиваясь в материале животных с алиментарным дефицитом магния до 1,54% от площади препарата. Экспрессия иммунопозитивного материала отмечалась преимущественно в лютеоцитах желтых тел и эпителии фолликулов. Экспрессия моноклональных антител Bcl-2 в лютеоцитах жёлтых тел и фолликулярном эпителии у животных интактной группы была слабовыраженной (+), с единичными фокусами умеренной (++) экспрессии

иммунореактивного материала, при этом отмечалась более равномерная и выраженная фиксация в лютеоцитах желтых в яичниках животных с алиментарным дефицитом магния (рис. 90, 91).

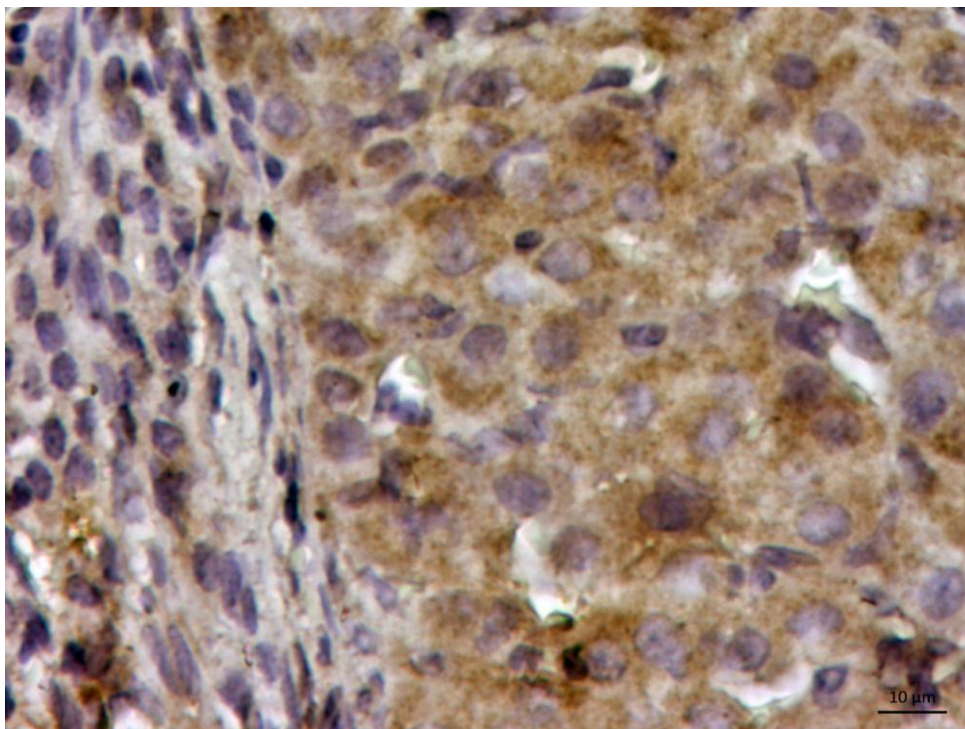


Рисунок 89. Неравномерная, преимущественно экспрессия биомаркера Вах в лютеоцитах у животных с алиментарным дефицитом магния. Об. х40.

При морфометрическом исследовании отмечалось незначительное увеличение среднего значения интенсивности экспрессии антител Bcl-2 на 8,7% со $105,54 \pm 0,14$ у животных группы контроля до $114,75 \pm 0,14$ у животных с алиментарным дефицитом магния. При этом распределение значений выраженности экспрессии значительно не отличалось между группами.

При определении отношения (коэффициента) экспрессии митохондриального белка Bcl-2 и проапоптозного белка Вах в препаратах яичников животных контрольной группы среднее значение составило 0,28, а в ткани яичников животных с алиментарным дефицитом магния составило 0,13. Динамика изменения коэффициента указывает на подавление механизмов блокирующих апоптоз.

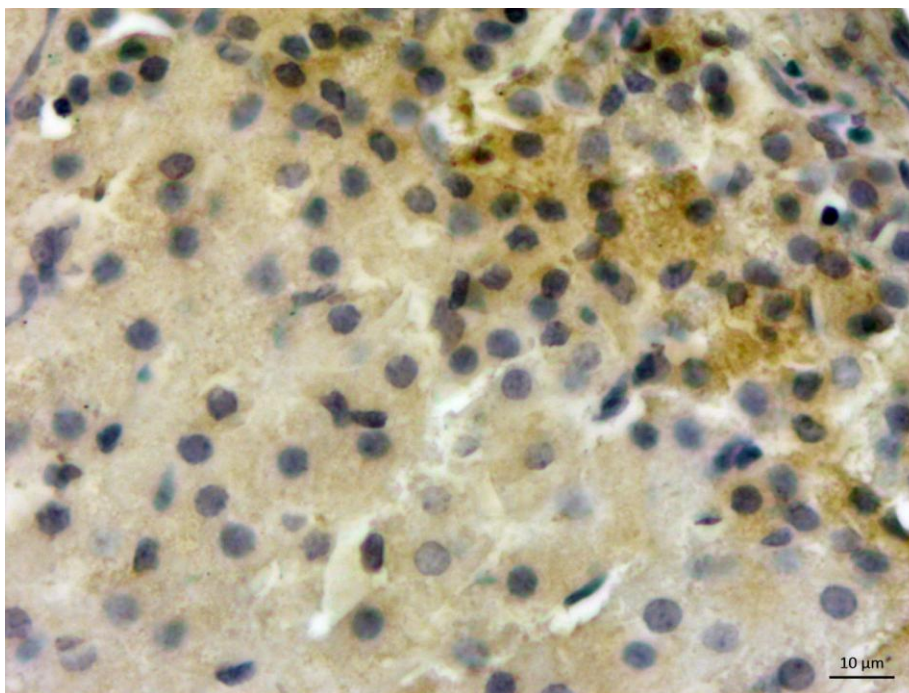


Рисунок 90. Неравномерная, слабовыраженная экспрессия биомаркера Bcl-2 в лютеоцитах у животных интактной группы. Об. х40.

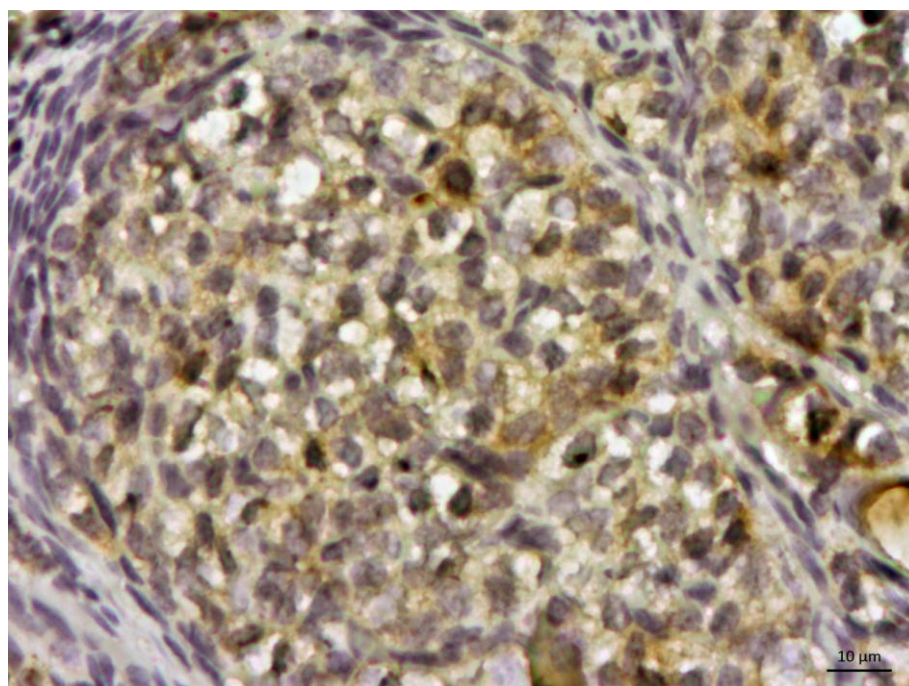


Рисунок 91. Неравномерная, преимущественно умеренная экспрессия биомаркера Bcl-2 в лютеоцитах у животных с алиментарным дефицитом магния. Об. х40.

Динамика морфологических изменений при алиментарном дефиците магния выявленных в матке и яичниках, подтверждается резким ростом относительной площади экспрессии TRPM-6 в матке на фоне снижения

относительной площади экспрессии TRPM-6 в яичниках, при этом отмечалось более выраженное увеличение интенсивности экспрессии данного биомаркера в матке по сравнению с яичниками.

Отмечается отрицательная динамика уровня экспрессии TRPM-7 как в матке, так и в яичниках, однако интенсивность экспрессии имела разнонаправленный характер: в матке отмечалось достоверное усиление интенсивности экспрессии, а в ткани яичников она достоверно снижалась. При этом отмечалось снижение отношения коэффициента экспрессии Bcl-2 к Вах в препаратах матки и яичников животных с алиментарным дефицитом магния, и достоверное усиление интенсивности проапоптозного маркера Вах как в матке, так и в яичниках.

Изменения экспрессии перечисленных биомаркеров в условиях алиментарного дефицита магния характеризует нарастающий минеральный дисбаланс, приводящий к угнетению антиапоптозных и активации проапоптозных сигнальных путей в органах женской репродуктивной системы у крыс. Данные изменения могут являться как морфологическим субстратом, так и проявлениями гормонального дисбаланса, выражающегося в нарушениях эстрального цикла в виде удлинения фазы диэструса и укорочения фазы эструса, что связано, по-видимому, с дисбалансом микроэлементов и активацией компенсаторных механизмов за счет образования большего количества белковых транспортеров магния TRPM-6 и TRPM-7.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данные о значении дефицита магния при развитии патологии женской половой системы противоречивы, и поэтому проведение новых исследований крайне важно для механизма влияния алиментарного дефицита магния на структурные изменения в репродуктивной системе [109, 149, 167]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о различиях степени распространения гипомagneзиемии в человеческой популяции, так, в США магнидефицитные состояния наблюдаются в 2,5-15% населения [107], в ФРГ – у 14% общей популяции [97, 158], в Российской Федерации – около 30% граждан не получают достаточного суточного количества магния [4, 61]. Частота обнаружения дефицита магния у пациентов в стационарах зависит от нозологии, в частности, выявлено уменьшение концентрации общего магния у 52,5% больных реанимационных отделений [176], у пациентов с хроническим алкоголизмом - в 30 % [150], у женщин с патологией беременности и родов [11], у женщин с гинекологическими заболеваниями, сопровождающимися нарушением овариальной регуляции [34, 98].

Имеются данные о значении дефицита магния и возникающих при этом структурно-функциональных изменениях в органах и тканях, которые характеризуются множественными проявлениями и вовлечением практически всех аспектов функционирования клеток [56, 96, 102, 159]. Функциональные аспекты изменений при дефиците магния достаточно хорошо изучены у крыс и заключаются в снижении спонтанной двигательной активности, ориентировочно-исследовательского поведения, снижении репродуктивной функции [11, 14]. Эти функциональные сдвиги рассматриваются в контексте нарушений гипоталамо-гипофизарной регуляции [17, 63] и, по мнению авторов, подтверждаются выявленным снижением относительной плотности ядер эндокриноцитов аденогипофиза при алиментарной недостаточности магния [66], дистрофическими изменениями в нейросекреторных клетках гипоталамуса крыс [5, 63],

свидетельствуют о длительном нарушении гипоталамо-гипофизарной регуляции гипофиз-зависимых органов с истощением продукции аденогипофизарных гормонов.

В нашем исследовании при определении длительности эстрального цикла у контрольных животных по сравнению с животными, получавшими магнийдефицитную диету, наблюдались достоверные отличия. Так, продолжительность фазы диэструса на 2 неделе увеличилась на 94,12 % ($p < 0,05$), проэструса - на 100% ($p < 0,05$), а фазы эструса снизилась 46,94 % ($p < 0,05$) в отличие от группы контроля. На 3-й месяц исследования у магнийдефицитных животных достоверно уменьшилась продолжительность фазы эструса на 30,56% ($p < 0,05$) и фазы проэструса - на 24,60% ($p > 0,05$), отмечалось увеличение диэструса на 66,67% ($p < 0,05$) и фазы метаэструса - на 49,57 % ($p > 0,05$), что, по-видимому, свидетельствует о снижении уровня эстрогенов и, напротив, увеличении выработки прогестерона, сопровождавшимися, достоверным снижением уровня магния в плазме крови и эритроцитах $0,89 \pm 0,03$ ммоль/л и $1,61 \pm 0,03$ ммоль/л, соответственно, что может рассматриваться как подтверждение участия магниязависимых механизмов в гормональной регуляции женской репродуктивной системы. Результаты нашего исследования согласуются с данными о формировании дисбаланса половых гормонов за счет нарушения работы аденилатциклазной системы [18, 166].

В матке и яичниках экспериментальных животных в условиях моделирования алиментарного дефицита магния нами обнаружены признаки гемодинамических нарушений регистрировавшихся в различные фазы эстрального цикла: неравномерно выраженное полнокровие, признаки спазма артерий и артериол, периваскулярный и интерстициальный отёк. Считается, что снижение уровня магния ухудшает способность сосудов к дилатации [7, 111], что может приводить к изменению сосудистого тонуса [12, 31, 119], можно предположить, что обнаруженные нами нарушения гемодинамики при магнийдефиците способствуют нарушению процессов тканевой диффузии и

газообмена в сосудах микроциркуляторного русла, развитию гипоксических повреждений и активации адаптационных изменений в органах женской репродуктивной системы, кроме того, подобные нарушения в сосудах матки были обнаружены у магнидефицитных самок крыс в период беременности [15, 28, 95].

Дефицит магния характеризуется увеличением проницаемости сосудистой стенки, что способствует ускорению межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий, экссудации, миграции лейкоцитов при активации воспалительных реакций [32, 59, 131]. В основе сосудистого повреждения при дефиците магния, по-видимому, лежат обратимые нарушения обмена веществ в эндотелиоцитах с последующим запуском каскада биохимических процессов, характеризующих эндотелиальную дисфункцию, повреждение эндотелия, в частности в аорте, при магнидефицитном состоянии, что сопровождается изменением содержания матриксных металлопротеиназ [93, 168]. Структурные повреждения и нарушения функции эндотелия в условиях магниевого дефицита могут способствовать ишемии ткани, в частности, головного мозга, миокарда в условиях увеличения потребности в кислороде, развитию обратимых структурных и ультраструктурных изменений в клетках, сопровождающихся повреждением митохондрий и других органелл, формированию атрофии и периваскулярного склероза [64, 66, 92]. Обнаруженное нами увеличение относительной площади коллагеновых волокон в миометрии при моделировании алиментарного дефицита магния может рассматриваться как морфологическое проявление адаптационных реакций в гладкой мышечной ткани в ответ на изменившиеся условия кровоснабжения и трофики в виде сочетания атрофии гладких миоцитов, с одной стороны, и преимущественно периваскулярной активации десмопластических процессов, с другой стороны, что по-видимому, связано с эндотелийзависимыми механизмами активации фиброза при дефиците магния [37, 66].

Кроме того, выраженные патоморфологические преобразования в матке крыс при экспериментальном моделировании алиментарного дефицита магния характеризовались развитием преимущественно атрофических процессов, определялись на протяжении всех фаз эстрального цикла и сопровождалась уменьшением толщины эндометрия, миометрия, снижением объёмной доли желёз эндометрия и высоты экзокриноцитов желёз эндометрия, а также дистрофическими изменениями в однослойном столбчатом эпителии, экзокриноцитах желёз, что сочеталось с вышеуказанными проявлениями нарушений гемодинамики. Подобный характер обнаруженных нами морфологических изменений в матке соответствует формированию склеротических и атрофических изменений, выявленных в миокарде и почках при моделировании алиментарного дефицита магния [56, 90, 159] и отражает, по видимому, направленность развития общепатологических процессов в различных органах при алиментарном дефиците магния.

С другой стороны, выявленное нами более выраженное склерозирование стенок артерий в миометрии и яичниках характеризуется отсутствием достоверных различий и увеличением вариабельности толщины сосудистой стенки в группе животных с алиментарным дефицитом магния, по сравнению с группой контроля, что может быть обусловлено различиями в нарушении транспорта магния в гладкомышечных клетках сосудистой стенки при его дефиците [26, 138]. Отсутствие достоверных изменений толщины стенки спиральных артерий миометрия при увеличении доли коллагеновых волокон и наличие значимого увеличения толщины артериальных сосудов в сердце и почках при алиментарном дефиците магния [27, 64, 68], свидетельствует о наличии органных различий реализации адаптационных механизмов в условиях развития микроэлементозов, а также о выраженных нарушениях сосудистого тонуса сопровождающихся как его повышением, так и снижением [43, 119], тем самым, подтверждая

вариабельность изменений толщины стенки сосудов как миометрия, так яичников.

При алиментарном дефиците магния в миометрии отмечался отек межмышечного пространства, периваскулярный отёк с участками дезорганизации соединительной ткани, отеком сосудистой стенки, спазмом гладкой мускулатуры мелких артерий и артериол, полнокровием сосудов микроциркуляторного русла, признаки спазма гладкой мускулатуры, преимущественно, в циркулярном слое миометрия. Обнаруженные морфологические изменения косвенно подтверждаются частым развитием гипертонуса миометрия и спонтанного прерывания беременности при патологических процессах сопровождающихся дефицитом магния [108, 118]. Одной из причин развития патологических состояний в репродуктивной системе, при развитии хронической гипомagneзиемии, является выраженное снижение толерантности мышечной ткани к действию гипоксии [110] и развитие спазма в гладкой мускулатуре, в т.ч. миоцитах матки, за счет снижения конкурирующей способности магния за кальциевые каналы мембран [135].

Считается, что дефицит магния сопровождается повышением мышечной возбудимости, что проявляется тремором, фасцикуляциями, тетанией [134, 137, 145], спонтанным гипертонусом миометрия [175], спазмом мышечной оболочки артерий [100]. Обнаружено, что тяжелые цепи миозина [172], аннексин I [121], кальпаины [181] являются субстратами фосфорилирования киназного домена белка-переносчика ионов магния - TRPM7. Существует предположение, что TRPM7 не только обеспечивает регуляцию магниевого гомеостаза, но и участвует в контроле сократимости миоцитов, механизмов, регулирующих дифференцировку и рост клеток, процессы межклеточной адгезии, инициацию воспаления, что подтверждается увеличением концентраций интерлейкина-1 и интерлейкина-6, некоторых факторов роста при дефиците магния [111, 123, 141]. Необходимо отметить, что транспортные белки TRPM1, 2, 3, 6 и 7

формирующие внутримембранные каналы [180] обнаружены в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов [103] и, по-видимому, TRPM6 и TRPM7 играют ключевую роль в трансцеллюлярном переносе ионов магния [49, 180], так как формируют функциональные комплексы TRPM6/TRPM7, которые и обеспечивают транспорт магния [15, 120]. Важная роль TRPM7 в регуляции целостности сосудистой стенки подтверждается повышением экспрессии TRPM7 и снижением уровня противовоспалительного фактора, аннексина-I в гладкомышечных клетках кровеносных сосудов при моделировании низкой внутриклеточной концентрации Mg^{2+} [101, 122, 148, 149]. Результаты нашего исследования демонстрируют в условиях моделирования алиментарного дефицита магния очаговое увеличение экспрессии TRPM7 в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла эндометрия и в эндотелии и гладких миоцитах спиральных артерий миометрия при преобладании в мелких сосудах признаков нарушения кровообращения, периваскулярного отека при прогрессирующем фиброзировании стенок более крупных сосудов артериального типа, что может рассматриваться как доказательство сочетанных изменений, характеризующихся доминированием нарушений сосудистой проницаемости в микроциркуляторном русле и началом реализации десмопластических процессов в стенках артерий мышечного типа при повышении накопления магниевых транспортеров в эндотелиоцитах и гладких миоцитах [56], что согласуется с различием в выраженности фиброза сосудистой стенки при алиментарном дефиците магния и при его коррекции.

Угнетение репродуктивной функции у животных, находящихся в условиях длительного дефицита магния, способствует развитию атрофических процессов в эндометрии, бесплодию, снижению количества зачатий и увеличению числа невынашиваемых плодов (мест резорбций) у крыс [14;50]. Снижение функции репродуктивной системы, является универсальной реакцией обоих полов в условиях развития стойкого магнидефицитного состояния, что подтверждается угнетением

сперматогенеза, атрофическими изменениями в семенных канальцах у самцов при моделировании алиментарного дефицита магния [63].

Описанные нами обратимые повреждения преобладали в эндометрии у животных с алиментарным дефицитом магния. В однослойном столбчатом эпителии помимо дистрофических изменений отмечалось неравномерное распределение и очаговая конденсация хроматина, зернистость цитоплазмы с очаговой вакуолизацией клеток, также отмечалась вакуолизация цитоплазмы в экзокриноцитах желёз эндометрия, что сопровождалось увеличением клеток с признаками апоптоза. Обратимые повреждения миоцитов миометрия были менее выражены и характеризовались, преимущественно, отёком стромы и гидропической дистрофией миоцитов. Учитывая результаты иммуногистохимического исследования с использованием антител к белку Вах, при моделировании алиментарного дефицита магния наиболее выраженные признаки апоптоза наблюдались в эпителиальных структурах и строме эндометрия, по сравнению с миометрием, что связано, по видимому, с более высокой синтетической активностью эпителия внутренней оболочки матки [57, 99].

Считается, что экспрессия биомаркёра Вах в клетках, свидетельствует об инициализации процессов апоптоза, завершение которого зависит от степени активации антиапоптозных механизмов [154], поэтому, для оценки выраженности апоптоза применяется исследование антиапоптозных белков, в частности Bcl-2, предотвращающего финализацию апоптоза, а также вычисление отношения (коэффициента) Bcl-2/Вах [77] позволяющего определять выраженность апоптоза. При качественном исследовании иммунофенотипа эндометрия обнаруженное нами увеличение экспрессии проапоптозного биомаркёра Вах в эпителии желёз и в столбчатом эпителии, свидетельствует о том, что клетки с высокой синтетической активностью более подвержены активации процесса апоптоза, что сопровождается развитием дистрофических изменений.

При исследовании биомаркера Bcl-2 в экзокриноцитах желёз эндометрия и клетках эндометриальной стромы отмечалось снижение уровня экспрессии моноклональных антител Bcl-2, что свидетельствует об уменьшении количества клеток, блокирующих апоптоз в эндометрии самок в условиях дефицита магния [154].

При исследовании отношения уровня экспрессии антиапоптозного протеина Bcl-2 к проапоптозному белку Bax в эндометрии животных с алиментарным дефицитом магния отмечалось снижение данного параметра на 20,51% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы, что свидетельствует о одновременном увеличении клеток склонных к апоптозу, при уменьшении количества клеток, блокирующих апоптоз [77, 89, 154]. Подобная динамика фенотипических изменений рассматривается нами как подтверждение обнаруженного при патогистологическом исследовании преобладания процессов активации запрограммированной гибели клеток и угнетения цитопротекторных механизмов в условиях магнийдефицита. Развитие необратимых повреждений клеток в эндометрии при экспериментальном воздействии способствует запуску компенсаторных процессов в виде атрофии, что подтверждается при морфометрическом исследовании выраженным снижением толщины эндометрия на 55,44% ($p < 0,05$) у животных с алиментарным дефицитом магния [169].

Учитывая, что TRPM7 участвует в регуляции клеточного роста и пролиферации, а его блокада приводит к угнетению клеточной пролиферации благодаря снижению магний-зависимого транспорта [183], обнаруживаемые нами атрофические изменения в женской половой системе, при моделировании дефицита магния, сопровождающиеся снижением относительной площади TRPM7 позитивных клеток как в матке, так и в яичниках, связаны по видимому со снижением образования TRPM7 в изучаемых тканях и как следствие угнетением репаративных процессов в органах женской репродуктивной системы.

Учитывая, что при гипомagneзиемии отмечается снижение активности TRPM-6 [33, 88], обнаруженное нами выраженное увеличение экспрессии TRPM-6 при алиментарном дефиците магния в ткани матки, рассматривается как реализация адаптационных метаболических процессов направленных на поддержание гомеостаза магния в экзокриноцитах желёз эндометрия, клетках стромы эндометрия, миоцитах миометрия, эндотелиоцитов сосудов. Соответственно снижение относительной площади TRPM-6 позитивных клеток, при незначительном повышении его экспрессии в яичниках, свидетельствует о разнонаправленном характере компенсаторно-приспособительных процессов в матке и яичниках и преобладание в последних атрофических изменений.

Напротив, резкое возрастание активности TRPM-7 при длительной гипомagneзиемии, способствует превалированию кальциевого тока над магниевым внутрь клетки, что приводит к срыву внутриклеточных компенсаторных механизмов и развитию повреждения [24, 164]. Выявленное нами увеличение интенсивности экспрессии TRPM-7 в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла эндометрия, эндотелии и гладких миоцитах спиральных артерий миометрия в условиях моделирования алиментарного дефицита магния, а также среднего периметра иммунопозитивных объектов свидетельствует о значительном увеличении предпосылок кальций-опосредованного повреждения тканей матки. Снижение относительной площади и интенсивности экспрессии TRPM-7 иммунопозитивных клеток в ткани яичников характеризует активацию протективных клеточных механизмов, направленных на снижение интенсивности кальций зависимых процессов повреждения ткани.

Выявленные нами при патогистологическом исследовании яичников крыс с алиментарным дефицитом магния несколько более выраженные, по сравнению с животными интактной группы, признаки апоптоза, характеризовались при проведении иммуногистохимического исследования с морфометрическим анализом, увеличением относительной плотности

(более чем в пять раз) и интенсивности экспрессии Вах на 24,17% ($p < 0,05$). Менее выраженная тенденция увеличения относительной плотности и интенсивности отмечалась и в изменении этих показателей (более чем в два раза и 3,37% соответственно) экспрессии Bcl-2. Выявленная нами направленность в изменении экспрессии в гормон продуцирующих тканях яичников животных с алиментарным дефицитом магния как проапоптозного, так и антиапоптозного маркёров привела и снижению индекса Bcl-2/Вах на 16,75%, свидетельствуют о увеличении количества лютеоцитов подвергнутых апоптозу [22, 124]. Отмеченное снижение индекса Bcl-2/Вах в ткани матки было более значительным, чем в яичниках, что характеризует более выраженную активацию процессов апоптоза на фоне снижения выраженности антиапоптозных механизмов в матке по сравнению с яичниками. Подобное изменение регуляции процессов клеточной гибели в матке и яичниках, связывается нами с увеличением уровня экспрессии ТРПМ-7 в ткани матки с последующей активацией кальций-зависимых процессов повреждения. Однако уменьшение интенсивности экспрессии и относительной площади ТРПМ-7 в лютеоцитах яичников, а также увеличение уровня апоптоза по сравнению с контролем, позволяет предположить, что в женских гонадах механизмы активации клеточной гибели в большей степени подчинены гормональным влияниям гипоталамо-гипофизарной системы, которая в условиях дефицита магния характеризуется резкими морфофункциональными нарушениями и в меньшей степени реализуются через ТРПМ-7 опосредованные и кальций-зависимые механизмы [21, 105].

При проведении фармакологической коррекции животным с алиментарным дефицитом магния (группы 3,4,5,6) во всех группах нами была отмечена положительная динамика как макроскопических изменений, возникающих при гипомagneзиемии (состояние шерстяного покрова, вид открытых участков тела, масса животных), так и патогистологических изменений, которые подтверждались динамикой морфометрических

показателей относительно группы алиментарного дефицита, что свидетельствует о ведущей роли в патогенезе данного состояния недостатка магния, а также (в группах коррекции) различия в биодоступности катионов магния при использовании его солей [30, 69, 91]. Наиболее выраженное воздействие препарата на характер адаптационных процессов, реализующихся в органах женской репродуктивной системы, наблюдается у животных в группе коррекции таурином магния (5 группа). При проведении качественного патогистологического исследования, дополненного результатами морфометрического анализа, отмечалось уменьшение признаков повреждения и нормализация ряда морфометрических показателей: высоты экзокриноцитов желёз высоты эндометрия, толщины эндометрия, миометрия, отношения эндометрия к миометрию и толщины стенок спиральных артерий миометрия [58, 91], а также площади лютеоцитов и площади их ядер, что подтверждается отсутствием значимых различий 5-й группы с контролем.

По сравнению с группой алиментарного дефицита магния у животных 5-й группы (коррекция таурином магния) наблюдалось значимое увеличение размеров клеток однослойного столбчатого эпителия на 141,2% ($p < 0,05$), высоты экзокриноцитов желез на 120,5% ($p < 0,05$), объемной доли ядер экзокриноцитов желез эндометрия – на 23,26% ($p < 0,05$), а также толщины эндометрия – на 137,07% ($p < 0,05$), и миометрия - на 195,28% ($p < 0,05$), площади лютеоцитов - на 29,52 % ($p < 0,05$), а также снижение площади их ядер на 4,69% ($p < 0,05$). Подобные морфологические изменения обнаруженные в органах женской половой системы при индуцированном патоморфозе алиментарного дефицита магния косвенно подтверждаются данными о снижении признаков повреждения нейронов различных отделов головного мозга при фармакологической коррекции таурином магния [16, 66]. Однако отмечалось, что выраженное снижение ОД желёз эндометрия на 50% ($p < 0,05$) выявленное при алиментарном дефиците магния, не компенсировалось введением таурина магния.

Таким образом, можно отметить, что в процессе патоморфоза алиментарного дефицита магния индуцированного таурином магния, выявлено снижение атрофических изменений, с ростом большинства морфометрических показателей и восстановлением их значений до контрольных цифр, при сохраняющихся отличиях в показателях ОД желёз эндометрия, что является проявлением компенсаторно-приспособительных процессов, репарации ткани и приводит к почти полному восстановлению структурных элементов в матке и яичниках – субституции [20, 85]. По видимому, вышеуказанные морфологические изменения сопровождаются нормализацией энергетического и минерального обмена, синтетической функции клеток репродуктивной системы и нормализацией эстрального цикла животных.

Индукцированный сульфатом магния патоморфоз алиментарного дефицита магния (3-я группа) характеризовался развитием адаптационных процессов, при этом в матке и яичниках при качественном патогистологическом исследовании, дополненным морфометрическим анализом, обнаруживались изменения, характерные для субституции. Сохранялись, но становились менее выраженными атрофические изменения, процессы повреждения, развившиеся при алиментарном дефиците магния, что подтверждается уменьшением признаков повреждения и нормализацией некоторых морфометрических показателей: высоты однослойного призматического эпителия, толщины эндометрия. В тоже время, не происходило полной компенсации патологических изменений, возникших при недостатке магния, что приводило к формированию ложной гипертрофии миометрия и подтверждалось увеличением его толщины на 25,73% ($p < 0,05$) и выраженным снижением отношения эндометрия к миометрию на 62,57% ($p < 0,05$), при этом не отмечалось увеличения объемной доли мышечной ткани. Эпителиальные клетки в эндометрии были неравномерно уменьшены в размерах относительно контроля, что подтверждалось недостоверным снижением высоты однослойного

призматического эпителия на 13,99% ($p>0,05$) и значимым снижением высоты экзокриноцитов желёз эндометрия на 42,48% ($p<0,05$), закономерно приводя к увеличению ОД ядер однослойного призматического эпителия (53,47% при $p<0,05$) и ОД экзокриноцитов желёз эндометрия (на 31,02% при $p<0,05$), что также свидетельствует о частичной компенсации атрофических проявлении при коррекции сульфатом магния [66]. Состояние сосудистой стенки спиральных артерий миометрия не претерпевало выраженных отличий, хотя и отмечалась тенденция к увеличению её толщины на 6,39% ($p>0,05$) относительно данных 2-й группы животных [67; 74].

В яичниках проявления индуцированного сульфатом магния патоморфоза алиментарного дефицита магния были менее выражены и характеризовались как сохранением явлений фиброза в строме яичника, так и снижением выраженности атрофических изменений в желтых телах, что сопровождалось увеличением площади лютеоцитов на 66,23% ($p<0,05$) и недостоверным снижением толщины сосудистой стенки интраорганных артерий на 27,71% ($p>0,05$).

Патоморфологические изменения, выявленные при индуцированном патоморфозе алиментарного дефицита магния при фармакологической коррекции аспарагинатом магния (группа 4), сопровождались сочетанием процессов адаптации и репарации в матке, яичниках. Возникающие патоморфологические изменения, преимущественно, соответствовали субституции, и характеризовались сохранением умеренного фиброза, уменьшением признаков повреждения и нормализацией некоторых морфометрических показателей, характеризующих состояние эндометрия: высоты однослойного призматического эпителия и толщины эндометрия, при сохранившихся десмопластических и атрофических изменениях. Выявленные патоморфологические изменения, индуцированные введением аспарагината магния (группа 4) при алиментарном дефиците магния, возникают, по-видимому, за счет усиления синтетических процессов, преимущественно, в эндометрии. При морфометрическом исследовании увеличение толщины

эндометрия на 34,52% ($p < 0,05$) по сравнению с группой 1, а также достоверное снижение высоты экзокриноцитов желёз эндометрия на 17,81% ($p < 0,05$) рассматривается нами как проявление адаптационных процессов в виде гиперплазии стромальных клеток в эндометрии. Увеличение ОД ядер однослойного призматического эпителия и ОД ядер экзокриноцитов желёз эндометрия на 33,48% ($p < 0,05$) и 42,95% ($p < 0,05$), соответственно, рассматривается нами как проявление влияния аспарагината магния на ядерный аппарат эпителиальных клеток, что может способствовать отсроченному восстановлению эпителиоцитов при данном виде фармакокоррекции. Выраженное увеличение толщины стенки спиральных артерий миометрия на 32,13% ($p < 0,05$) за счет фиброза свидетельствует о сохранении выраженных десмопластических изменений в сосудах [67].

В яичниках проявления индуцированного аспарагинатом магния патоморфоза алиментарного дефицита магния были менее выражены и характеризовались как нарастанием явлений фиброза в строме яичника, так и снижением выраженности атрофических изменений в желтых телах, что сопровождалось увеличением площади лютеоцитов на 62,13% ($p < 0,05$) и достоверным увеличением толщины сосудистой стенки интраорганных артерий на 35,82% ($p < 0,05$).

При рассмотрении патоморфоза алиментарного дефицита магния, индуцированного хлоридом магния (6-я группа), при качественном патогистологическом исследовании, дополненным морфометрическим анализом в матке и яичниках было отмечено сочетание адаптационных, репаративных процессов, которые способствовали восстановлению поврежденных тканей, снижению выраженности атрофических изменений и, в целом, характеризовали состояние субституции. При этом десмопластические изменения, развившиеся при алиментарном дефиците магния сохранялись, но были менее выраженными в различных слоях матки, а также уменьшались признаки повреждения [82]. Отмечалась неполная компенсация патологических изменений, возникших при недостатке магния,

и формирование признаков увеличения толщины эндометрия и миометрия. Так, при морфометрическом анализе наблюдалось увеличение толщины эндометрия и миометрия (более выраженное), отсутствие значимых различий данных показателей по сравнению с контролем. Более выраженное увеличение толщины миометрия привело к снижению отношения эндометрия к миометрию на 49,99% ($p < 0,05$), что свидетельствует, по-видимому, о различной чувствительности паренхиматозных и стромальных элементов миометрия и эндометрия к данному веществу и биодоступности катионов магния. Адаптационные изменения эпителиоцитов в эндометрии были выражены разнонаправленно: однослойный призматический эпителий увеличивался (относительно группы 1), при этом экзокриноциты желёз эндометрия были уплощены, данные качественного анализа были подтверждены результатами морфометрического исследования: высота однослойного призматического эпителия возрастала на 63,63% ($p < 0,05$), а высота экзокриноцитов желёз эндометрия достоверно снижалась на 39,02%. Увеличение размеров ядер однослойного призматического эпителия и увеличение ОД ядер однослойного призматического эпителия (25,01 % при $p < 0,05$), также свидетельствует о частичной компенсации атрофических проявлениях при коррекции хлоридом магния и позволяет предположить усиление метаболической активности. Состояние сосудистой стенки спиральных артерий миометрия не претерпело выраженных отличий, хотя и отмечалась тенденция к увеличению её толщины на 29,24% ($p < 0,05$) относительно показателей 1-й группы животных.

В яичниках проявления индуцированного хлоридом магния патоморфоза алиментарного дефицита магния характеризовались как менее выраженные с сохранением явлений фиброза в строме яичника, так и снижением выраженности атрофических изменений в желтых телах, что сопровождалось увеличением площади лютеоцитов на 66,89% ($p < 0,05$) и увеличением толщины сосудистой стенки интраорганных артерий на 38,25% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Системные эффекты влияния дефицита магния на целостный организм реализуются несколькими путями. Во-первых, при длительной гипомагниемии происходит повышение артериального давления за счёт спазма артерий и артериол, что приводит к ишемии, гипоксии и повреждению наиболее чувствительных тканей и органов. В женской половой системе в нашем исследовании наиболее выраженные повреждения при магнии дефиците отмечались в эпителиальных клетках эндометрия и эндокринном аппарате яичников, что, возможно, связано с высокой синтетической активностью клеток выше указанных тканей. Поскольку в покровном и железистом эпителии эндометрия отмечалось увеличение экспрессии биомаркера TRPM7, механизм обнаруживаемого повреждения реализовался через кальций-зависимые механизмы, по-видимому, благодаря повышению тока Ca^{2+} внутрь клетки через каналы TRPM7 при низкой концентрации ионов магния [66].

Во-вторых, ишемия и гипоксия способствуют повреждению нейронов в ЦНС, в частности в нейронах мелкоклеточных ядер гипоталамуса, что приводит к нарушению эндокринной регуляции в системе: гипоталамус-гипофиз-яичники-матка. Выявленные морфологические, в том числе ультраструктурные, признаки повреждения нейросекреторных клеток в гипоталамусе и эпителиоцитов в аденогипофизе [63, 66], которые сопровождалось снижением уровня гонадотропных гормонов при магнии дефиците, что возможно, способствует развитию атрофических изменений в яичниках, снижению их эндокринной функции наблюдаемые при гипомагниемии [14; 20], а также прогрессированию атрофических процессов в органах-мишенях, в частности в матке, что подтверждается выявленным в наших исследованиях склерозированием и уменьшением толщины эндометрия и миометрия, снижением в них объёмной доли паренхимы.

Кроме того, органые различия в морфофункциональных характеристиках сосудов микроциркуляторного русла заставляют нас

предположить о существовании различной чувствительности эндотелия и других компонентов сосудистой стенки к дефициту ионов магния, что приводит к отличиям в патоморфологических изменениях как в микрососудах, так и на уровне тканевого микрорайона. В головном мозге при гипомagneзиемии выявлены нарушения кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла в сочетании с периваскулярным и перицеллюлярным отеком [63, 72], сосуды микроциркуляторного русла миокарда, характеризуются изменением распределения гетерохроматина в эндотелии, интерстициальным отеком, фрагментацией и разволокнением базальной мембраны, и в периваскулярном фиброзе [56], в кровеносных капиллярах гломерулярной сети почек отмечались признаки субэпителиального отложения фибриногена [56], в сосудах семенников были отмечены наиболее выраженные изменения в сосудах микроциркуляторного русла с преобладанием плазморрагии [86], [73, 87]. В условиях дефицита магния нами наблюдались наиболее выраженные нарушения кровообращения в сосудах МЦР в эндометрии по сравнению с миометрием и периметрием, а также в эпителиоцитах фолликулов и жёлтых телах. Кроме того, нами отмечена неравномерное увеличение экспрессии биомаркёров TRPM6, TRPM7, Вах и Vcl-2 в эндотелии сосудов МЦР эндометрия, миометрия и яичников при магниевом дефицитном состоянии. Вышеуказанные данные свидетельствуют о нарушении структуры эндотелия в органах женской половой системы в условиях моделирования дефицита магния, что способствует развитию эндотелиальной дисфункции, регистрируемой при магниевом дефиците сопровождается увеличением продукции NO и экспрессии eNOS и iNOS [83, 87], что в целом способствует угнетению репродуктивной функции как на уровне яичников нарушение выработки половых гормонов, созревания яйцеклеток, так и на уровне матки - нарушение длительности фаз эстрального цикла, структуры эндометрия, что косвенно подтверждается снижением количества мест имплантации, и

увеличением числа плодов с гипотрофией у беременных самок крыс при магниидефиците [14].

При индуцированном патоморфозе различными солями магния (группы 3,4,5,6) алиментарного дефицита магния наблюдалось уменьшение выраженности процессов повреждения, в том числе подтверждаемое снижением уровней экспрессии биомаркеров TRPM-7 и Вах, отмечалась неполная регрессия атрофических изменений, сохранялась различная степень выраженности фиброза, в яичниках (более выраженного), а также в эндометрии и в миометрии (наименее выраженного). Поскольку в органах со смешанным типом регенерации, к которым относятся матка и яичники, степень восстановления повреждённых тканей зависит от выраженности фиброза или рубцевания ткани [65, 85], то обнаруживаемое нами увеличение некоторых элементов паренхимы свидетельствует о развитии компенсаторной гиперплазии и формировании неполной регенерации.

Таким образом, в патоморфогенезе магниидефицитного состояния существенную роль играют морфофункциональные изменения, возникающие в органах женской репродуктивной системы, которые характеризуются развитием нарушений кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла, развитием обратимых и необратимых изменений в виде апоптоза (с учётом увеличения количества Вах-позитивных клеток и снижения индекса апоптоза, Bcl-2/Вах), что более выражено в эндометрии, миометрии и гормон продуцирующем аппарате яичников, и сопровождается изменением уровней экспрессии магниевых транспортёров TRPM6, TRPM7. Вышеуказанные патологические процессы способствуют фиброзированию, развитию склероза и атрофических изменений в матке и яичниках, что подтверждается результатами морфометрических исследований. Патоморфоз состояний связанных с недостаточностью магния в условиях фармакологической коррекции солями магния характеризуется снижением выраженности признаков повреждения, атрофии, активацией репаративных и

адаптационных процессов, способствующих восстановлению качественных и количественных морфологических показателей.

ВЫВОДЫ

1. Морфогенез алиментарного дефицита магния у крыс характеризуется преобладанием в слизистой оболочке матки атрофических процессов, регистрируемых во всех фазах эстрального цикла, наиболее выраженных в фазе эструса (снижение толщины эндометрия на 55,44 %, снижение объёмной доли маточных желёз 39,47%, высоты экзокриноцитов желёз на 54,61%), сопровождающихся дистрофическими изменениями в покровном и железистом эпителиях в сочетании с признаками нарушения кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла, увеличением сосудистой проницаемости и развитием периваскулярного отека.

2. Выявленные при патогистологическом исследовании дистрофические изменения в эндометрии у животных с алиментарным дефицитом магния сочетаются с более выраженными признаками апоптоза, которые сопровождаются увеличением уровня экспрессии биомаркёра Вах, преимущественно, в эпителии маточных желёз, что свидетельствует об инициации проапоптозных механизмов в условиях недостатка ионов магния и способствует усилению выраженности процессов повреждения.

3. Иммунофенотип эндометрия у животных с алиментарным дефицитом магния характеризуется снижением экспрессии ингибитора апоптоза биомаркера Bcl-2, что подтверждается изменением ряда морфометрических параметров и максимально выраженным снижением относительной площади иммунореактивного материала на 77,21% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, а также уменьшением отношения уровня экспрессии Bcl-2/Вах на 20,51% ($p < 0,05$), что свидетельствует об активации апоптоза за счет угнетения цитопротекторных механизмов и способствует прогрессированию атрофических процессов, приводя к снижению толщины эндометрия на 55,44% ($p < 0,05$).

4. При патоморфологическом изучении органов женской репродуктивной системы в условиях экспериментального моделирования алиментарного дефицита магния на протяжении всех фаз эстрального цикла

обнаруживаются наиболее выраженные структурные изменения в матке, характеризующиеся активацией десмопластических процессов, в т.ч. образование коллагеновых волокон в эндометрии, миометрии, особенно в периваскулярных отделах и стенках спиральных артерий в сочетании с признаками повреждения и атрофии гладких миоцитов, снижением толщины миометрия на 69,75% ($p < 0,05$), как морфологическое проявление адаптационных реакций в гладкой мышечной ткани в ответ на нарушения кровообращения и метаболизма.

5. Обнаруженное при иммуногистохимическом исследовании увеличение уровня экспрессии TRPM7 в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла эндометрия, а также в эндотелии и гладких миоцитах спиральных артерий миометрия в условиях моделирования алиментарного дефицита магния свидетельствует о компенсаторном повышении накопления магниевых транспортеров в эндотелиоцитах и гладких миоцитах, что способствует реализации кальцийзависимых механизмов внутриклеточного повреждения.

6. Морфогенез алиментарного дефицита магния характеризуется признаками обратимого и необратимого повреждения в эндокринном аппарате яичников и сопровождается атрофическими изменениями лютеоцитов с уменьшением их площади на 24,71% ($p < 0,05$), развитием обратимых изменений и увеличением уровня апоптоза в желтых телах (увеличение количества Вах-позитивных клеток более чем в 5 раз и снижение индекса апоптоза Bcl-2/Вах, на 53,57% ($p < 0,05$) и эпителия фолликулов, что сопровождается усилением уровня экспрессии магниевых транспортёров TRPM6, TRPM7 в гормонпродуцирующем аппарате яичников, развитием гемодинамических нарушений и неравномерным склерозированием стенок интраорганных артерий.

7. При индуцированном солями магния патоморфозе алиментарного дефицита магния происходит неполная регрессия атрофических изменений, восстановление ряда морфологических параметров паренхимы матки и

яичников, при этом сохраняется обратная зависимость между выраженностью десмопластических процессов и компенсаторной гиперплазией, что свидетельствует о реализации процессов репаративной регенерации на уровне субституции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Продемонстрированные структурные, в т.ч. иммунофенотипические изменения в матке и яичниках, могут служить морфологической основой для диагностики состояний, которые сопровождаются дефицитом магния. Результаты патоморфологического анализа могут быть использованы при проведении дифференциальной диагностики недостаточности магния при исследовании биопсийного и аутопсийного материала, а также при исследовании индуцированного патоморфоза в патологоанатомической практике.

Полученные данные о патоморфологических изменениях в различных отделах женской репродуктивной системы при алиментарном дефиците магния можно использовать в учебном процессе для преподавания патологической анатомии в высших медицинских учебных заведениях. Результаты исследования существенно уточняют характер патоморфологических изменений в органах женской половой системы и могут быть использованы при проведении научно-исследовательских работ при изучении алиментарного дефицита магния.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авцин А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / Авцин А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. - М.: Медицина, 1991. – 496 с.
2. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии / Автандилов Г.Г. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
3. Айламазян Э.К. Акушерство: учебник / Айламазян Э.К. – 9-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 704 с.
4. Акарачкова Е.С. Дефицит магния (Магне В6) / Е. С. Акарачкова // Новая аптека. - 2008. - №12. – С. 65-70.
5. Акарачкова Е.С. Магне В6 в неврологической практике / Е. С. Акарачкова // Фарматека. – 2009. – №15. – С. 74-79.
6. Анатомия человека : учебник: в 2-х т. Т.2 / под ред. Л. Л. Колесникова. – М., 2011. – 416 с.
7. Барканова О. Н. Фармакологическая коррекция синдрома артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезни с помощью препаратов, содержащих магний : дис. канд. мед. наук : 14.00.25 / Барканова О. Н. ; ВолГМУ, Каф. клин. фармакологии . – Волгоград , 2003 . – 127 л.
8. Беременность и роды. Кокрановское руководство / под ред. Г. Т. Сухих. – М.: Логосфера, 2010. – 410 с.
9. Бессалова Е. Ю. Показатели эстральных циклов белых крыс в норме и при парентеральном введении ксеногенной спино-мозговой жидкости / Е. Ю. Бессалова, В. А. Королев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, №8. – С. 213-215.
10. Буданов П. В. Актуальные проблемы невынашивания беременности на фоне дефицита магния / Буданов П. В. // Гинекология. – 2010. – Т.12, №5. – С. 28-33.

11. Буданов П. В. Лечение предменструального синдрома: современные представления и перспективы / Буданов П. В. // Трудный пациент. - 2012. - № 2–3. - С. 34–37.
12. Бурчинский Н. В. Влияние препаратов "Берокка кальций магний", "Биовиталь", "Димефосфон" и их комбинаций на показатели вегетативного статуса у лиц с вегетативными изменениями : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.25 / Бурчинский Н. В. . – Саранск , 2004 . – 16 с.
13. Виноградов С. Ю. Динамика содержания гистамина в структурах матки крыс по фазам полового цикла (флюоресцентно-гистохимическое исследование) / Виноградов С. Ю., Диндяев С. В. // Морфология. – 2008. – № 4. – С. 29-31.
14. Влияние дефицита магния на поведенческую активность, процессы фертильности и репродуктивные органы крыс-самок / Лебедева С. А., Спасов А. А., Бугаева Л. И., Смирнов А. В., Толокольников В. А., Бундикова Т. М. // Микроэлементы в медицине. – 2015. – № 16(1). – С. 15-21.
15. Влияние дефицита магния на процесс зачатия и антенатального развития плода / Спасов А. А., Бугаева Л. И., Лебедева С. А., Харитоновна М. В., Бундикова Т. М., Смирнов А. В., Толокольников В. А., Евсюков О. Ю., Желтова А. А. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2012. – № 6. – С. 35-38.
16. Влияние магниальной терапии, проводимой матери по поводу преэклампсии, на новорожденного / Крючко Д. С., Шифман Е. М., Байбарина Е. Н., Тихова Г. П. // Акушерство и гинекология. – 2013. – №5. – С. 23-29.
17. Влияние магния хлорида и магния L-аспарагината на судорожный порог у крыс в условиях алиментарного дефицита магния / Спасов А. А., Иежица И. Н., Кравченко М. С., Харитоновна М. В. // Бюллетень

- экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 8. – С. 181-183.
18. Влияние солей магния на липидный спектр сыворотки крови крыс в условиях алиментарного дефицита магния / Спасов А. А., Иежица И. Н., Харитоновна М. В., Кравченко М. С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – № 4. – С. 35-41.
 19. Влияние солей магния на течение экспериментального кальций-оксалатного уролитиаза / Спасов А. А., Иежица И. Н., Харитоновна М. В., Кравченко М. С. // Урология. – 2011. – № 2. – С. 23-29.
 20. Влияние таурината магния на динамику морфометрических показателей матки и яичников крыс при моделировании алиментарной недостаточности магния / Толокольников В. А., Смирнов А. В., Спасов А. А. [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2014. – № 4. – С. 74-78.
 21. Влияние фармакологической коррекции препаратом магне В6 на состояние углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом типа 2 / Рогова Н. В., Куликова И. В., Стаценко В. И., Коровина Е. В. // Вестник ВолгГМУ. – 2013. – № 2. – С. 68-70.
 22. Воробьева О. В. Магне В6: опыт 5-летнего клинического применения в неврологической и терапевтической практике / О. В. Воробьева, Е. С. Акарачкова // Фарматека. – 2008. – №20. – С. 73-81.
 23. Выбор метода индукции овуляции у пациенток с I типом поликистозных яичников / И. Б. Манухин, М. А. Геворкян, Л. Б. Студеная, Е. И. Манухина, М. Д. Скобенникова, З. Г. Раджабова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т.8, №3. – С. 84-86.
 24. Гипомагниемия как один из патогенетических факторов прогрессирования сахарного диабета типа 2 / Рогова Н. В., Куликова И. В., Стаценко В. И. [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2013. – № 3. – С. 35-37.
 25. Гистология. Эмбриология. Цитология: учебник / под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю.А. Чельшева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М., 2009. – 408 с.

26. Горбунова С. И. Нарушения суточной регуляции артериального давления и их коррекция с помощью магнийсодержащей терапии при дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Горбунова С. И. . – Ставрополь , 2006 . – 24 с.
27. Громова О. А. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных / Громова О. А., Лиманова О. А., Гоголева И. В. // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 23. – С. 60–73.
28. Громова О. А. Витамины и микроэлементы при беременности и у кормящих матерей. Клиническая фармакология. Обучающие программы ЮНЕСКО / Громова О. А.; Под ред. В. М. Сидельниковой. – М., 2006. – 58 с.
29. Громова О. А. Что могут физиологические дозы витаминов и минералов при беременности? / Громова О. А., Гупало Е. М. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т.8, № 4. – С. 77-83.
30. Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии / Дадак К. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – №2. – С. 6-14.
31. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии : результаты национального совещания // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2014. – №2. – С. 6-10.
32. Дисфункция эндотелия у крыс, содержащихся на магний-дефицитной диете / Желтова А. А., Харитоновна М. В., Скальный А. В., Спасов А.А. // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем : сборник ст. междунар. конф. 11 съезда белорусского объединения фитобиологов и биофизиков. – Минск, 2014. – С. 267-269.
33. Есенова И. И. В центре внимания препараты магния / Есенова И. И. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2011. – № 7(4). – С. 487-491. – Раздел: Актуальные вопросы клинической фармакологии.

34. Зарубежный и российский опыт применения магния в акушерстве и гинекологии. Доказательные исследования / Серов В. Н., Керимкулова Н. В., Торшин И. Ю., Громова О. А. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – №11 (4). – С. 62–72.
35. Иежица И. Н. Сравнительная биодоступность некоторых органических солей магния и магнийсодержащих препаратов в условиях алиментарной гипомagneзиемии / И. Н. Иежица, М. С. Кравченко, М. В. Харитоновна // Вестник ВолГМУ. – 2007. – № 4. – С. 39-42.
36. Иежица И. Н. Фундаментальные аспекты создания на основе минерала бишофит магнийсодержащих лекарственных средств : дис. ... д-ра биол. наук : 14.00.25 / Иежица И. Н. ; ВолГМУ. – Волгоград , 2008 . – 303 л. : ил.
37. Изменение содержания магния в органах и тканях крыс, находившихся на магнидефицитной диете / Желтова А. А., Спасов А. А., Харитоновна М. В. [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – №4. – С. 26-30.
38. Изучение влияния магнидефицитной диеты на половое поведение и эстральный цикл крыс-самок / Т. М. Бундикова [и др.] // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : матер. 69-й науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов. – Волгоград : Изд-во ВолГМУ, 2011. – С. 194-195.
39. Ильясова Н. А. Гиперплазия эндометрия: индекс пролиферативной активности и экспрессия рецепторов и их субтипов к эстрогенам и прогестерону / Ильясова Н. А. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т.8, № 5. – С. 15-22.
40. Каладзе Н. Н. Физиологическая роль ионов магния в организме человека и патогенетические проявления его дефицита / Каладзе Н. Н., Бабак М. Л. // Современная педиатрия. – 2009. – Т.6, № 28. – С. 147-153.

41. Клинико-морфологические особенности ранней и поздней преэклампсии / Воднева Д.Н., Романова В.В., Дубова Е.А., Павлов К.А., Шмаков Р.Г., Щеголев А.И. // Акушерство и гинекология. 2014. № 2. С. 35-40.
42. Коржевский Д. Э. Основы гистологической техники / Д. Э. Коржевский, А. В. Гиляров. – СПб. : СпецЛит, 2010. – 95 с.
43. Кошелева Н. Г. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение / Кошелева Н. Г., Аржанова О. Н., Плужникова Т. А. – СПб., 2003. – 70 с.
44. Кошелева Н. Г. Применение препаратов магния при сочетанных формах гестоза : метод. рекомендации / Кошелева Н. Г. – СПб. : Изд. Н-Л, 2012. – 36 с.
45. Кошелева Н. Г. Профилактическое применение Магне-В₆ у беременных женщин с артериальной гипертонией и ожирением, страдающих не вынашиванием беременности / Кошелева Н. Г., Никологорская Е. В. // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 35-38.
46. Кошелева Н. Г. Роль дефицита магния в акушерской патологии: профилактика и лечение / Кошелева Н. Г. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т.9, №6. – С. 36-41.
47. Курганов С. А. Репродуктивные нарушения воспалительного генеза и структура стенки матки у крыс / Курганов С. А., Попова В. В. // Проблемы репродукции. – 2009. – № 6. – С. 29-32.
48. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
49. Лебедева С. А. Фармакологическое изучение комплексного препарата на основе магнийсодержащего минерала бишофит, с добавлением солей железа, цинка и меди : дис. ... канд. биол. наук : 14.00.25 / Лебедева С. А.; ВолГМУ . – Волгоград , 2004 . – 209 л. + Прилож. : 73 л.
50. Лялюев А. М. Сравнительное исследование клинической эффективности препаратов, содержащих магний у больных оксалурией, оксалатным

- нефролитоазом : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.25 / Лялюев А. М. ; ВолГМУ, Каф. клин. фармакологии и интенсивной терапии . – Волгоград , 2007 . – 107 л. : ил.
51. Магний, пиридоксин и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина / Торшин И. Ю., Рудаков К. В., Тетруашвили Н. К. и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 4. – С. 67–71.
52. Малакшинова Л.М. Морфохимическая характеристика влагалища крольчих / Л. М. Малакшинова // Вестник Бурятской государственной сельскохозяйственной академии им. В. Р. Филиппова. - Улан-Удэ, 2010. - № 4 (21). - С. 7-11. - Библиогр.: с. 11
53. Мальцева Л. И. Патогенетическое обоснование терапии угрожающих преждевременных родов / Мальцева Л. И., Юпатов Е. Ю., Никогосян Д. М. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т.8, № 4. – С. 17-22.
54. Маслякова Г.Н. Клинические и морфологические аспекты самопроизвольных аборт/Маслякова Г.Н., Воронина Е.С.// Успехи современного естествознания. 2011. № 2. С. 53.
55. Маслякова Г.Н. Морфологические изменения миометрия при различных видах акушерской патологии / Маслякова Г.Н., Малыбаева Е.Р. //Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. Т. 10. № 4. С. 603-607.
56. Морфологические изменения почек и семенников крыс при экспериментальном моделировании алиментарного дефицита магния / Смирнов А. В., Панышин Н. Г., Смирнова Т. Ф., Спасов А. А., Черников М. В., Харитоновна М. В., Желтова А. А. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – № 3. – С.73-75.
57. Мубаракшина О. А. Особенности применения препаратов магния беременными женщинами / Мубаракшина О. А. // Фарматека. – 2013. – № 18. – С. 2–5.

58. Мубаракшина О. А. Современные подходы к применению препаратов магния у беременных женщин / Мубаракшина О. А. // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 109–112.
59. Недогода С. В. Роль препаратов магния в ведении пациентов терапевтического профиля / Недогода С. В. // Лечащий Врач. – 2009. – № 6. – С. 16–19.
60. Ноздрачев А. Д. Анатомия крысы (Лабораторные животные) / Ноздрачев А. Д., Поляков Е. Л. ; под ред. А. Д. Ноздрачева. – СПб.: Изд-во «Лань», 2001. – 464 с.
61. Орлова С. В. Хелатные комплексы в нутрициологии и диетологии / Орлова С. В. – 3-е, перераб. и доп. – М., 2007. – С. 72.
62. Особенности строения миометрия нижнего сегмента матки лабораторных крыс / Григорьева Ю. В., Ямщиков Н. В., Бормотов А. В., Гарифуллина К. Ф. // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12–1. – С. 48-51.
63. Особенности структурных изменений головного мозга при моделировании алиментарного дефицита магния / Смирнов А. В., Снигур Г. Л., Шмидт М. В., Гуров Д. Ю., Евсюков О. Ю., Медников Д. С., Спасов А. А., Харитоновна М. В. // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №4. – С. 119.
64. Паньшин Н. Г. Структурные преобразования сердца и почек при экспериментальном моделировании дефицита магния : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.02 – патологическая анатомия / Паньшин Н. Г., Смирнов А. В.; науч. рук. А. В. Смирнов. – Волгоград, 2011. – 128 л. : ил. – Библиогр.: л. 103-128
65. Патологическая анатомия. Национальное руководство / ред. : М.А. Пальцев, Л.В. Кактурский, О.В. Зайратьянц. - М., 2013. – 1264 с.
66. Патологическая морфология головного мозга при алиментарном дефиците магния : монография / Смирнов А. В., Спасов А. А., Снигур Г. Л., Шмидт М. В, Евсюков О. Ю. – Волгоград : ВолгГМУ, 2015. – 140 с.

67. Патоморфологические изменения матки крыс при алиментарном дефиците магния и его фармакологической коррекции сульфатом магния / Спасов А. А., Смирнов А. В., Бугаева Л. И., Харитонов М. В., Лебедева С. А., Толокольников В.А. // Волгогр. мед. журнал. – 2012. - №1 (33). - С. 112-114
68. Плацентарная недостаточность у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Кан Н.Е., Климанцев И.В., Дубова Е.А., Амирасланов Э.Ю., Санникова М.В., Сергунина О.А., Павлов К.А., Щеголев А.И., Тютюнник В.Л. // Акушерство и гинекология. 2013. № 3. С. 54-57.
69. Поветкина В. Н. Влияние магнийсодержащей лекарственной композиции на площадь изъязвления и содержания магния и кальция в биологических средах при экспериментальных язвах желудка и у стрессустойчивых и стресснеустойчивых крыс / В. Н. Поветкина // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. – Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2013. – С. 24-25.
70. Препараты калия и магния при лечении сердечно-сосудистых заболеваний в практике врача первичного звена здравоохранения / Шилов А. М., Мельник М. В., Осия А. О., Лишута А. С. // Рациональная Фармакотерапия и Кардиология. – 2010. – Т.6, №5. – С. 717-721.
71. Проблемы нормы в токсикологии / Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А.// М.: Медицина, 1991. —208 с.
72. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных / Серов В. Н., Блинов Д. В., Зимовина У. В., Джобава Э. М. // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 6. – С. 33–39.
73. Рогова Л. Н. Магниевый баланс в моче и крови из портальной и нижней полой вен и влияние на него магнийсодержащей лекарственной композиции у крыс с эрозивно-язвенными повреждениями желудка / Л. Н. Рогова, В. А. Старовойтов, Т. П. Мещерякова // Волгоградский

- государственный медицинский университет. [Труды]. Т. 60, вып. 3. Новые технологии в медицине. – Волгоград, 2004. – С. 76-78.
74. Роль алиментарного дефицита магния в формировании нефролитиаза у крыс и его коррекция солями магния / Спасов А. А., Иежица И. Н., Харитоновна М. В., Кравченко М. С., Снигур Г. Л. // Вопросы питания. – 2008. – Т.77, №6. – С. 62-71.
75. Роль дефицита магния в патогенезе метаболического синдрома / Шилов А. М., Мельник М. В., Осия А. О. и др. // Кардиология. – 2008. – Т.16, № 21. – С. 1439-1444.
76. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Прогностическое и предсказательное значение иммуногистохимических маркеров / Пожарисский К.М., Леенман Е.Е. / под ред. Петрова С.В., Райхлина Н.Т.- Казань, 2004.- С. 310-329.
77. Сайнога Т. В. Иммуногистохимическая характеристика карциноидов лёгочной локализации : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.02 – патологическая анатомия / Сайнога Т. В., Славинский А. А. ; ГБОУ ВПО "Кубанский гос. мед. ун-т" Минздрава РФ. – Краснодар , 2013 . – 165 л. : цв. ил. + 1 CD-ROM .
78. Саркисов Д.С. Микроскопическая техника / Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перов // Руководство. — М. : Медицина, 1996. — 544 с.
79. Сасунова Р. А. Предменструальный синдром / Сасунова Р. А., Межеветинова Е. А. // Гинекология. – 2010. – Т.12, №6. – С. 34-38.
80. Серов В. Н. Потриместровый подход к назначению витаминно-минеральных комплексов на основе систематического анализа биологической значимости витаминов и микроэлементов в системе мать-плацента-плод / Серов В. Н., Торшин И. Ю., Громова О. А. // Гинекология. – 2010. – Т.12, №6. – С. 24-33.
81. Сидорова И. С. Роль магния в комплексной профилактике гестоза и фетоплацентарной недостаточности / Сидорова И. С., Унанян А. Л. //

- Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т.9, №2. – С. 12-15.
82. Скорость компенсации магниевых дефицита препаратами на основе природного минерала Бишофит / Харитонов М. В., Сысуев Б. Б., Лебедева С. А., Кравченко М. С., Иежица И. Н., Спасов А. А // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2011. – №1. – С. 19-20.
83. Спасов А. А. Магний в медицинской практике / А. А. Спасов. – Волгоград: Отрок, 2000. – 268 с. : ил.
84. Сравнительная характеристика патоморфологических изменений матки крыс при развитии дефицита магния в условиях фармакологической коррекции / Толокольников В. А., Смирнов А.В., Спасов А. А., Бугаева Л. И., Лебедева С. А., Быхалов Л. С. // Современные проблемы науки и образования. – 2015 – №3. – С. 225.
85. Струков А. И. Патологическая анатомия : учебник / Струков А.И., Серов В.В.; Под ред. В.С. Паукова. – 6-е изд. перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 880 с.
86. Структурные изменения некоторых органов крыс при моделировании алиментарного дефицита магния / Смирнов А.В., Снигур Г.Л., и др // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2012. – № 6. – С. 44-50.
87. Структурные особенности сосудов микроциркуляторного русла яичек крыс при экспериментальном моделировании дефицита магния / Смирнов А. В., Спасов А. А., Бугаева Л. И., Черников М. В., Харитонов М. В., Смирнова Т. Ф., Лебедева С. А. // Ангиология и сосудистая хирургия. -2012. – Т.18. – Приложение. – С. 55-56.
88. Тетруашвили Н. К. Восполнение дефицита магния в комплексной терапии пациенток с угрозой прерывания беременности / Тетруашвили Н. К., Сидельникова В. М. // Трудный пациент. – 2005. – Т. 3, № 2. – С. 20–23.

89. Торшин И. Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния / Торшин И. Ю., Громова О. А. // РМЖ. – 2008. – Т. 16. № 4. – С. 230–238.
90. Торшин И. Ю. Механизмы антистрессового и антидепрессивного действия магния и пиридоксина / Торшин И. Ю., Громова О. А. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – №109 (11) – С. 107–111.
91. Фармакологическая коррекция дисфункции эндотелия и системного воспаления при экспериментальном дефиците магния / Спасов А. А., Харитонов М. В., Желтова А. А., Иежица И. Н., Озеров А. А. // IV Съезд фармакологов России «Инновации в современной фармакологии»: материалы съезда. 18-21 сентября 2012 года. – Казань, М.: Фолиум, 2012. – С. 190.
92. Фофанова И. Ю. Дефицит магния и его связь с акушерской патологией / Фофанова И. Ю. // Медицинский совет. – 2013. – № 5. – С. 34–41.
93. Харитонов М. В. Влияние солей магния на поведение крыс в тесте "Крестообразный лабиринт" в условиях алиментарного дефицита магния / М. В. Харитонов, М. С. Кравченко, А. А. Желтова // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. - Волгоград : Изд-во ВолГМУ, 2007. - С. 153.
94. Царькова М. А. Применение магнийсодержащих препаратов при невынашивании беременности / Царькова М. А. // Гинекология. – 2010. – Т.12, № 6. – С. 49-51.
95. Чушков Ю. В. Современные возможности коррекции дефицита магния в акушерстве / Чушков Ю. В. // РМЖ. – 2012. – № 17. – С. 867–873.
96. Шестернина Н. В. Влияние магний содержащей композиции на интенсивность процессов пероксидации в тканях зоны язвенного дефекта, крови и лимфе у крыс с экспериментальной язвой желудка / Н. В. Шестернина // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. – Волгоград : Изд-во ВолГМУ, 2012. – С. 29-30.

97. Шестернина Н. В. Интенсивность пероксидации и площади язвенного дефекта до и после применения магнийсодержащей композиции у крыс с ацетатной язвой / Н. В. Шестернина, В. Н. Поветкина, Л. Н. Рогова. – Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2011. – С. 405-406.
98. . Circulating divalent cations in asymptomatic ovarian hyperstimulation and in vitro fertilization patients / O'Shaughnessy A., Muneyyirci-Delale O., Nacharaju V.L., Dalloul M., Altura B.M., Altura B.T. // *Gynecol Obstet. Invest.* – 2001. – 52(4). – P. 237-242.
99. A quantitative study of endometrial development in the luteal phase: comparison between woman with unexplained infertility and normal fertility / Li T. C., Dockery P., Rogers A. W., Cooke J. D. // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 1990. – 97. – P. 576-582.
100. Afsar B. The relationship between magnesium and ambulatory blood pressure, augmentation index, pulse wave velocity, total peripheral resistance, and cardiac output in essential hypertensive patients / Afsar B., Elsurur R. // *J. Am Soc Hypertens.* – 2014. – Jan;8(1). – P. 28-35. doi: 10.1016/j.jash.2013.10.006. Epub 2013 Nov 12.
101. Annexin A1 mediates hydrogen sulfide properties in the control of inflammation / Brancaleone V., Mitidieri E., Flower R. J., Cirino G., Perretti M. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2014. – Oct; 351(1). – P. 96-104. doi: 10.1124/jpet.114.217034. Epub 2014 Jul 30
102. Baaij J. H. Magnesium in man: implications for health and disease / Baaij J. H., Hoenderop J. G., Bindels R. J. // *Physiol. Rev.* – 2015. – Vol.95, N1. – P. 1-46.
103. Baldoli E. Regulation and function of TRPM7 in human endothelial cells: TRPM7 as a potential novel regulator of endothelial function / Baldoli E., Castiglioni S., Maier J. A. // *PLoS One.* – 2013. – 8(3):e59891. doi: 10.1371/journal.pone.0059891. Epub 2013 Mar 22.

104. Bates-Withers C. TRPM7, the Mg(2+) inhibited channel and kinase / Bates-Withers C., Sah R., Clapham D. E. // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2011. – Vol. 704 – P. 173-83.
105. Bax-induced cytochrome C release from mitochondria is independent of the permeability transition pore but highly dependent on Mg²⁺ ions / Eskes R., Antonsson B., Osen-Sand A., Montessuit S., Richter C., Sadoul R., Mazzei G., Nichols A., Martinou J. C. // *J. Cell. Biol.* – 1998. – Oct 5;143(1). – P. 217-224.
106. Bomben V. C. Disruption of transient receptor potential canonical channel 1 causes incomplete cytokinesis and slows the growth of human malignant gliomas / Bomben V. C., Sontheimer H. // *Glia.* – 2010. – N58. – P. 1145-1156.
107. Calcium and magnesium status is not impaired in pregnant women / Rocha V. S., Lavanda I., Nakano E. Y., Ruano R., Zugaib M., Colli C. // *Nutr. Res.* – 2012. – Vol.32, N 7. – P. 542-546.
108. Chang E. Preterm birth and the role of neuroprotection / Chang E. // *BMJ.* – 2015. – Jan. 20;350:g6661. doi: 10.1136/bmj.g6661.
109. Christiane Y. Involvement of matrix metalloproteinases in obstetrics: from implantation to delivery / Christiane Y., Emonard V., Emonard H. // *Rev. Med. Liege.* – 2014. – Jan; 69(1). – P. 46-50.
110. Chronic magnesium deficiency decreases tolerance to hypoxia/reoxygenation injury in mouse heart / Watanabe M., Shinohara A., Matsukawa T., Chiba M., Wu J., Iesaki T., Okada T. // *Life Sci.* – 2011. – Apr. 11;88(15-16). – P. 658-663. doi: 10.1016/j.lfs.2011.01.027. Epub 2011 Feb 18.
111. Comparative angioprotective effects of magnesium compounds / Kharitonova M., Iezhitsa I., et all. // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2015. – Jan; 29. – P. 227-234.

112. Correlation of magnesium deficiency with C-reactive protein in elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass for ischemic heart disease / Švagždienė M., Širvinskas E., Baranauskienė D., Adukauskienė D. // *Medicina (Kaunas)*. – 2015. – Vol. 51, N2. – P. 100-106.
113. Cumulus cell gene expression predicts better cleavage-stage embryo or blastocyst development and pregnancy for ICSI patients / Wathlet S., Adriaenssens T., Segers I., Verheyen G., Van de Velde H., Coucke W., Ron El R., Devroey P, Smits // *J. Hum. Reprod.* – 2011. – Vol.26, N5. – P. 1035-1051.
114. Das U. N. Magnesium supplementation reduces metabolic syndrome-how and why? / Das U. N. // *Arch. Med. Res.* – 2014. – Vol.45, N7. – P. 604-606.
115. De Baaij J. H. Magnesium in man: implications for health and disease / de Baaij J. H., Hoenderop J. G., Bindels R. J. // *Physiol. Rev.* – 2015. – Jan;95(1). – P 1-46. doi: 10.1152/physrev.00012.2014.
116. Deason-Towne F. The Mg²⁺ transporter MagT1 partially rescues cell growth and Mg²⁺ uptake in cells lacking the channel-kinase TRPM7 / Deason-Towne F., Perraud A.L., Schmitz C. // *FEBS Lett.* – 2011. – Vol.585, N14. – P. 2275-2278.
117. Decreased renal mRNA expression of TRPM6 is associated with hypomagnesemia in C57BL/6 asthmatic mice / Jiang S. P., Wu Y. M., Guo S. E. et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2010. – Vol.14, N11. – P. 935-940.
118. Dennis A. T. Blood pressure assessment and first-line pharmacological agents in women with eclampsia / Dennis A. T., Chambers E., Serang K. // *Int. J. Obstet. Anesth.* – 2015. – Feb 3. pii: S0959-289X(15)00024-2. doi: 10.1016/j.ijoa.2015.01.007. [Epub ahead of print].
119. Diagnostics of magnesium deficiency and measurements of magnesium concentrations in biosubstrates in norm and in various pathologies / Gromova

O. A., Kalacheva A. G., Torshin I. Iu., Grishina T. R., Semenov V. A. // *Kardiologiya*. – 2014. – Vol. 54, N10. – P. 63-71.

120. Disruption of TRPM6/TRPM7 complex formation by a mutation in the TRPM6 gene causes hypomagnesemia with secondary hypocalcemia / Chubanov V., Waldegger S., Mederos M. et al. // *Proc. National Acad. Sci. U S A*. – 2004. – 101(9). – P. 2894–2899.
121. Dorovkov M. V. Phosphorylation of annexin A1 by TRPM7 kinase: a switch regulating the induction of an α -helix / Dorovkov M. V., Kostyukova A. S., Ryazanov A. G. // *Biochemistry*. – 2011 – Mar. 29;50(12). – P. 2187-2193. doi: 10.1021/bi101963h. Epub 2011 Feb 18.
122. Dysregulation of renal transient receptor potential melastatin 6/7 but not paracellin-1 in aldosterone-induced hypertension and kidney damage in a model of hereditary hypomagnesemia / Yogi A., Callera G. E., O'Connor S. E., He Y., Correa J. W., Tostes R. C., Mazur A., Touyz R. M. // *J. Hypertens.* – 2011. – Jul; 29(7). – P. 1400-1410. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834786d6.
123. Dysregulation of vascular TRPM7 and annexin-1 is associated with endothelial dysfunction in inherited hypomagnesemia / Paravicini T. M., Yogi A., Mazur A., Touyz R. M. // *Hypertension*. – 2009. – Feb; 53(2). - P. 423-429. doi: 10.1161/Hypertensionaha.108.124651. Epub 2008 Dec 22.
124. Effects of magnesium sulfate on neuron apoptosis and expression of caspase-3, bax and bcl-2 after cerebral ischemia-reperfusion injury / Zhou H., Ma Y., Zhou Y., Liu Z., Wang K., Chen G. // *Chin. Med. J. (Engl)*. – 2003. – Oct;116(10). – P. 1532-1534.
125. Endothelin-Dependent Vasoconstriction in Human Uterine Artery: Application to Preeclampsia / Dechanet C., Fort A., Barbero-Camps E. et al. // *PLoS One*. – 2011. – Vol.6, N1: e 16540.
126. Estrogen stimulates the human endometrium to express a factor(s) that promotes vascular smooth muscle cell migration as an early step in

- microvessel remodeling / Babischkin J. S., Bonagura T. W., Udoff L. C. et al. // *Endocrine*. – 2009. – Vol.35, N1. – P. 81–88.
- 127.Expression and regulation of Foxa2 in the rat uterus during early pregnancy / Yamagami K., Yamauchi N., Kubota K., Nishimura S., Chowdhury V.S., Yamanaka K., Takahashi M., Tabata S., Hattori M.A. // *Reproduction and Development* – 2014.N6 – P. 468–475
- 128.Expression of renal distal tubule transporters TRPM6 and NCC in a rat model of cyclosporine nephrotoxicity and effect of EGF treatment / Ledeganck K. J., Boulet G. A., Horvath C. A. et al. // *Am J. Physiol. Renal Physiol.* – 2011. – Vol.301, N3. – P. 486-493.
- 129.F. Russell Westwood. The Female Rat Reproductive Cycle: A Practical Histological Guide to Staging / F. Russell Westwood // *Toxicologic Pathology* – 2008. - N 36. - P. 375-384
- 130.Female hippocampal estrogens have a significant correlation with cyclic fluctuation of hippocampal spines / Kato A1., Hojo Y., Higo S., Komatsuzaki Y., Murakami G., Yoshino H., Uebayashi M., Kawato S. // *Front Neural Circuits* – 2013.- Oct.18. - Vol. 7. – P. 1-13.
- 131.González-Cobos J. C. TRPC channels in smooth muscle cells / González-Cobos J. C., Trebak M. // *Front Biosci (Landmark Ed)*. – 2010. – N15. – P. 1023–1039.
- 132.Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications / Ciarmela P., Islam M. S., Reis F. M., Gray P. C., Bloise E., Petraglia F., Vale W., Castellucci M. // *Hum. Reprod. Update*. – 2011. – Vol.17. – P. 772–790.
- 133.High expression of calcium channel subtypes in uterine fibroid of patients / Xiaoping Ke, Zhongping Cheng, Xiaoyan Qu, Hong Dai, Wenchao Zhang, Zi-Jiang Chen // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2014. – Vol.7, N5. – P. 1324–1330.

134. Hypomagnesaemia in cystic fibrosis patients referred for lung transplant assessment / Gupta A., Eastham K. M., Wrightson N., Spencer D. A. // *J. Cyst. Fibros.* – 2007. – Sep;6(5). – P. 360-362. Epub 2007 Apr 5.
135. Hypoxia induces an increase in intracellular magnesium via transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) channels in rat hippocampal neurons in vitro / Zhang J., Zhao F., Zhao Y. et al. // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286, N23. – P. 20194-20207.
136. Imipramine inhibition of TRPM-like plasmalemmal Mg²⁺ transport in vascular smooth muscle cells / Hamaguchi Y., Tatematsu Y., Furukawa K., Matsubara T., Nakayama S. // *J. Cell. Mol. Med.* – 2011. – Mar;15(3). – P. 593-601. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01024.x.
137. Ito N. Symptoms and management of tetany / Ito N., Fukumoto S. // *Clin Calcium.* – 2007. – Aug;17(8). – P. 1234-1239.
138. James M. F. Magnesium in obstetrics / James M. F. // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2010. – Jun;24(3):327-37. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2009.11.004. Epub 2009 Dec 14.
139. Kaloglu C. Extracellular matrix remodelling in rat endometrium during early pregnancy: the role of fibronectin and laminin / C. Kaloglu, B. Onarlioglu // *Tissue Cell.* – 2010. – Oct.; 42(5). – P. 301-306.
140. Long S. Role of Cellular Magnesium in Human Diseases / Long S., Romani A. M. // *Austin J Nutr Food Sci.* – 2014. – Vol.2, N10. – P. 1051.
141. Magnesium and microvascular endothelial cells: a role in inflammation and angiogenesis / Bernardini D., Nasulewic A., Mazur A., Maier J. A. // *Front Biosci.* – 2005. – May 1;10. – P.1177-1182.
142. Magnesium deficiency and dysregulation of vascular tone / Gromova O. A., Torshin I. Iu., Iudina N. V., Egorova E. Iu., Gromov A. N., Grishina T. R. // *Kardiologiya.* – 2014. – Vol.54, N7. – P. 66-72.

143. Magnesium deficiency and dysregulation of vascular tone / Gromova O.A., Torshin I. Iu., Iudina N. V., Egorova E. Iu., Gromov A. N., Grishina T. R. // *Kardiologiya*. – 2014. – 54(7). – P. 66-72.
144. Magnesium deficiency in pregnant rats alters methylation of specific cytosines in the hepatic hydroxysteroid dehydrogenase-2 promoter of the offspring / Takaya J., Iharada A., Okihana H., Kaneko K. // *Epigenetics*. – 2011. – Vol.6, N5. – P. 573-578.
145. Magnesium deficiency upregulates sphingomyelinases in cardiovascular tissues and cells: cross-talk among proto-oncogenes, Mg(2+), NF-κB and ceramide and their potential relationships to resistant hypertension, atherogenesis and cardiac failure / Altura B. M., Shah N. C., Shah G. J., Li W., Zhang A., Zheng T., Li Z., Jiang X. C., Perez-Albela J. L., Altura B. T. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2013. – Oct 25;6(10). – P. 861-879. Collection 2013.
146. Maynard S. E. Angiogenic Factors and Preeclampsia / Maynard S. E., Karumanchi S. A. // *Seminars in Nephrology*. – 2011. – Vol.31, Iss. 1. – P. 33–46.
147. New candidate genes to predict pregnancy outcome in single embryo transfer cycles when using cumulus cell gene expression / Wathlet S., Adriaenssens T., Segers I., Verheyen G., Janssens R., Coucke W., Devroey P., Smitz J. // *Fertil Steril*. – 2012. – Vol.98, N2. – P. 432-439.
148. Paravicini T. M. TRPM7: a unique channel involved in magnesium homeostasis / Paravicini T.M., Chubanov V., Gudermann T. // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* - 2012. – Aug; 44(8). - P. 1381-1384. doi: 10.1016/j.biocel.2012.05.010. Epub 2012 May 24.
149. Parente L. Annexin 1: more than an anti-phospholipase protein / Parente L., Solito E. // *Inflamm. Res.* – 2004. – Apr;53(4). - P. 125-132. Epub 2004 Mar. 18.

150. Pathogenetic mechanisms of hypomagnesemia in alcoholic patients / Elisaf M., Merkouropoulos M., Tsianos E. V., Siamopoulos K. C. // *J. Trace Elements Med. Biol.* – 1995. – Vol. 9. – P. 210-214.
151. Peri-implantation phase lectin-binding in the endometrium of women with unexplained infertility / Klentzeris L. D., Bulmer J. N., Li T. C., Morrison L. // *Fertil Steril.* – 1991. – 56. – P. 660-667.
152. Plasma and myometrium electrolyte changes in the last trimester of pregnancy / Cunze T., Spätling L., Kunz P. A., Fallenstein F., Kuhn W., Huch A. // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 1994. – Jun;54(6). – P. 362-366.
153. Priorities in the development of specialized food products with optimized composition for patients with type 2 diabetes mellitus / Tutelyan V. A., Sharafetdinov Kh. Kh., Lapik I. A., Vorobyeva I. S., Sukhanov B. P. // *Vopr. Pitan.* – 2014. – 83(6). – P. 41-51. Review. Russian.
154. Quantification of protein copy number in single mitochondria: The Bcl-2 family proteins / Chen C., Zhang X., Zhang S., Zhu S., Xu J., Zheng Y., Han J., Zeng J. Z., Yan X. // *Biosens Bioelectron.* – 2015. – Jul 3;74. – P. 476-482. doi: 10.1016/j.bios.2015.06.057.
155. Ratzmann G. W. Possible magnesium deficiency should be investigated / Ratzmann G. W. // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2012. – Vol.109, N 6. – P. 109-110.
156. Reference values of hair toxic trace elements content in occupationally non-exposed Russian population / Skalny A. V., Skalnaya M. G., Tinkov A. A., Serebryansky EP, Demidov VA, Lobanova YN, Grabeklis AR, Berezkina E. S., Gryazeva I. V., Skalny A. A., Nikonorov A. A. // *Environ Toxicol Pharmacol.* – 2015. – Jul; 40(1). – P. 18-21.
157. Relationship between Intracellular Magnesium Level, Lung Function, and Level of Asthma Control in Children with Chronic Bronchial Asthma / Sein H. H. , Whye Lian C, Juan Loong K., Si Ng J., Rahardjai A., Sultan M. A. // *J. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 21, N5. – P. 30-36.

158. RHAMM Expression in the Rat Endometrium during the Estrous Cycle and following Implantation / Ozbilgin K., Boz B., Tuğyan K., Inan S., Vatansever S. // *Reproduction and Infertility* – 2012 N13 - P. 131-137
159. Rubin H. The paradox of the contrasting roles of chronic magnesium deficiency in metabolic disorders and field cancerization / Rubin H. // *Magnes Res.* – 2014. – Jul-Sep;27(3). – P. 94-102.
160. Rylander R. Pregnancy and magnesium / Rylander R. // *Pregnancy Hypertens.* – 2015. – Vol.5, N1. – P. 151.
161. Saddick S.Y. Ovarian surface epithelium receptors during pregnancy and estrus cycle of rats with emphasis on steroids and gonadotropin fluctuation / Saddick S. Y. // *Biological Sciences* - 2014. N21. – P. 232-237
162. Schimatschek H. F. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals / Schimatschek H. F., Rempis R. // *Magnes Res.* – 2001. – Dec;14(4). – P. 283-290.
163. Schlingmann K. P. A critical role of TRPM channel-kinase for human magnesium transport / Schlingmann K. P., Gudermann T. // *J. Physiol.* – 2005. – 566 (Pt 2). – P. 301–308.
164. Sheskin D. J. Handbook of Parametric and Nonparametric Statistical Procedures / David J. Sheskin. - Boca Raton, 2007. - XXX, 1736 p.
165. Short-Term and Intermediate-Term Effects of Low Blood Magnesium on Progesterone, LH and FSH Levels in Rats / P. Fantidis', P. Gonzalez Gancedo, J. Méndez and E. Herrero // *Horm. metab. Res.* – 1995. – 27. - P. 159-160.
166. Skajaa K. Magnesium intake and status and pregnancy outcome in a Danish population / Skajaa K., Dørup I., Sandström B. M. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1991. – Sep; 98(9). – P. 919-928.
167. Structural alterations of the vascular wall in magnesium-deficient mice. A possible role of gelatinases A (MMP-2) and B (MMP-9) / Pagès N., Gogly B., Godeau G., Igondjo-Tchen S., Maurois P., Durlach J., Bac P. // *Magnes Res.* – 2003. – Mar;16(1). – P.43-48.

168. Subchronic exposure to arsenic induces apoptosis in the hippocampus of the mouse brains through the Bcl2/Bax pathway / Wang Y., Bai C., Guan H., Chen R., Wang X., Wang B., Jin H., Piao F. // *J. Occup. Health.* – 2015. – Mar 17. [Epub ahead of print]
169. Tabrizi F. M. Serum Level of Some Minerals during Three Trimesters of Pregnancy in Iranian Women and Their Newborns: A Longitudinal Study / Tabrizi F. M., Pakdel F. G. // *Indian J. Clin. Biochem.* – 2014. – Vol. 29, N2. – P. 174-180.
170. Takaya J. Small for gestational age and Magnesium in cord blood platelets: Intrauterine Magnesium Deficiency May Induce Metabolic Syndrome in Later Life / Takaya J., Kaneko K. // *J. Pregnancy.* – 2011: Article ID 270474.
171. The alpha-kinases TRPM6 and TRPM7, but not eEF-2 kinase, phosphorylate the assembly domain of myosin IIA, IIB and IIC / Clark K., Middelbeek J., Dorovkov M. V., Figdor C. G., Ryazanov A. G., Lasonder E., van Leeuwen F. N. // *FEBS Lett.* – 2008. – Sep 3;582(20). – P. 2993-2997.
172. The effect of maternal malnutrition during lactation on the endometrial ERalpha expression, collagen type, and blood vessels in the rats offspring at puberty / Brasil F. Bittencourt [and all] // *Anat. Rec. (Hoboken).* – 2010. – Jan; 293(1). – P. 162–170.
173. The effects of magnesium sulphate on the contractile activity of uterus in an animal model of preeclampsia / Yildirim E., Macun H.C., Cinar M., Yiğit A.A., Ustüner I, Aydos T.R., Aktuna Z. // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2014. – 41(2). – P. 169-173.
174. There is chronic latent magnesium deficiency in apparently healthy university students / Hermes Sales C., Azevedo Nascimento D., Queiroz Medeiros A.C., Costa Lima K, Campos Pedrosa L.F., Colli C. // *Nutr. Hosp.* – 2014. – Vol.30, N1. – P. 200-204.

175. Total and ionized serum magnesium in critically ill patients / Escuela M.P., Guerra M., Añón J.M., Martínez-Vizcaíno V., Zapatero M.D., García-Jalón A., Celaya S. // *Intensive Care Med.* – 2005. – Jan;31(1). – P. 151-156. Epub 2004 Dec.
176. Transient receptor potential canonical channels are essential for chemotactic migration of human malignant gliomas / Bomben V. C., Turner K. L., Barclay T. T., Sontheimer H. // *J. Cell. Physiol.* – 2011. – N226. – P. 1879–1888.
177. TRP calcium channel and breast cancer: expression, role and correlation with clinical parameters / Ouadid-Ahidouch H. , Dhennin-Duthille I., Gautier M., Sevestre H., Ahidouch A. // *Bull. Cancer.* – 2012. – N 99. – P. 655–664.
178. TRPM channels: same ballpark, different players, and different rules in immunogenetics / Ammad Ahmad Farooqi, Mohammed Khalid Javeed, Zeeshan Javed, Asma M. Riaz, Shahzeray Mukhtar, Sehrish Minhaj, Sana Abbas, Shahzad Bhatti // Received. – 2011. – 24 July. Accepted: 2 September 2011. Published online: 20 September 2011.
179. TRPM channels: same ballpark, different players, and different rules in immunogenetics / Farooqi A. A., Javeed M. K., Javed Z. et al. // *Immunogenetics.* – 2011. – Vol.63, N12. – P. 773-787.
180. TRPM7 regulates cell adhesion by controlling the calcium-dependent protease calpain / Su L.T, Agapito M.A., Li M., Simonson W.T., Huttenlocher A., Habas R., Yue L., Runnels L.W. // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Apr. 21; 281(16). – P. 11260-11270. Epub 2006 Jan 25.
181. Van Laecke. Hypomagnesaemia in kidney transplantation / Van Laecke , Van Biesen W. // *Transplant. Rev. (Orlando).* – 2015. – Vol. 29, N3. – P. 154-160.
182. Waixenicin A inhibits cell proliferation through magnesium-dependent block of transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) channels / Zierler S., Yao G., Zhang Z., Kuo W.C., Pörzgen P., Penner R., Horgen F.D., Fleig A.

// J. Biol. Chem. – 2011. – Nov. 11;286(45). – P. 39328-39335. doi: 10.1074/jbc.M111.264341. Epub 2011 Sep 16.

183. Yamasaki M. Magnesium and pregnancy / Yamasaki M. // Clin. Calcium. – 2012. – Vol.22, N8. – P. 1205-1210.

184. Zholos A., Johnson C., Burdyga T., Melanaphy D. TRPM channels in the vasculature / Zholos A., Johnson C., Burdyga T., Melanaphy D. // Adv. Exp. Med. Biol. – 2011. – Vol. 704. – P. 707-729. doi: 10.1007/978-94-007-0265-3_37.