

EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY. RESEARCH ARTICLE
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ. НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-85-92

Клеточный состав тимуса при лекарственно-обусловленном дефиците магния

Н.Н. Чучкова¹, М.В. Сметанина¹, Н.В. Кормилина¹, О.М. Канунникова², К.А. Пазиненко¹

¹Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Российская Федерация

²Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, Ижевск, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность работы обусловлена распространенностью магнидефицитного состояния, связанного с употреблением лекарственных препаратов, способствующих выведению магния из организма. Цель работы — выяснение клеточно-опосредованной реакции тимуса на дефицит магния, обусловленный введением фуросемида. В крови животных и в тимусе (метод атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой) определяли количество магния, натрия и калия, анализировали общий анализ крови. Тимус животных проводили по общепринятой гистологической методике, окрашивали гематоксилином и эозином, азур-П-эозином, толуидиновым синим. Рассчитывали площади структурных зон тимуса, их процентное соотношение; корково-мозговой индекс; на единицу площади (100 мкм²) подсчитывали: плотность расположения клеток, количество тимоцитов (выделяли большие, средние и малые лимфоциты), ретикулярных эпителиоцитов, макрофагов, мастоцитов, апоптотических телец, телец Гассалья их состав. Показано, что при фуросемидной нагрузке количество магния снижается в крови, но повышается в ткани вилочковой железы, отмечается лейко- и лимфоцитоз, эозинофилия. В тимусе увеличивается площадь мозгового вещества, повышается число макрофагов и апоптотических элементов, не изменяется количество мастоцитов, но увеличивается их секреторная активность; увеличивается размер телец Гассалья и количество клеток в них. Таким образом, магниевый дисбаланс провоцирует воспалительные изменения, сопровождается в тимусе проапоптотическим действием, стимулирует запуск макрофагальной реакции и вызывает активную дегрануляцию мастоцитов.

Ключевые слова: дефицит магния, фуросемид, тимус

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования, интерпретация полученных результатов и выводы — Н.Н. Чучкова, М.В. Сметанина. Проведение эксперимента, работа с животными, получение фактического материала — Н.В. Кормилина, М.В. Сметанина, К.А. Пазиненко. Проведение элементного анализа тканей и его интерпретация — О.М. Канунникова, Н.В. Кормилина.

Информация о финансировании. Исследование не имело спонсорской поддержки от сторонних организаций.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Поступила 17.01.2020. Принята 30.01.2020.

Для цитирования: Чучкова Н.Н., Сметанина М.В., Кормилина Н.В., Канунникова О.М., Пазиненко К.А. Клеточный состав тимуса при лекарственно-обусловленном дефиците магния // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. No 1. С. 85—92. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-85-92

© Чучкова Н.Н., Сметанина М.В., Кормилина Н.В., Канунникова О.М., Пазиненко К.А. 2020



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Cellular structure of thymus in drug-induced deficiency of magnesium

N.N. Chuchkova¹, M.V. Smetanina¹, N.V. Kormilina¹, O.M. Kanunnikova², K.A. Pazinenko¹

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

²Udmurt Federal Research Center of UB RAS, Izhevsk, Russian Federation

Abstract. The timeliness of the work is due to the prevalence of magnesium deficiency associated with the use of drugs that contribute to the excretion of magnesium from the body. The aim of the work is to elucidate the cell-mediated reaction of the thymus to magnesium deficiency caused by the administration of furosemide. Magnesium deficiency was modeled by intraperitoneal administration of furosemide to experimental rats. The amount of magnesium and sodium in the blood and thymus tissue was determined by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry, the cell composition of the thymus was evaluated on histological sections. It is shown that at furosemide load the amount of magnesium decreases in the blood, but increases in the tissue of the thymus gland. The areas of the structural zones of the thymus (subcapsular zone, cortex, medulla), their percentage; cortical/medullary ratio were calculated. Cell density, lymphocyte count large, medium and small lymphocytes, reticular epithelial cells, macrophages, mast cells, apoptotic cells, thymic corpuscle were counted in each structural zone per unit area ($100 \mu^2$). In experimental animals the amount of magnesium in the blood decreases, but in the thymus tissue increases, there is leukocytosis and lymphocytosis, eosinophilia. Revealed histo- and cytostructural morphological rearrangements indicate a change in the functional activity of the gland. It was shown that the furosemide-induced deficiency of magnesium the area of the medulla increases, the number of macrophages and apoptotic elements increases; without affecting on the mast cells, but their secretory activity increases. There are size thymic corpuscle and the number of cells in them increases. Thus, the furosemide load is accompanied by magnesium imbalance, proinflammatory changes induce, is accompanied by a proapoptotic action and stimulates the starting of a macrophage reaction and degranulation of mastocytes in the thymus.

Key words: magnesium deficiency, furosemide, thymus

Author Contributions. The concept and design of the study, the interpretation of the results and conclusions — N.N. Chuchkova, M.V. Sour cream. Conducting an experiment, working with animals, obtaining factual material — N.V. Kormilina, M.V. Smetanina, K.A. Pazinenko. Elemental analysis of tissues and its interpretation — O.M. Kanunnikova, N.V. Kormilina.

Funding information. The study did not have sponsorship from outside organizations.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 17.01.2020. Accepted 30.01.2020

For citation: Chuchkova N.N., Smetanina M.V., Kormilina N.V., Kanunnikova O.M., Pazinenko K.A.. Cellular structure of thymus in drug-induced deficiency of magnesium. RUDN Journal of Medicine. 2020 Mar; 24 (1): 85—92. DOI: 10.22363/2313–0245–2020–24–1–85–92

Дефицит магния (ДМ) — состояние, которое встречается у значительной части населения в любой стране мира [1, 2]. Не только алиментарные причины приводят к ДМ, но, даже чаще, развитие дефицита обусловлено рядом патологических состояний, нарушающих функционирование органов и систем [3, 4], применением ряда лекарств, в частности, цитостатиков, эстрогенов, инсулина, эфедрина, мочегонных препаратов и т.д. [2, 5]. Лидерами

по увеличению потерь магния и калия являются диуретики: тиазиды (гидрохлортиазид) и фуросемид (лазикс), которые воздействуют на проксимальные отделы нефрона, повышая экскрецию Na^+ и K^+ , одновременно увеличивая выведение Mg^{2+} с мочой [6—8]. Имеются работы, в которых показано, что магний-дефицитное состояние приводит к нарушению иммунного баланса [9, 10], установлена связь между дефицитом магния и воспалением [9, 11],

но данные по влиянию фуросемид-обусловленного дефицита магния на тимус единичны [12].

В связи с этим целью нашей работы явилось изучение клеточно-опосредованной реакции тимуса на дефицит магния, обусловленный введением фуросемида.

Материалы и методы исследования

Эксперимент проведен на крысах *Rattus norvegicus* Berk массой $180 \pm 12,6$ г в осенний период. Животные были разделены на 2 группы: контрольные — 6 особей и опытные — 12 особей. Первой группе вводился изотонический раствор натрия хлорида, вторым — фуросемид (Lasix®, Индия) в дозе 30 мг/кг в течение 10 дней [13]. Растворы вводились внутривентриально в объеме 0,2 мл/сут. Все животные получали экструдированный корм при свободном доступе к воде. Животные содержались с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Министерства высшего и среднего специального образования СССР № 742 от 13.11.1984 г.) и Межгосударственного стандарта «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» (2016). Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (апликационный № 610). Животных выводили из эксперимента путем эвтаназии (эфирный наркоз в летальной дозе). Количество магния (для констатации гипомagneмии), калия и натрия (фуросемид блокирует реабсорбцию ионов) в сыворотке крови исследовали на автоматическом анализаторе XL-200 тест-системами фирмы «ARKREY» (Япония), проводился общий анализ крови. Количество магния, натрия и калия в тимусе оценивали методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой на спектрометре Spectroflame Modula S. Для гистологического исследования тимус фиксировали в 10% формалине, заливали в парафиновую среду для заливки (HISTOMIX) по общепринятой методике. Срезы серийные толщиной 5—7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином для анализа общей структуры органа, азур-П-эозином, толуидиновым синим для выявления мастоцитов. На срезах рассчитывали площади коркового вещества (КВТ) и мозгово-

го вещества (МВТ), их процентное соотношение, подсчитывалась плотность расположения клеток в КВТ и МВТ на 100 мкм^2 при увеличении в 1000 крат. В популяции лимфоцитов тимуса определяли относительное содержание малых, средних и больших лимфоцитов, основываясь на морфометрических показателях площади ядра клеток: 6—13 мкм^2 — малые, 14—22 мкм^2 — средние, 23—30 мкм^2 — большие [14], ретикулярных эпителиоцитов (РЭЦ), макрофагов, мастоцитов. Количество клеток рассчитывалось при увеличении в 1000 раз (окуляр 10, объектив 100, масляная иммерсия) на 100 мкм^2 , данные представляли в %. Число клеток с фигурами митозов и апоптотических элементов рассчитывалось в поле зрения микроскопа при увеличении 400 раз (площадь поля зрения $\sim 0,15 \text{ мм}^2$). Индексы дегрануляции мастоцитов в тимусе оценивали по Линднеру Д.П. (1980) [15]. В мозговом веществе оценивали размеры и состояние тимусных телец, подсчитывали количество клеток, входящих в их состав. В работе использовался статистический метод с применением стандартных программ Excel с определением средней арифметической (M), ее ошибки (m). Уровень статистической значимости различий между данными двух групп признавали при $p < 0,05$, что является достаточным для медико-биологических исследований.

Результаты и их обсуждение

У экспериментальных животных в ответ на фуросемидную нагрузку формируется состояние гипомagneмии: содержание магния в крови снижается в 1,94 раза ($с 1,75 \pm 0,08$ у интактных животных до $0,90 \pm 0,18$ ммоль/л — у экспериментальных, $p < 0,05$), натрия и калия — существенно не меняется. Методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой в ткани вилочковой железы обнаружено увеличение концентрации магния в 2,3 раза ($с 1,60 \pm 0,61$ в контроле до $3,71 \pm 1,21$ мг/л — в эксперименте, $p < 0,05$), снижение натрия в 1,3 раза ($с 1,91 \pm 0,5$ в контроле до $1,49 \pm 0,3$ мг/л — в эксперименте), концентрация калия не меняется.

Гипомagneмия сопровождается увеличением количества лейкоцитов в периферической крови на 51,43% ($с 11,20 \pm 1,81$ до $16,96 \pm 5,0$, $p < 0,05$); лимфоцитов в 1,7 раз ($с 5,92 \pm 1,34$ — в контроле

до $10,02 \pm 1,30$ — в эксперименте, $p < 0,05$); в 2,95 раз повышается количество эозинофилов ($с\ 0,91 \pm 0,04$ до $1,60 \pm 0,34$ в норме и эксперименте, соответственно); число моноцитов незначительно снижается (на 12%, $p < 0,1$).

Количественная цитоархитектоника подкапсулярной зоны, коркового и мозгового вещества тимуса представлен в таблице № 1.

Таблица 1

Клеточный состав гистоструктурных зон тимуса в контроле и при фуросемид-обусловленном дефиците магния ($M \pm m, \%$)

Table 1

Cellular composition of cells in histostructure areas of the thymus in the control and the furosemide-induced deficiency of magnesium ($M \pm m, \%$)

Структурные зоны Показатели Structural zone Indicators	Подкапсулярная зона Subcapsular zone	Корковое вещество Cortex of thymus	Мозговое вещество Medulla of thymus
Контроль/ Control			
Структурные зоны (%) Structural zone (%)	7,2±2,1	78,7±4,4	14,1±1,4
Плотность расположения клеток на 100 мкм ² The density of the cells	92,2±6,9	90,1±5,2	53,4±5,2
Малые лимфоциты Small lymphocyte	73,2±5,6	77,4±4,6	59,9±6,4
Средние лимфоциты The average lymphocytes	9,4±0,96	8,1±1,1	15,2±1,0
Большие лимфоциты Large lymphocytes	13,4±0,51	10,0±1,96	5,6±0,87
Макрофаги Macrophages	1,5±0,32	2,3±0,23	4,5±0,54
Ретикулярные эпителиоциты Epithelial reticular cells	2,5±0,51	2,2±0,1	18,8±1,0
Клетки с фигурами митозов Cells with mitosis	1,52±0,06		0,56±0,03
Апоптотические элементы Apoptotic cells	4,20±0,12		3,31±0,21
Эксперимент (фуросемид-индуцированный дефицит магния) Experiment (furosemide-induced deficiency of magnesium)			
Структурные зоны (%) Structural zone (%)	6,8±1,3	74,1±2,6*	19,1±1,5* (↑)
Плотность расположения клеток на 100 мкм ² The density of the cells	96,8±7,5	94,2±4,5	44,8±3,8* (↓)
Малые лимфоциты Small lymphocyte	72,8±5,8	76,4±2,5	56,3±5,3
Средние лимфоциты The average lymphocytes	10,1±1,1	7,6±0,98	12,8±1,0* (↑)
Большие лимфоциты Large lymphocytes	12,0±0,51	9,8±0,98	5,8±0,98
Макрофаги Macrophages	2,2±0,32* (↑)	3,0±0,64* (↑)	5,1±0,69* (↑)
Ретикулярные эпителиоциты Epithelial reticular cells	2,9±0,67	3,2±0,1* (↑)	20,0±2,1
Клетки с фигурами митозов Cells with mitosis	1,80±0,09* (↑)		0,44±0,01* (↓)
Апоптотические элементы Apoptotic cells	4,81±0,1* (↑)		4,62±0,22* (↑)

Примечания / Comment: * $p < 0,05$

Дефицит магния, формируемый введением лекарственного препарата, приводит в целом к незначительному повышению числа клеток в подкорковой зоне тимуса (увеличение составило 4,6%), на 16% увеличивается количество ретикулярных эпителиоцитов ($p < 0,1$), в 1,47 раз ($p < 0,05$) повышается число макрофагов (табл. 1). В КВТ введение фуросемида сопровождается повышением количества РЭЦ на 45,5%, апоптотических элементов на 14,5%, митотически делящихся клеток на 18,4% (табл. 1).

Количество мастоцитов при фуросемидной нагрузке имеет тенденцию к повышению, но, в сравнении с контрольными показателями, достоверно не меняется: $2,13 \pm 1,60$ в эксперименте vs $1,97 \pm 0,56$ в контроле. Мастоциты находятся в состоянии дегрануляции (табл. 2), сосредоточены вблизи расширенных, с признаками сладжа, сосудов. Индексы секреции, согласно их морфологической характеристике и насыщенности гранулами (по Линднеру Д.П., 1980), представлены в таблице 2.

Индексы секреции мастоцитов в тимусе при фуросемид-индуцированном дефиците магния ($M \pm m$)

Таблица 2

Thymic mast cell secretion indices in furosemide-induced deficiency of magnesium ($M \pm m$)

Table 2

Индексы секреции Secretion indices	Контроль Control	Эксперимент Experiment
Индекс дегрануляции The index of degranulation	$0,12 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,01^*$
Индекс гранулолизиса The index of granulolysis	$0,10 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,05^*$
Индекс насыщения гепарином The index of saturation with heparin	$4,92 \pm 0,98$	$0,65 \pm 0,08^{**}$

Примечания / Comment: * $p < 0,05$;
** $p < 0,0001$.

Индексы секреции (индекс дегрануляции повышен в 1,8 раз, индекс гранулолизиса — в 2,2 раза) отражают активную реакцию тучных клеток в ответ на введение фуросемида и формирование магниевого дефицита.

В тимусе при фуросемидной нагрузке и формировании гипомagneмии увеличивается объем, занимаемый мозговым веществом, на 35,46% ($p < 0,05$). В этой структурной зоне количество клеток с фигурами митозов снижается в 1,27 раза, апоптотических элементов повышается в 1,4 раза, число макрофагов увеличено на 13,3% (табл. 1).

Количество тимических телец (телец Гассала) ниже исходных показателей на 19,8% ($1,67 \pm 0,11$ на мкм^2 в контроле и $1,34 \pm 0,12$ в эксперименте, $p < 0,05$), но их размер увеличивается, они становятся несколько крупнее, в их составе насчитывается в 1,7 раз большее количество клеток ($2,15 \pm 0,15$ в контроле и $3,68 \pm 0,21$ в эксперименте, $p < 0,05$). В тимических тельцах определяются дегенерировавшие лимфо-

циты, распадающиеся сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты. Известно, что тимические тельца у крысы, в отличие от человека, практически не формируют концентрических слоев и представлены скоплением клеток [15], их преобразование (увеличение размеров, числа клеток, входящих в их состав) может указывать на активизацию иммунных процессов в тимусе.

Заключение

Высокая пластичность тимуса отмечается в многочисленных работах по его исследованию. Тимус тесно связан с процессом иммунного ответа, хотя в незначительной мере может отзываться на потребности периферического отдела иммунной системы [17—19]. Изменения клеточного состава (timoцитов в частности) возникают рано, даже при кратковременном дефиците магния [20]. При фуросемид-индуцированном дефиците магния в тимусе отмечаются гисто- и цитоструктурные морфоло-

гические перестройки, которые свидетельствуют об изменении функциональной активности железы: снижение площади коркового и увеличение объема мозгового вещества, изменение процентного соотношения клеточных элементов. Преобразования цитоархитектоники тимуса в большей степени представлены активизацией макрофагального звена, проапоптотическим действием, увеличением секреторной активности мастоцитов, увеличением размеров телец Гассала и количества клеток в них. Реакция CD68⁺ макрофагов, обладающих провоспалительным фенотипом M1, в тимусе у магнийдефицитных животных отмечена нами ранее [12]. Кроме того, нами установлено, что введение фуросемида нарушает гомеостаз магния, приводит к состоянию гипомagneмии, но одновременно повышает количество макроэлемента в ткани железы; провоцирует воспалительные изменения, регистрируемые по анализам крови. Известно, что при магний-дефицитной диете, например, наблюдается активизация иммунных реакций, отмечается стимуляция пролиферации лимфоидных клеток и, как следствие, возможность развития на этой основе тимом [21, 22], увеличивается масса тимуса, повышается вход в тимоциты натрия, кальция, калия, снижается синтез белка [23]. В то же время в работе [24] указывается на незначительные изменения структуры тимуса при алиментарном дефиците магния, формируемом недостатком этого элемента в пище. Можно предположить, что выявленные нами преобразования клеточного состава железы являются ответом на стресс, возникающий на фоне введения диуретика, который индуцирует краткосрочные (острая диуретическая резистентность) и долгосрочные (хроническая диуретическая резистентность) адаптации, механизмы которых до сих пор достаточно не изучены [25].

Таким образом, введение диуретика приводит к дисбалансу магния в тканях и сопровождается клеточно-опосредованным ответом центрального звена иммунитета, что, возможно, является ответом на стресс, возникающий на фоне введения диуретика, приводя к цито- и гистоархитектоническим перестройкам тимуса.

Библиографический список

1. Toprak O., Kurt H., Sari Y., Şarkış C., Us H., Kırık A. Magnesium Replacement Improves the Metabolic Profile in Obese and Pre-Diabetic Patients with Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease: A 3-Month, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study // *Kidney Blood Press Res.* 2017. Vol. 42. № 1. P. 33—42.
2. Громова О.А. Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». М.: ГЭОТАР, 2018.
3. Xue W., You J., Su Y., Wang Q. The Effect of Magnesium Deficiency on Neurological Disorders: A Narrative Review Article // *Iran J Public Health.* 2019. Vol. 48. № 3. P. 379—387.
4. Xiong J., He T., Wang M., Nie L., Zhang Y., Wang Y., et al. Serum magnesium, mortality, and cardiovascular disease in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic review and meta-analysis // *J Nephrol.* 2019. Vol. 32. № 5. P. 791—802. doi: 10.1007/s40620—019—00601—6.
5. Gröber U. Magnesium and Drugs // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20. № 9. doi: 10.3390/ijms20092094.
6. Снасов А.А. Магний в медицинской практике. Волгоград: ООО «Отрок», 2000.
7. Lee C.T., Ng H.Y., Lee Y.T., Lai L.W., Lien Y.H. The role of calbindin-D28k on renal calcium and magnesium handling during treatment with loop and thiazide diuretics // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016. Vol. 310. № 3. P. F230—F236. doi:10.1152/ajprenal.00057.2015.
8. Громова О.А., Гришина Т.Р., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Юдина Н.Ю., Калачева А.Г. Прием диуретиков провоцирует дефицит магния: тактика коррекции // *Терапия.* 2017. № 2. С. 122—133.
9. Castiglioni S., Cazzaniga A., Locatelli L., Maier J.A. Burning magnesium, a sparkle in acute inflammation: gleams from experimental models // *Magnes Res.* 2017. Vol. 30. № 1. P. 8—15. doi: 10.1684/mrh.2017.0418.
10. Ochoa P.S., Fisher T. 7-year case of furosemide-induced immune thrombocytopenia // *Pharmacotherapy.* 2013. Vol. 33. № 7. P. e162-e165. doi: 10.1002/phar.1279.
11. Malpuech-Brugere C., Nowacki W., Daveau M., Gueux E., Linard C., Rock E., et al. Inflammatory response following acute magnesium deficiency in the rat // *Biochim. Biophys. Acta.* 2000. Vol. 1501. № 2—3. P. 91—98.
12. Чучкова Н.Н., Тукмачева К.А., Сметанина М.В., Канунникова О.М., Сергеев В.Г., Чучков В.М. и др. Характеристика популяции CD-68⁺ клеток тимуса крыс при введении таутомерных форм магния оротата на фоне моделируемого дефицита магния // *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2019. Т. 8. № 1. С. 82—88. doi: 10.18499/2225—7357—2019—8—1—82—88.

13. Спасов А.А., Иежица И.Н., Харитонова М.В., Желтова А.А. Нарушение обмена магния и калия и его фармакологическая коррекция // Вестник Оренбургского государственного университета. 2011. Т. 134. № 15. С. 131—135.
14. Кривенцов М.А. Структурная организация тимуса крыс предстарческого возраста при парентеральном введении спинномозговой жидкости // Вісник морфології. 2013. № 2. С. 244—247.
15. Линднер Д.П., Поберий И.А., Розкин М.Я. Морфометрический анализ популяции тучных клеток // Архив патологии. 1980. Т. 62. № 6. С. 60—64.
16. Юрчинский В.Я. Системный сравнительно-анатомический анализ тимуса наземных позвоночных животных и человека: построение дискриминантной математической модели // Вестник новых медицинских технологий. 2015. № 3. Режим доступа: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015—3/5176.pdf>. doi: 10.12737/13204.
17. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза // Аллергология и иммунология. 2003. Т. 4. № 2. С. 5—14.
18. Полевщиков А.В., Гурова О.В., Зассеева М.Д., Старская И.С., Гусельникова В.В. Динамика морфологических изменений в тимусе мыши после иммунизации // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. № 4. С. 41—45.
19. Кварацхелия А.Г., Ключкова С.В., Никитюк Д.Б., Алексеева Н.Т. Морфологическая характеристика тимуса и селезенки при воздействии факторов различного происхождения // Журнал анатомии и гистопатологии. 2016. Т. 5. № 3. С. 77—83. <https://doi.org/10.18499/2225—7357—2016—5—3—77—83>.
20. Petrault I., Zimowska W., Mathieu J., Bayle D., Rock E., Favier A., et al. Changes in gene expression in rat thymocytes identified by cDNA array support the occurrence of oxidative stress in early magnesium deficiency // *Biochim Biophys Acta*. 2002. Vol. 1586. № 1. P. 92—98.
21. Günther T., Vormann J., Merker H.J., Averdunk R., Peter H.W., Wonigeit K. Membrane alterations in magnesium-deficiency-induced malignant T-cell lymphoma // *Magnesium*. 1984. Vol. 3. № 1. P. 29—37.
22. Tejero-Taldo M.I., Chmielinska J.J., Weglicki W.B. Chronic dietary Mg²⁺ deficiency induces cardiac apoptosis in the rat heart // *Magnesium Res.* 2007. Vol. 20. № 3. P. 208—212.
23. Günther T., Averdunk R. Reduced lectin stimulation of lymphocytes from magnesium-deficient rats // *J Clin Chem Clin Biochem*. 1979. Vol. 17. № 1. P. 51—55.
24. Смирнов А.В., Шмидт М.В., Панышин Н.Г., Евсюков О.Ю., Евтушенко А.М. Морфологические изменения в органах иммунной системы крыс при экспериментальном моделировании дефицита магния // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 32. № 4. С. 8—10.
25. Huang X., Dorhout Mees E., Vos P., Hamza S., Braam B. Everything we always wanted to know about furosemide but were afraid to ask // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016. Vol. 310. № 10. P. F958—971. doi: 10.1152/ajprenal.00476.2015.

References

1. Toprak O., Kurt H., Sari Y., Şarkış C., Us. H., Kırık A. Magnesium Replacement Improves the Metabolic Profile in Obese and Pre-Diabetic Patients with Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease: A 3-Month, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Kidney Blood Press Res.* 2017;42(1):33—42.
2. Gromova O.A. Torshin I. Yu. Magnii i «bolezni tsivilizatsii». Moscow: GEOTAR, 2018. (In Russ).
3. Xue W, You J, Su Y, Wang Q. The Effect of Magnesium Deficiency on Neurological Disorders: A Narrative Review Article. *Iran J Public Health.* 2019;48(3):379—87.
4. Xiong J, He T, Wang M, Nie L, Zhang Y, Wang Y. et al. Serum magnesium, mortality, and cardiovascular disease in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2019; 32(5):791—802. doi: 10.1007/s40620—019—00601—6.
5. Gröber U. Magnesium and Drugs. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9). pii: E2094. doi: 10.3390/ijms20092094.
6. Spasov AA. Magnii v meditsinskoj praktike. Volgograd: OOO «Otrok», 2000. (In Russ).
7. Lee CT, Ng HY, Lee YT, Lai LW, Lien YH. The role of calbindin-D28k on renal calcium and magnesium handling during treatment with loop and thiazide diuretics. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;310(3): F230—F236. doi:10.1152/ajprenal.00057.2015.
8. Gromova O.A., Grishina T.R., Torshin I.Yu., Limanova O.A., Yudina N.Yu., Kalacheva AG. Priem diuretikov provotsiruet defitsit magniya: taktika korrektsii. Terapiya. 2017;2:122—33. (In Russ).
9. Castiglioni S, Cazzaniga A, Locatelli L, Maier JA. Burning magnesium, a sparkle in acute inflammation: gleams from experimental models. *Magnesium Res.* 2017;30(1):8—15. doi: 10.1684/mr.2017.0418.
10. Ochoa P.S., Fisher T. 7-year case of furosemide-induced immune thrombocytopenia. *Pharmacotherapy.* 2013;33(7): e162-e165. doi: 10.1002/phar.1279.
11. Malpuech-Brugere C., Nowacki W., Daveau M., Gueux E., Linard C, Rock E., et al. Inflammatory response following acute magnesium deficiency in the rat. *Biochim. Biophys. Acta.* 2000;1501(2—3):91—8.

12. Chuchkova NN, Tukmacheva KA, Smetanina MV, Kanunnikova OM, Sergeev VG, Chuchkov VM i dr. Kharakteristika populyatsii CD-68+ kletok timusa krys pri vvedenii tautomernykh form magniya orotata na fone modeliruemogo defitsita magniya. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2019;8(1):82—88. doi: 10.18499/2225—7357—2019—8—1—82—88. (In Russ).
13. Spasov AA, Iezhitsa IN, Kharitonova MV, Zheltova AA. Narushenie obmena magniya i kaliya i ego farmakologicheskaya korrektsiya // *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2011;15(134):131—5. (In Russ).
14. Kriventsov MA. Strukturnaya organizatsiya timusa krys predstarcheskogo vozrasta pri parenteral'nom vvedenii spinnomozgovoi zhidkosti. *Visnik morfologii*. 2013;2:244—7. (In Russ).
15. Lindner D P., Poberij I A, Rozkin MYA. Morfometricheskij analiz populyatsii tuchnyh kletok. *Arhiv patologii*. 1980; 62(6):60—4. (In Russ).
16. Yurchinskii VYa. Sistemnyi sravnitel'no-anatomicheskii analiz timusa nazemnykh pozvonochnykh zhivotnykh i cheloveka: postroenie diskriminantnoi matematicheskoi modeli. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2015;3. Rezhim dostupa: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015—3/5176.pdf>. doi: 10.12737/13204. (In Russ).
17. Sepiashvili RI. Funktsional'naya sistema immunnogo gomeostaza. *Allergologiya i immunologiya*. 2003;4(2):5—14. (In Russ).
18. Polevshchikov AV, Gurova OV, Zasseeva MD, Starskaya IS, Gusel'nikova VV. Dinamika morfologicheskikh izmenenii v timuse myshi posle immunizatsii. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*. 2014;4:41—5. (In Russ).
19. Kvaratskheliya AG, Klochkova SV, Nikityuk DB, Alekseeva NT. Morfologicheskaya kharakteristika timusa i selezenki pri vozdeistvii faktorov razlichnogo proiskhozhdeniya. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2016;5(3):77—83. <https://doi.org/10.18499/2225—7357—2016—5—3—77—83>. (In Russ).
20. Petraut I, Zimowska W, Mathieu J, Bayle D, Rock E, Favier A, et al. Changes in gene expression in rat thymocytes identified by cDNA array support the occurrence of oxidative stress in early magnesium deficiency. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1586(1):92—8.
21. Günther T, Vormann J, Merker HJ, Averdunk R, Peter HW, Wonigeit K. Membrane alterations in magnesium-deficiency-induced malignant T-cell lymphoma. *Magnesium*. 1984;3(1):29—37.
22. Tejero-Taldo MI, Chmielinska JJ, Weglicki WB. Chronic dietary Mg²⁺ deficiency induces cardiac apoptosis in the rat heart. *Magnes Res*. 2007;20(3):208—12.
23. Günther T, Averdunk R. Reduced lectin stimulation of lymphocytes from magnesium-deficient rats. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1979;17(1):51—5.
24. Smirnov AV, Shmidt MV, Pan'shin NG, Evsyukov OYu, Evtushenko AM. Morfologicheskie izmeneniya v organax immunnogo sistema kry's pri e'ksperimental'nom modelirovanii defitsita magniya. *Volgogradskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. 2011;32(4):8—10.
25. Huang X, Dorhout Mees E, Vos P, Hamza S, Braam B. Everything we always wanted to know about furosemide but were afraid to ask. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;310(10): F958—971. doi: 10.1152/ajprenal.00476.2015.

Ответственный за переписку: Чучкова Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской биологии Ижевской государственной медицинской академии. 426034, ул. Коммунаров, 281б, Ижевск, Российская Федерация.

E-mail: mig05@inbox.ru

Чучкова Н.Н. ORCID: 0000—0001—7777—6825 SPIN-код 7291—0160

Сметанина М.В. ORCID: 0000—0002—1801—5353 SPIN-код 9437—0083.

Кормилина Н.В. ORCID: 0000—0002—2885—5882 SPIN-код 4072—0220

Пазиненко К.А. ORCID: 0000—0002—3390—4343 SPIN-код 4421—9206

Corresponding Author: Natalya Chuchkova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Biology, Izhevsk State Medical Academy. 426034 st. Kommunarov st., 281b, Izhevsk, Russian Federation.

E-mail: mig05@inbox.ru

Chuchkova N.N. ORCID: 0000—0001—7777—6825

Smetanina M.V. ORCID: 0000—0002—1801—5353

Kormilina N.V. ORCID: 0000—0002—2885—5882

Pazinenko K.A. ORCID: 0000—0002—3390—4343