

Применение магния в зеркале доказательной медицины и фундаментальных исследований в терапии. Дефицит магния и концепция стресса

О.А. Громова, И.В. Гоголева

ГОУ ВПО Ивановская государственная
медицинская академия федерального
агентства по здравоохранению
и социальному развитию

Российский сотрудничающий центр
Института Микроэлементов, ЮНЕСКО

Недостаточность магния является одним из наиболее распространенных дефицитных состояний человека. По данным исследования H.F. Schimatschek (2001), включившем 16 тыс. человек, распространённость гипомagneзиемии в общей популяции составляет 14,5 %, а субоптимальный уровень магния обнаружен у 33,7 % [137]. Также показано, что гипомagneзиемия обнаруживается у 60–65 % пациентов отделений интенсивной терапии [42].

Дефицит магния (ДМ) может быть первичным (генетически обусловленным) и вторичным (алиментарным, ятрогенным). У больных с гипомagneзиемией встречаются генетические дефекты 602014, 9g22.2, HOMG, HSH, HMGX.p [9,147]. Первичный ДМ чаще встречается в популяции больных с почечной патологией [139], в районах с традиционно высоким потреблением поваренной соли. Россия этнически и географически регион высокого риска артериальной гипертензии (АГ) [30,31,37]. При этом патологические гены, приводящие к старту соль-зависимой формы АГ (1q23.-1q32, 2q23.2, 5q31.1-5qter, 7q21-22, 8q22, 1p, 2p13-2p16, 7q, 15q25.1-15q26.1, 17q и т. д.), активируются гипомagneзиевой и гипернатриевой диетой [28, 31, 39, 162].

Одной из основных причин, обуславливающих дисбаланс поступления и утилизации магния в организме, в настоящее время является состояние хронического эмоционального стресса [54, 78]. Как показано в работах F. Mosci (2000), E. Poleszak (2006), острый стресс также приводит к выведению магния из организма [116, 125]. Впервые феномен гипермagneзиевой постстрессорной мочи впервые описал И.С. Чекман (1982) у крыс после экспериментального плавательного теста [37]. Жизнь каждого че-

ловека начинается с перенесения так называемого «родового» стресса. А.Б. Пальчик, Н.Н. Шабалов (2001) отмечают, что с одной стороны, младенцы неадекватно реагирующие на родовый стресс чаще имеют в первые сутки после родов гипомagneзиемию, а с другой стороны, именно гипомagneзиемические плоды хуже переносят роды и также имеют гипомagneзиемию, но уже значительно более выраженную и длительную [22].

Стрессовые реакции рассматривают в клиническом эквиваленте как «синдром адаптации» или дезадаптации. Концепцию стресса сформулировал канадский исследователь Н. Селье в 1936 году. Сам термин «стресс» Г. Селье произвел от инженерного «Stress», в переводе с английского означающего величину нагрузки на мост [29]. В последующем он ввел понятие стрессоустойчивости, адаптационного синдрома и болезни адаптации.

В аналитическом обзоре M.S. Seelig и соавт. (1994) показано, что хронический стресс приводит к повышенной потребности в магнии за счёт активации симпатической системы, активации липолиза, избыточного активного расходования АТФ [141]. Стресс, вызванный различными факторами, вызывает снижение внутриклеточной концентрации Mg^{2+} и повышение его уровня в крови, что подтверждено различными исследованиями [126, 148]. В работе F. Mosci (2000) показано, что стрессовая ситуация, вызванная интенсивным шумовым воздействием, приводит к значительному повышению экскреции магния с мочой ($p = 0,017$), также при этом значимо повышается уровень магния в крови ($p < 0,001$) [116]. В исследовании G. Grases и соавт. (2006) также показано, что состояние хронического стресса (прохождение студентами экзаменационной сессии) приводит к значительному повышению экскреции магния с мочой [78]. Данные проспективного исследования, проведенное I. Серапак и соавт. (2000) на волонтерах из числа военнослужащих, свидетельствуют о том, что длительное (на протяжении нескольких месяцев, лет) состояние эмоционального стресса – боевые действия, дежурства, участие в политических акциях – приводит к значительному снижению уровня ионизированного и общего магния в плазме, в то время как интенсивность свободно-радикальных процессов увеличивается [54].

Кроме того, в последние годы проводятся работы по изучению хронопатологических аспектов дефицита магния [62–64]. Показано, что оптимальный уровень магниеи является необходимым для нормального функционирования эпифиза и супрахиазматических ядер, играющих роль биологических часов [62]. При этом предполагается наличие центральных механизмов регуляции магниевого гомеостаза. Вызванная различными факторами (работа по ночам, депривация сна, частые авиаперелёты и пересечение часовых поясов, ночной образ жизни) дисфункция «биологических часов» приводит к снижению уровня магния, что создаёт базу для различных хронопатологических заболеваний: фибромиалгия, синдром хронической усталости, диссомнии, бронхиальная астма [63, 64].

Ятрогенный дефицит магния очень распространён. Лидерами по увеличению потерь магния и калия являются диуретики: тиазиды (гидрохлортиазид) и фуросемид (лазикс) – воздействуют на проксимальные отделы нефрона, повышая экскрецию Mg^{2+} и K^{+} с мочой [31]. Диуретики амилорид, спиролактон воздействуя на дистальные отделы нефрона, также повышают экскрецию ионов Mg^{2+} . К быстронарастающим потерям магния с мочой приводит приём циклоспорина А. Недостаток ионов Mg^{2+} в реснитчатых клетках эпителия улитки уха является одной из главных причин ототок-

сичности аминогликозидных антибиотиков [9]. Фторхинолоны и тетрациклины при применении *per os* одновременно с магниесодержащими препаратами образуют не всасывающиеся в кишечнике соединения. Цисплатина приводит к гипомагниемии, нарушая процесс реабсорбции магния в канальцах [25]. Эстрогенсодержащие препараты способствуют задержке ионов Mg^{2+} в твердых компартментах (в костях, волосах, ногтях, сухожилиях, связках). Возникает относительный дефицит ионов Mg^{2+} в крови. Гиперэстрогения повышает потребность в витамине B6, выполняющего транспортную функцию для доставки 4 атомов магния в клетки, что потенцирует гипомагниемия. Гипомагниемия при применении сердечных гликозидов возникает при интоксикации сердечными гликозидами вследствие дисбаланса с кальцием [37]. Кофеин, теобромин, никотин, алкоголь, кокаин, морфин, героин, производные амфетамина, марихуана способствуют выходу магния из клеток во внеклеточную среду, усиливают экскрецию ионов Mg^{2+} с мочой [25, 9, 10, 24, 7, 35, 77, 1].

Среди всех катионов Mg^{2+} занимает 2-е место после K^+ по содержанию в клетке. Магний составляет 0,027 % по весу, что составляет у взрослого человека около 21–28 г [9, 37, 5, 27]. До 53 % магния концентрируется в костной ткани, дентине и эмали зубов и около 20 % – в тканях с высокой метаболической активностью (мозг, сердце, мышцы, надпочечники, почки, печень). Вследствие меньшего радиуса иона и большей энергии ионизации ион Mg^{2+} образует более прочные связи, чем ион Ca^{2+} , и поэтому является более активным катализатором ферментативных процессов [12]. Магний участвует в формировании более 300 ферментов, в том числе ферментов регулирующих каскад синтеза АТФ [14, 25, 31]. Магнийсодержащие ферменты и свободные ионы Mg^{2+} , кроме поддержания разнообразных энергетических и пластических процессов (главный – магний-зависимый синтез липопротеидных комплексов на рибосомах), обеспечивают фазу покоя при проведении нервно-мышечных импульсов [37, 12], участвуют в регулировании осмотического баланса [2, 10], регулируют синтез всех нейропептидов в головном мозге, синтез и деградацию катехоламинов (норадреналин) и ацетилхолина [6, 16], баланс фракций липопротеидов высокой-низкой плотности и триглицеридов [39], восстанавливают чувствительность к инсулину [87]. Магний участвует в передаче генетической информации через продуцирование ДНК и РНК нуклеотидов [31].

Регуляция магниевого гомеостаза на клеточном и организменном уровне осуществляется с помощью белков подсемейства TRP (transient receptor potential) – TRPM6 и TRPM7 [79, 139]. Оба этих белка являются бифункциональными, являясь, с одной стороны, ионным каналом для двухвалентных катионов, с другой стороны, обладают киназной активностью. TRPM6 ответственен за магниевый гомеостаз на организменном, а TRPM7 – на клеточном уровне. TRPM6 экспрессируется преимущественно в почках, кишечнике, легких, TRPM7 – во всех органах и тканях. Снижение содержания магния в пище приводит к усилению экспрессии гена TRPM6 в почках, что вызывает усиление реабсорбции магния в восходящем колоне петли Генле [157]. Наследственные дефекты TRPM6 являются причиной первичной гипомагниемии [56]. TRPM7 регулирует трансмембранный вход Ca^{2+} and Mg^{2+} в клетку в зависимости от уровня метаболической активности клетки, активность TRPM7 определяется внутриклеточным уровнем Mg^{2+} , $MgATP$ [123, 139]. При этом при выраженном внутриклеточном дефиците Mg (на фоне ишемии) проницаемость TRPM7 нелинейно возрастает, в

первую очередь, для ионов кальция [41, 114]. TRPM7 является терморегуляторным белком: под действием гипотермии его активность снижается, что, предположительно, лежит в основе терапевтического действия гипотермии [108]. Считается, что TRPM7 принимает участие в регуляции многих процессов, включая клеточную адгезию, рост и пролиферацию клеток и т. д. [123]. Кроме того, белки TRPM 6/7 ответственны за возникновение дефицита магния, вызванного стрессом [123, 139]. На фоне стресса под действием катехоламинов происходит цАМФ-зависимая активация обменных процессов, что приводит к высвобождению магния из комплексов с внутриклеточными лигандами, в результате уровень свободного магния в клетке значительно повышается. Это приводит к ограничению входа магния через ионные каналы (TRPM7). В то же время, под влиянием цАМФ и протеинкиназы А, активируемых катехоламинами, чувствительность TRPM7 к ионам магния ещё более возрастает, что в ещё большей степени препятствует входу магния в клетку [158]. Это, в свою очередь, приводит к повышению уровня внеклеточного магния. Гипермагниемия, отмеченная многими исследователями на фоне острого стресса, вызывает снижение активности TRPM6; это приводит к снижению реабсорбции магния в почках и гипермагниемии, а также замедлению всасывания магния в ЖКТ [12, 157]. Состояние хронического стресса приводит к значительным потерям магния с мочой, при этом его абсорбция в ЖКТ значительно снижена. Длительно существующее снижение внутриклеточного уровня магния вызывает неконтролируемое повышение активности TRPM7, при этом кальциевый ток значительно превышает магниевый, что в итоге вызывает срыв компенсаторных реакций [114].

Суммированные выше многочисленные и постоянно дополняющиеся данные о биохимических ролях магния являются основой для разработок в области прикладной медицины.

Значительное место занимают исследования роли Mg^{2+} в возникновении, профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний [55, 95, 98, 156]. Показано, что дефицит магния приводит к прогрессирующей вазоконстрикции коронарных сосудов. Гипомагниемия вызывает повышение внутриклеточного уровня Ca^{2+} , образование свободных радикалов и провоспалительных цитокинов в кардиомиоцитах [55, 156]. Эффекты магния на сердечную мышцу во многом связаны с конкуренцией между Ca^{2+} и Mg^{2+} за связывающие участки сократительных белков: тропонина С, актина и миозина. Предполагается, что гипомагниемия приводит к активации Ca^{2+} сигнальных путей, что лежит в основе ишемического повреждения миокарда [55, 156]. Кроме того, дефициту магния часто сопутствует внутриклеточный дефицит калия, особенно на фоне артериальной гипертензии и алкоголизма. Считается, что дефицит магния играет важную роль в возникновении целого спектра кардиоваскулярных заболеваний: ИБС, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, атеросклероза.

Проведены большие проспективные исследования, показавшие связь между гипомагниемией и последующим развитием ишемической болезни сердца (ARIC-study, NHANES I-study) [74, 105]. Дефицит ионов Mg^{2+} увеличивает активность тромбоксана A2 [27, 31]. Дисбаланс $Ca^{2+} : Mg^{2+}$ является ведущим в реализации избыточного тромбообразования на фоне дефицита магния. Сравнительное исследование по влиянию сульфата магния и ацетилсалициловой кислоты на дезагрегацию тромбоцитов у здоровых испытуемых показало сопоставимость клинических эффектов магния и аспири-

на [99]. Субнормальный и низкий уровень магния – признанный фактор риска «финального тромбообразования» у больных с ИМ и тромбэмболией [96]. В острую фазу ишемического инфаркта миокарда уровень магния в сыворотке крови падает до уровня $0,455 \pm 0,023$ ммоль/л, при норме не менее $0,82 \pm 0,09$ ммоль/л, т. е. до 55 % от нормы [27]. В работе И.С. Святова (1999), показано, что особенностью клиники ИМ на фоне ДМ является безболевая ишемия миокарда, что затрудняет диагностику и своевременное оказание помощи. В процессе развертывания клиники ИМ дефицит магния нарастает. Уже в первые часы острого ИМ имеет место удлинение интервала QT, (предиктора фатальных аритмий), в основе которого лежит массивная потеря внутриклеточного магния в первые часы и сутки после инфаркта. На фоне ДМ у больных затруднена диастола, так как расслабление миокарда – активный, энергоёмкий процесс, требующий участия магния и АТФ. Дефицит Mg^{2+} и прирост тканевого содержания Ca^{2+} сопровождается постишемический синдром реперфузии. Критический дисбаланс Mg^{2+} и Ca^{2+} заканчивается смертью кардиомиоцитов и их кальцификацией.

Данные об эффективности магнезиальной терапии в острый период ОИМ являются до сих пор противоречивыми. Проведено несколько рандомизированных клинических исследований, показавших значительное снижение летальности от ОИМ на фоне магнезиальной терапии [85, 149], однако крупные исследования, проведенные в последние годы (the Fourth International Study of Infarct Survival and Magnesium in Coronaries), не показали превосходства внутривенного введения магнезии по сравнению с плацебо. Тем не менее, рекомендовано рутинное применение сернокислой магнезии при ОИМ у пациентов с сердечной недостаточностью, лабораторно верифицированной гипомagneзиемией, у пожилых пациентов [143, 156]. Вопрос о целесообразности рутинного применения сернокислой магнезии у остальных групп больных с ОИМ является открытым и требует дополнительного проведения крупных рандомизированных исследований.

Длительная гипомagneзиемия коррелируется с высокой частотой возникновения желудочковых экстрасистол, тахикардии, фибрилляции [27, 31]. Антиаритмогенное действие препаратов магния подтверждено во многих исследованиях [5, 13, 91]. По данным холтеровского мониторирования, введение растворов магния (в/в, в дозе 5 г $MgSO_4$) волонтерам после электрической кардиоверсии достигнутой за счёт внутривенного введения 500,0 мл 0,9 % раствора NaCl снижало активность суправентрикулярных, желудочковых аритмий, частоту эпизодов фибрилляции предсердий, появления желудочковых экстрасистол [91]. Комбинация лактата магния и пиридоксина, а также оротат магния повышают эффективность и безопасность терапии антиаритмическими препаратами 3 класса [5, 13]. Высокая частота осложнений в виде сердечной аритмии, желудочковой тахикардии в исследовании К.Н. Polderman и соавт. (2001) у больных, перенесших искусственную гипотермию, объясняется развитием критической гипомagneзиемии: в течение первых 6 часов холодовое воздействие снижает уровень магния в плазме крови от $0,98 \pm 0,15$ до $0,58 \pm 0,13$ ммоль/л [124]. При проведении операции с искусственной гипотермией реаниматологами предлагается определять уровень магния не реже чем 1 раз в 2–3 часа и дополнительно вводить магний.

Гипомagneзиемия играет важную роль в возникновении артериальной гипертензии [95, 101, 145, 154, 156, 159]. Магний влияет на артериальное давление за счёт антагонизма с ионами кальция, сти-

мулирует продукцию простагландинов, оксида азота, изменяет сосудистую реактивность к действию вазоконстрикторов [144]. Значение дефицита магния в патогенезе АГ подтверждено многими экспериментальными и эпидемиологическими исследованиями, показавшими обратную корреляцию между уровнем магния в крови и артериальным давлением. Исследованиями S. Tubek (2006) показано значение низкого содержания магния (а также других микроэлементов) в питьевой воде в возникновении АГ [154]. Приём доз лечебных солей магния (411–548 мг/день) в течение 4 недель у больных с АГ сопровождался снижением систолического и диастолического давления, секреции альдостерона [58]. При этом отмечалось повышение активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы, увеличение содержания в сыворотке крови липопротеидов высокой плотности и аполипопротеина AI.

Длительный ДМ одно из необходимых условий для манифестации генетически детерминированной программы атеросклероза, ускоренного старения [87, 111, 130, 142, 144]. Недостаток магния влияет на жирнокислотный состав липидов, снижает активность ферментов системы элонгации и десатурации жирных кислот, блокируя синтез арахидоновой кислоты. При дефиците магния в крови повышено содержание триглицеридов, хиломикрон, липопротеидов очень низкой плотности и низкой плотности, и, наоборот, снижен уровень липопротеидов высокой плотности [87, 130]. Показано, что нутрициологическая коррекция дефицита магния у пациентов с гиперхолестеринемией приводит к значительному уменьшению признаков эндотелиальной дисфункции [111, 130, 142, 144]. Исследования M. Iskra (2005) и соавт. показали, что дефицит магния сопровождается облитерирующими атеросклеротическими поражениями сосудов нижних конечностей [89].

Исследуется значение ДМ в патогенезе хронической сердечной недостаточности [42, 67]. Многие исследования указывали на высокую распространённость гипомagneзиемии у пациентов с сердечной недостаточностью. При этом большое эпидемиологическое исследование PROMISE, включившее более 1000 пациентов с 3 и 4 ФК СН, не обнаружило корреляции между уровнем магнезиемии в начале исследования и выживаемостью через 6 месяцев [67]. Однако измерение уровня магнезиемии не проводилось на протяжении исследования, хотя многие пациенты получали дигоксин, диуретики, ингибиторы АПФ, что приводит к изменению уровня магнезиемии. В то же время, исследования K. Witte и соавт. (2005) показали, что дополнительное включение в диету больных с СН высоких доз микронутриентов, включая магний, приводит к значительному улучшению показателя уровня жизни у этой группы больных [161].

Пристальное внимание привлекает использование магния в кардиохирургии. Существует множество экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующих о положительной роли применения магния на фоне кардиохирургического вмешательства [68, 131, 132]. В 2005 году S Miller, E Crystal, M Garfinkle и соавт. [115] представили мета-анализ по результатам 20 рандомизированных исследований, включивших 2490 пациентов, в котором оценили влияние магнезиальной терапии на частоту фибрилляции предсердий, летальность и длительность пребывания в стационаре после кардиохирургических операций. Внутривенное назначение сернокислой магнезии уменьшало частоту фибрилляции предсердий с 28 % в контрольной группе до 18 % в основной (ОШ 0,54, 95 %ДИ 0,38 – 0,75). Назначение магнезии существенно не влия-

ло на длительность стационарного лечения, а также на летальность; последнее, однако, могло быть связано с низкими цифрами летальности (0,7 % – 17 человек из 2490 включенных в исследование).

В крупном проспективном исследовании J.V. Booth и соавт. (2003), включившем 957 пациентов, показано значение магниемии в раннем послеоперационном периоде аорто-коронарного шунтирования [51]. Гипомагниемия приводила к удвоению риска Q-ОИМ или смерти в течение 1 года после операции (hazard ratio 2,0, 95 % CI 1,19–3,37). Кроме того, в кардиохирургической практике магний используется и как антитромботический агент, что подтверждено экспериментальными и клиническими исследованиями. V. Rukshin и соавт. (2003) показали эффективность и безопасность внутривенного применения сернокислой магнезии для предотвращения тромбоза стента коронарных сосудов (2 г сернокислой магнезии болюсно и затем 14 г в течение 12 часовой инфузии) [135].

В последние годы проводятся исследования роли магния в возникновении идиопатического пролапса митрального клапана [48, 50]. W. Bobkowskí, и соавт. (2005) указывают, что идиопатический пролапс митрального клапана является формой скрытой тетании как проявление дефицита магния [50]. Дефицит магния вызывает фиброз и нарушение синтеза коллагена клапанов, нарушение сократительной функции кардиомиоцитов, что в итоге приводит к дискинезии клапанного аппарата. Отмечен положительный терапевтический эффект от перорального приёма препаратов магния (5 мг/кг/сутки), также рекомендован приём магни-сберегающих диуретиков или физиологических доз витамина D.

Проведены два исследования о применении сернокислой магнезии в условиях реанимационных отделений у пациентов с остановкой сердца [70, 150]. Оба исследования показали, что применение сернокислой магнезии не влияет на выживаемость пациентов. Однако оказалось, что выжившие пациенты, получавшие сернокислую магнезию, имеют значительно меньшие показатели инвалидности, что свидетельствует о нейропротективном действии магния [150]. Однако согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации, сернокислая магнезия должна использоваться во всех случаях верифицированной гипомагниемии и *torsades de pointes*, рутинное применение магнезии во всех случаях сердечно-легочной реанимации не показано (2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care).

Доказано, что развитие дефицита магния имеет одну из важнейших ролей в патогенезе формирования глюкозотолерантности и сахарного диабета [106, 107, 109, 136]. Крупнейшее проспективное исследование R. Lopez-Ridaura и соавт. (2004) показало сильную обратную связь между количеством магния, потребляемого с пищей, и риском развития диабета [109]. В исследование были включены 85 060 женщин и 42 872 мужчины, не имевших на момент начала исследования СД 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний или рака. Через 18 лет наблюдения сахарный диабет развился у 4085 женщин и у 1333 мужчин. При сравнении групп с наименьшим и наибольшим потреблением магния с пищей оказалось, что относительный риск СД 2 типа составил 0,66 (95 % ДИ 0,60–0,73; $P < 0,001$) у женщин и 0,67 (0,56–0,80; $P < 0,001$) у мужчин. Кроме того, экспериментальными, клиническими и эпидемиологическими исследованиями убедительно доказана роль низкого потребления магния в возникновении инсулинорезистентности. Результа-

ты the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (1992–1999), включившего 1 036 взрослых американцев, показали, что приём с пищей менее 325 мг магния в сутки в значительной степени ассоциируется с инсулинорезистентностью ($p = 0,0008!$) [106]. Данные Фрамингемского исследования (the Framingham Offspring cohort -2006), включившего 1223 мужчин и 1485 женщин, также свидетельствуют о том, что повышение содержания магния в пище повышает чувствительность к инсулину ($p < 0,001$) у больных диабетом 2 типа [136]. Гипомагниемия также отмечается у большинства больных в состоянии диабетического кетоацидоза [152]. Американская академия семейных врачей рекомендует проводить мониторинг уровня магния в крови всем больным с ДКА; верифицированная гипомагниемия требует обязательной коррекции [152].

Кроме того, крупное проспективное исследование К. Не и соавт. доказало важную роль дефицита магния в возникновении метаболического синдрома. Наблюдение в течение 15 лет за 4637 молодыми американцами (18–30 лет) показало, что высокое содержание магния в диете снижает риск возникновения метаболического синдрома (HR = 0,69, 95 % ДИ 0,52–0,91; $P < 0,01$) [83]. В аналитическом обзоре Y. Rayssiguier, E. Gueux, W. Nowacki, E. Rock, A. Mazur (2006) показано, что дефицит магния в сочетании с высоким потреблением фруктозы приводит к формированию метаболического синдрома [133]. Основным механизмом является активация каскада воспалительных реакций, что приводит к снижению чувствительности к инсулину, возникновению эндотелиальной дисфункции, развитию оксидантного стресса. Интересен такой факт – с вестернизацией образа жизни у японцев резко уменьшилось потребление зерновых, ячменя, морских водорослей, овощей, орехов, т. е. – магния. Известно, что гипомагниемия из-за внутриклеточного истощения магния повышает сосудистый тонус, что ведет к гипертензии, изменяет резистентность тканей к инсулину. Поэтому в Японии увеличилось число больных с метаболическим синдромом и гипомагниемией. У них всё чаще стали диагностироваться ожирение, гипертония, гипергликемия, гиперлипидемия, сердечно-сосудистые заболевания. В Японии всё более актуальным становится вопрос о профилактическом приёме магния *per os*, особенно в категории активных менеджеров, перерабатывающих, мало отдыхающих и испытывающих постоянный страх потерять работу [97]. Отметим при этом, что активация пищевого поведения, возникновение определённых пищевых пристрастий (тяга к сладкому, солёному, к триптофаносодержащим продуктам (шоколад), серотонинсодержащим продуктам (бананы), лежащая в основе метаболического синдрома, зачастую является защитной реакцией у людей в состоянии хронического дистресса – средством для «снятия стресса».

Не меньшее значение, чем в кардиологии, играет магний в терапии болезней органов дыхания. Показано, что у пациентов с бронхиальной астмой отмечается снижение уровня магния в межприступный период. С точки зрения доказательной медицины является доказанным применение сернокислой магнезии при бронхиальной астме [134]. Мета-анализ, включивший 7 исследований (5 у взрослых и 2 у детей), показал, что в/венное применение сернокислой магнезии при тяжёлом приступе астмы увеличивает пиковую скорость выдоха в среднем на 52,3 л/мин (95 % ДИ 27–77,5), объём форсированного выдоха за 1 секунду на 9,8 % (95 % ДИ 3,8–15,8), уменьшает срок пребывания в стационаре (ОШ 0,10, 95 % ДИ 0,04–0,27). Также доказана эффективность ингаляционного приме-

нения сернокислой магнезии при бронхиальной астме [49, 58]: сочетание ингаляции β -2 агонистов и сернокислой магнезии через небулайзер доказано эффективнее при тяжёлом приступе астмы, чем ингаляции только β -2 агонистов. Также исследуется применение магния у пациентов с ХОБЛ. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное J.A. González и соавт. (2006), показало, что сульфат магния повышает эффективность применения β -2 агонистов и стероидов при ХОБЛ. На фоне вводимого внутривенно болюсно сульфата магния в дозе 1,5 г отмечалось увеличение ОФВ₂ на 17 % ($P = 0,008$) [76].

Исследуется применение препаратов магния в нефрологии. Доказана роль гипомagneзиемии в возникновении нефролитиаза у части больных. Исследованиями L. Massey, 2005 показана эффективность применения оксида магния в сочетании с цитратом калия при мочекаменной болезни [112]. Однако необходимы дальнейшие исследования терапевтического применения магния при МКБ, особенно у пациентов с доказанной гипомagneзиемией.

Терапия не только кальцием, но и магнием патогмоничное лечение остеопороза, реабилитации при переломах костей. Длительно существующий ДМ снижает чувствительность костной ткани к паратгормону и усвоение кальция падает. Q. Tu и соавт. (2003) отметили увеличение абсорбции Ca^{2+} , уровня остеокальцина в крови в ответ в магниевую диету [152]. Увеличение прочности комплексонов в костях уменьшается по мере увеличения радиуса иона в ряду $\text{Be}^{2+} > \text{Mg}^{2+} > \text{Ca}^{2+} > \text{Sr}^{2+} > \text{Ba}^{2+} > \text{Ra}^{2+}$ [12]. При накоплении в костях изотопов стронция рациональна терапия кальцием и магнием. В профессиональной медицине описан «бериллиевый рахит», развивающийся на фоне дефицита магния. При введении солей магния эта реакция обратима: равновесие металлов смещается влево (принцип Ле Шателье) и активность ферментов контролирующих остеосинтез восстанавливается. Дополнительный приём магния на фоне менопаузальной гипопострогении поддерживает остеогенез, предотвращает резорбцию кости и увеличивает её динамическую силу [152]. Обмен Mg^{2+} между внутриклеточным пространством и костной тканью контролирует паратгормон, кальцитонин. В эпидемиологических исследованиях была показана связь положительная между уровнем магнезиемии и плотностью костей [155]. Рекомендовано обогащение диеты магнием для профилактики остеопороза [120].

Особую роль играет магний в возникновении, профилактике и лечении неврологических заболеваний. Уровень магния в крови ниже 0,76 ммоль/л – предиктор инсульта при выраженном атеросклерозе (ОШ = 3,29, 95 % ДИ 1,34–7,9) [42]. Проводятся исследования по применению сернокислой магнезии у больных с инсультом на догоспитальном этапе. По данным исследования Images применение магнезии эффективно у больных с некортикальным инсультом ($p = 0,011$), особенно у больных с ишемическим лакунарным инсультом [118]. Дефицит магния осложняет ЧМТ [2, 129]. Включение магния и пиридоксина (питьевая форма Магне В6 по 10 мл 2–3 раза в сутки) в комплексное лечение ЧМТ у больных с наличием в клинической картине эмоционально-волевых нарушений позволяло добиться стабильных положительных поведенческих реакций уже на 1–2 сутки [20]. Отмечено снижение внутриклеточной концентрации магния в нейронах при психических и неврологических состояниях (шизофрения [24], эпилепсия, тик [23, 128], гипоталамический синдром, головная боль, связанная с патологией регуляции тонуса сосудов мозга [113], гипоакузия [75], нарушение тонкой мотори-

ки, в том числе дисграфии [102]). R. Pamphlett и соавт (2003) показали на крысиной модели семейного бокового амиотрофического склероза (БАС) с закрепленной мутацией супероксиддисмутазы 1 типа (СОД_1), что долговременная (в течение 4–5 месяцев) дотация раствора пидолата магния больным животным существенно улучшала клинику БАС и восстанавливала активность СОД_1 [122].

Проведены исследования по применению магния в анестезиологии. Сочетанное применение сернокислой магнезии и тиопентала натрия уменьшало риск остановки сердца или повышения систолического давления, чем применение только тиопентала [90, 127, 163]. Кроме того, во многих исследованиях показано, что применение препаратов магния уменьшает расход средств для периперационной аналгезии [92, 94, 160].

Проводятся пилотные исследования по применению препаратов магния при серповидно-клеточной анемии (Terry AE, Cincinnati Children's Hospital Medical Center), однако результаты их к настоящему времени не опубликованы.

Следует подчеркнуть, что бесконтрольное применение сернокислой магнезии отнюдь не является безобидным: в систематическом обзоре из кохрановской базы данных указано, что применение сернокислой магнезии в качестве токолитика приводит к повышению смертности среди новорожденных, не влияя при этом на преждевременное рождение [59]. Кроме того, есть работы, показывающие возникновение неврологических расстройств (ДЦП) у детей, антенатально получавших сернокислую магнезию внутривенно.

Выбор MgCl_2 предпочтителен из-за его более лучших клинических и фармакологических эффектов и низкой тканевой токсичности. Большинство стран Европы перешли на коррекцию магниевого дефицита в ургентной патологии именно на раствор магния хлорида [61]. Из хлорида магния и лактата магния отмечено равномерное и значительно более высокое поглощение и бионакопление магния (Durlach J, 2005).

Доказательная медицина представляет данные уровня достоверности «А» по мета-анализу 5 плацебо-контролируемых исследований по применению органического магния 2-го поколения – лактата магния и цитрата магния, в дозе 150 мг 2 раза в день у беременных. При объективном и независимом анализе доказана полная безопасность и высокая эффективность лактата магния и цитрата магния у беременных (G.L. Young Cochrane Database Syst Rev. 2002) [164].

По рекомендациям ВОЗ (2002) норма содержания магния в сыворотке крови у детей расположена в диапазоне 0,74–1,15 ммоль/л, у взрослых – 0,75–1,26 ммоль/л, у беременных женщин – 0,8–1,05 ммоль/л [82]. Интерес для больных с аритмией, судорогами и т. п. представляет дополнительная оценка ионизированного магния в сыворотке крови (норма 0,46–0,6 ммоль/л). Н. Тиц (1997) выделяет возрастные нормы магния в сыворотке крови: новорожденные – 0,62–0,91 ммоль/л, 5 мес – 6 лет – 0,70–0,95 ммоль/л, 6–12 лет – 0,70–0,86 ммоль/л, 12–20 лет – 0,70–0,91 ммоль/л, 20–60 лет 0,66–1,07 ммоль/л, в эритроцитах – 1,65–2,65 ммоль/л, в моче за сутки – 3,0–5,0 ммоль/сутки, в СМЖ 1,1–1,5 ммоль/л [33]. Уровень магния в сыворотке крови 0,5–0,7 ммоль/л соответствует умеренной недостаточности магния в организме. Уровень магния ниже 0,5 ммоль/л указывает на выраженную недостаточность ионов магния в организме, на недостаточность угрожающую жизни. Кровь должна быть отцентрифугирована не позднее 2 часов после забора, при условии отделения плазмы от форм-

ЗАЩИТА ОТ СТРЕССА КАЖДОЙ КЛЕТКИ... КАЖДЫЙ ДЕНЬ...

Курс Магне В₆[®] продолжительностью
не менее 2-х недель поможет при:

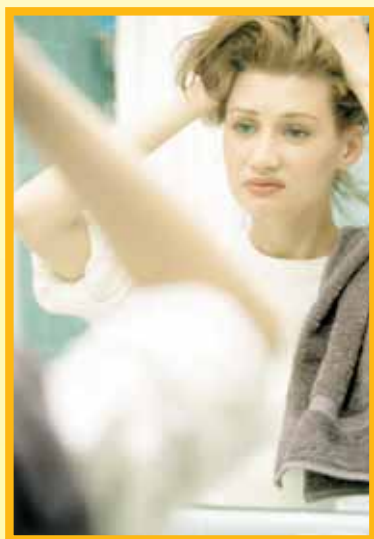


нарушениях сна



боли и спазмах мышц

Магне В₆[®] — современный
препарат магния
для профилактики и лечения
неврологических
расстройств, связанных
с дефицитом магния.



*повышенной нервной
возбудимости*



*физических
и умственных
нагрузках*

**Почему важно принимать
магний и витамин В₆
одновременно?**

В сочетании с витамином В₆
магний лучше усваивается
в кишечном тракте, проникает
и удерживается внутри клетки.




sanofi aventis
Главное – здоровье

Представительство фирмы "Санofi СА (Санofi АГ)" (Швейцария).
Адрес: Российская Федерация, 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел.: (495) 721-1400, 926-5703, 926-5711, 926-5724, 926-5735. Факс: (495) 721-1411.

менных элементов крови, если это условие не соблюдается магний из эритроцитов выходит в плазму и имитируется повышенный показатель содержания магния [36]. Информативными биосубстратами являются лимфоциты, тромбоциты, в меньшей степени эритроциты [18]. Важно иметь информацию о содержании и магния, и кальция в одном биосубстрате (сыворотка крови и эритроциты) [27]. Снижение уровня магния в лимфоцитах ниже референтного уровня 3,5 фмоль/клетку (диапазон нормы – 3,5–5,7 фмоль/клетку [36]) представляет интерес не только как дополнительное точное подтверждение дефицита магния в организме и как маркер иммуносупрессии [60]. P. Delva, A. Lechi (2003) выявили связь между низким уровнем магния в лимфоцитах и повышенным уровнем альдостерона [60]. Уровень магния в тромбоцитах (норма – 0,07–0,12 фмоль/клетку) – референтный метод оценки магниевого гомеостаза [36], важен для прогноза тромбообразования. Уровень магния менее 0,07 фмоль/клетку – свидетельство усиления тромбообразования, а очень низкий уровень элемента – астении и предагонального состояния тромбоцитов, сопровождающегося митохондриальной недостаточностью клеток. К дополнительным информативным тестам позволяющим диагностировать недостаточность магния относят нагрузочный тест с сульфатом магния и определение магния в суточной моче [20, 33]. За норму магния при мочеиспускании принята величина 4,1–13,8 мг/л, в суточной моче 2,5–8,5 ммоль/сут [36].

Соотношение магния и кальция в пище равно от 0,5 : 1 до 0,7 : 1 считается гармоничным [28, 19]. Потребность в магнии колеблется от 5 до 15 мг/кг (максимально до 20 мг/кг), в среднем 6–8 мг/кг. Суточная норма потребления магния для лиц мужского пола 15–18 лет – 400 мг, 19 и старше – 350 мг, для лиц женского пола 11–50 лет – 280 мг, 51 и старше – 280 мг, максимально – 350 мг, для женщин в период беременности – 350 мг, кормящим – 390 мг. При установленном дефиците профилактические подходы уступают место лечению дефицита магния. Дозы магния возрастают до 10–20 мг/кг массы в сутки; кроме диетической коррекции применяются лечебные препараты магния. Время для насыщения депо при терапии магнием составляет период от 2 месяцев. Выбор препаратов для коррекции хорошо известен – это неорганические и органические соли магния. Биодоступность, усвоение магния, побочные эффекты зависят от биолигандной композиции [30]. При энтеральном использовании первого поколения магнийсодержащих препаратов (неорганические соли магния – магния оксид – MgO , магния гидрооксид – $Mg(OH)_2$, магния карбонат – $MgCO_3$, магния диоксид – MgO_2 , магния сульфат – $MgSO_4$ магний усваивается не более, чем на 5 %. За счёт большой квоты транзитных магниевых солей раздражающих рецепторный аппарат кишечника эти соединения часто стимулируют ускорение перистальтики и продвижение кишечного транзита, что не редко приводит к диарее. При использовании *per os* $MgSO_4$ возможно возникновение рвоты, острого воспаления ЖКТ. Из неорганических солей магния наибольшая абсорбция в ЖКТ отмечена у хлорида магния. Высокая абсорбция на уровне желудочно-кишечного тракта отмечается у цитрата и аспарагината магния, (30–37 %), оротата, лактата (38–40 %) и пидолата магния (43 %) [129]. Всасывание магния в ЖКТ повышает молочная, пидоловая, оротовая кислоты, витамин B_6 (пиридоксин), фолиевая кислота, аминокислоты аспарагин, глицин. Последний на фоне ДМ не может в полной мере реализовать нейропротектор-

ные эффекты, т. к. глицин должен быть активирован магнием [45]. Магний повышает усвояемость железа и отчасти препятствует развитию железодефицитной анемии. Затрудняет всасывание магния в ЖКТ одновременное применение витамина D, кальция, казеина. Биодоступность солей магния при введении внутривенно 97–100 %, при этом быстрое бесконтрольное введение чревато транзиторной гипермагниемией [31, 25]. Второе поколение магнийсодержащих препаратов значительно лучше усваивается и не вызывает столь распространённых при применении 1 поколения побочных эффектов (диспепсия, диарея). Учитывая, что магний – типичный внутриклеточный элемент, длительность применения современных органических композиций магния с лечебной дозой элемента, таких как магния лактат в комплексе с пиридоксином (Магне В₆) не может быть короче 2 месяцев для восполнения депо магния [26]. Одна таблетка Магне В₆ содержит магния лактат 470 мг, что эквивалентно 48 мг Mg^{2+} (или 1,97 ммоль Mg^{2+}), в комплексе с 5 мг пиридоксина. Одна ампула для питья (10 мл), содержит магния пидолат 936 мг и магния лактат 186 мг, что в сумме эквивалентно 100 мг Mg^{2+} (или 4,12 ммоль Mg^{2+}), в комплексе с 10 мг пиридоксина. Рекомендации по режиму дня, питанию с включением минеральной воды, нерафинированных круп, морепродуктов, рыбы, употребление в сыром виде свежих фруктов, овощей, орехов и зеленolistных растений (магний – биокоординационный центр молекулы хлорофилла) должны носить длительный и даже постоянный характер [25, 31, 28, 19].

Выводы. Магний играет существенную роль в метаболических процессах различных органов и систем. Очевидно, что магний содержащие препараты обладают доказанным лечебным эффектом и могут быть рекомендованы для применения в терапии широкого круга заболеваний. Лечение препаратами магния не связано с частыми побочными эффектами, при условии, что магний назначается правильно (для лекарственных форм для приёма *per os* – доза, выбор лигандной композиции, длительность курса лечения; для растворов магния для внутривенного введения – доза, темп введения, длительность лечения, постоянный неврологический и гемодинамический контроль уровня магния в сыворотке крови). Без гарантированной дополнительной нормализации баланса магния у больного терапия основными препаратами (гипотензивными средствами (ИАПФ), антикальциевыми, антиаритмическими препаратами, в ряде случаев антибиотиками, может быть малоэффективна и недостаточна. Деформированный магниевый обмен не только вносит свой вклад в патогенез большой группы заболеваний, но и изменяет фармакокинетический и фармакодинамический ответ на воздействие гипотензивных, вазоактивных, антиаритмических, антитромботических препаратов, нейропротекторов, других лекарств. Коррекция магниевого баланса должна обеспечивать необходимый фон для проведения фармакотерапии у больного, а при ряде патологий составляет ядро лечебных и реабилитационных мероприятий. Кроме того, данные крупных эпидемиологических и рандомизированных клинических исследований говорят о том, что в первую очередь необходима коррекция дефицита магния (длительно существующего или острого) за счёт изменения диеты и, в более выраженных случаях, приёма препаратов магния. Широкое применение эффективных и проверенных десятилетиями магнийсодержащих препаратов (таких, как Магне В₆) для лечения и профилактики различных заболеваний подтвердило правильность подобного подхода.

Литература

1. Аарон-Маор И., Шейнфельд Й. Все, что известно о магии // Междунар мед журн. 1998; 1: 74–77.
2. Ашмарин И.П., Стукалов П.В. Нейрохимия. М.: 1996; 469.
3. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Акарачкова Е.С. Магне В₆ в лечении синдрома вегетативной дистонии // Лечение нервных болезней. 2003; 2: 10: 1–4.
4. Гегешидзе М.Р., Павленишвили И.В., Ткемаладзе Л.М. Магне В₆ в лечении сепсиса новорождённых // Мед новости Грузии. 1999; 9: 55–57.
5. Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. М.: 2003; 41.
6. Громова О.А., Бухарина Е.В., Галицкая С.А., Гришина Т.Р., Волков А.Ю., Мокроусов А.А. Коррекция дефицита магния у женщин с предменструальным синдромом // Акушерство и гинекология. 2003; 5: 48–52.
7. Громова О.А. Элементарный статус у детей с различными последствиями перинатального поражения ЦНС, Дисс....д-ра мед. Наук, Иваново, 2001; 324.
8. Громова О.А., Андреев А.В., Скальный А.В., Быков А.Т., Федотова Л.Э. Влияние препарата Магне В₆ на цереброваскулярную реактивность у детей с синдромом дефицита внимания // Клин фармакология и терапия. 2000; 5: 31–34.
9. Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. М.: Алев-В. 2001; 300.
10. Громова О.А., Никонов А.А. Роль и значение магния в патогенезе заболеваний нервной системы // Неврология и Психиатрия им. С.С. Корсакова. 2002; 12: 45–49.
11. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. 2001; М.: 326.
12. Ершов Ю.А. Химия биогенных элементов. М.: Высшая школа, 2000; 599.
13. Киякбаев Г.К., Курбанов Р.Д., Жалолов Б.З. Возможности комбинации лактата магния и пиридоксина в повышении эффективности и безопасности терапии антиаритмическими препаратами 3 класса // Кардиология. 2001; 41: 11: 62–65.
14. Кон Р., Рот К. Ранняя диагностика болезней обмена веществ. М.: 1986; 637.
15. Кошелева Н.Г. Роль гипомagneмиемии в акушерской патологии и методы её коррекции. // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. 1999; 1: 42–46.
16. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А., Скальная М.Г., Громова О.А. Иммунофармакология микроэлементов, КМК, М.: 2000; 576.
17. Международная классификация болезней (МКБ-10). 1994. ВОЗ. СПб.: 697.
18. Мельник А.А. Референтные значения лабораторных показателей у детей и взрослых. Киев, «Книга плюс», 2000; 456.
19. Молчанов О.Е., Прохоров Д.Г. Правильное питание при онкологических заболеваниях. М.: 2002; 286.
20. Мочалов О.М., Власов А.М., Щербаков П.Н., Данкевич Н.Г. К вопросу использования магний-пиридоксина в лечение черепно-мозговой травмы, в сб. материалов научно-практической конференции, Омск, 21–22 сентября 1999; 120.
21. Орджоникидзе З.Г., Скальный А.В., Громова О.А. Макро- и микроэлементы в физической культуре и спорте, Москва, изд-во. Спорткомитета РФ, 2000; 71.
22. Пальчик А. Б., Шабалов Н. П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. СПб.: Питер, 2001; 224.
23. Погодаев К.И. Эпилептология и патохимия мозга. 1986; М.: 237.
24. Раюшкин В.А. Опыт повышения эффективности антидепрессивной терапии препаратом Магне В₆. Материалы научно-практ. конф. с междунар. участием, 7–8 апреля. М.: 1998; 383–385.
25. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. М.: Алев-В, 2003; 648.
26. Реестр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. 11 выпуск. 2004; 474–476.
27. Святков И.С. Магний в профилактике и лечении ишемической болезни сердца и её осложнений. Дисс....д-ра мед. Наук. М.: 1999; 214.
28. Селезнева Л.М. Правильное питание при гипертонической болезни. М.: 2002– 221.
29. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медгиз, 1960; 213.
30. Скальный А.В. Эколого-физиологическое обоснование эффективности использования макро- и микроэлементов при нарушениях гемостаза у обследуемых из различных климато-географических регионов: Автореф. дис.... докт. мед. наук. 2000; М.: 46.
31. Спасов А.А. Магний в медицинской практике, Волгоград. 2000; 268.
32. Сусликов В.П. Геохимическая экология болезней. Т. 2., Атомовиты. М.: Гелиос АРВ. 2000; 672.
33. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. 1997; М.: 313–315.
34. Федеральный Реестр биологически активных добавок к пище, М.: 2003; 531.
35. Федотова Л.Э. Дефицит магния у детей с минимальной мозговой дисфункцией и его коррекция препаратом Магне В₆. Автореф. Дисс. Канн. Мед.наук. Иваново, 2003; 17.
36. Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Мясоедов В.В., Завгородний И.В. Клиническая биохимия. М.: 2002; 216.
37. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С.Л. Магний в медицине. Кисинев, 1982; 101.
38. Шилов А.М., Рабинович Ж. Г., Мельник М. В., Святков И. С., Максимова Л. А., Соколинская И.Ю. Дефицит магния и артериальная гипертензия // Рос. мед. Вести. 2000; 5: 2: 62–65.
39. Шилов А.М., Святков И.С., Чубаров М.В., Санодзе И.Д. Результаты применения магнийсодержащих препаратов для лечения и профилактики гипер- и дислипидемии // Клиническая медицина. 1998; 76: 4: 35–37.
40. Ягодин Б.С. Кольцо жизни. Москва, ИНЭС, 2001; 201.
41. Aarts M.M., Tymianski M. TRPM7 and ischemic CNS injury //Neuroscientist.2005; 11: 2: 116–123.
42. AGUS ZS. Hypomagnesemia // J Am Soc Nephrol. 1999; 10: 1616–1622.
43. Amighi J., Sabeti S., Schlager O., Mlekusch W., Exner M., Lalouschek W., Ahmadi R., Minar E., Schilling M. Low Serum Magnesium Predicts Neurological Events in Patients With Advanced Atherosclerosis // Stroke. 2004; 35: 22.
44. Anthony M. Nervous system // J Metal Toxicology.1995; 199–235.
45. Arnez J.G., Dock-Bregeon A.C., Moras D. Glycyl-tRNA synthetase uses a negatively charged pit for specific recognition and activation of glycine // J-Mol-Biol. 1999; Mar; 12: 286: 5: 1449–1459.
46. Bakken N.A., Hunt C.D. Dietary boron decreases peak pancreatic in situ insulin release in chicks and plasma insulin concentrations in rats regardless of vitamin D or magnesium status //J Nutr. 2003; Nov; 133: 11: 3577–3583.
47. Benoit-Gonin M., Serin M., Pegaz-Fiornet A. // Essais Therapeutiques. Lyon Medical, 1973; 230: 16: 461–465.
48. Bigi A., Compostella L., Fichera A.M., Foresti E., Gazzano M., Ripamonti A., Roveri N. Structural and chemical characterization of inorganic deposits in calcified human mitral valve // J Inorg Biochem. 1988; Oct; 34: 2: 75–82.
49. Blitz M., Blitz S., Hughes R., Diner B., Beasley R., Knopp J., Rowe B.H. Aerosolized magnesium sulfate for acute asthma a systematic review // Chest. 2005; 128: 337–344.
50. Bobkowski W., Nowak A., Durlach J. The importance of magnesium status in the pathophysiology of mitral valve prolapse // Magnes Res. 2005; Mar; 18: 1: 35–52.
51. Booth J.V. et al. Low serum magnesium level predicts major adverse cardiac events after coronary artery bypass graft surgery // Am Heart J. 2003; Jun;145: 6: 1108–1113.
52. Brewer R.P., Parra A., Borel C.O., Hopkins M.B., Reynolds J.D. Intravenous magnesium sulfate does not increase ventricular CSF ionized magnesium concentration of patients with intracranial hypertension //Clin Neuropharmacol. 2001; Nov-Dec; 24: 6: 341–345.
53. Cefaratti C., Romani A. Intravesicular glucose modulates magnesium2+ transport in liver plasma membrane from streptozotocin-treated rats // Metabolism. 2003; Nov; 52: 11: 1464–1470.
54. Cernak I., Savic V., Kotur J., Prokic V., Kuljic B., Grbovic D., Veljovic M. Alterations in magnesium and oxidative status during chronic emotional stress // Magnes Res. 2000; Mar; 13: 1: 29–36.
55. Chakraborti S., Chakraborti T., Mandal M., Mandal A., Das S., Ghosh S. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases: a review // Mol Cell Biochem. 2002; Sep; 238: 1–2: 163–179.
56. Cheuk D.K.L., Chau T.C.H., Lee S.L. A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma // Archives of Disease in Childhood. 2005; 90: 74–77.
57. Chubanov V., Waldegger S., Mederos M. et al. Disruption of TRPM6/TRPM7 complex formation by a mutation in the TRPM6 gene causes hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. 2004; March 2: 101: 2894–2899.
58. Costello J. Nebulised magnesium in asthma // Emerg Med J. 2004.
59. Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; Issue 4.
60. Delva P., Lechi A. Intralymphocyte magnesium decrease in patients with primary aldosteronism. Possible links with cardiac remodelling // Magnes Res. 2003; Sep; 16: 3: 206–209.
61. Durlach J., Guet-Bara A., Pages N., Bac P., Bara M. Magnesium chloride or magnesium sulfate: a genuine question // Magnes Res. 2005; Sep; 18: 3: 187–192.
62. Durlach J., Pages N., Bac P., Bara M., Guet-Bara A. Biorhythms and possible central regulation of magnesium status, phototherapy, darkness therapy and chronopathological forms of magnesium depletion // Magnes Res. 2002; Mar; 15: 1–2: 49–66.
63. Durlach J., Pages N., Bac P., Bara M., Guet-Bara A., Agrapart C. Chronopathological forms of magnesium depletion with hypofunction or with

- hyperfunction of the biological clock // *Magnes Res.* 2002; Dec; 15: 3–4: 263–268.
64. Durlach J., Pages N., Bac P., Bara M., Guiet-Bara A. Magnesium depletion with hypo- or hyper- function of the biological clock may be involved in chronopathological forms of asthma // *Magnes Res.* 2005; Mar; 18: 1: 19–34.
 65. Durlach J., Pages N., Bac P., Bara M., Guiet-Bara A. Beta-2 mimetics and magnesium: true or false friends? // *Magnes Res.* 2003; Sep; 16: 3: 218–233.
 66. Dyer S.A., Sampson H.W. Magnesium levels in alcohol-treated rodents using different consumption paradigms // *Alcohol.* 1998; Oct; 16: 3: 195–199.
 67. Eichhorn E.J., Tandon P.K., DiBianco R. Clinical and prognostic significance of serum magnesium concentration in patients with severe chronic congestive heart failure. The PROMISE Study // *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21: 634–640.
 68. England M.R., Gordon G., Salem M., Chernow B. Magnesium administration and dysrhythmias after cardiac surgery. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial // *JAMA.* 1992; 4: 268: 17: 2395–2402.
 69. Fantidis P., Ruiz Cacho J., Marin M., Madero Jarabo R., Solera J., Hertero E. Intracellular (polymorphonuclear) magnesium content in patients with bronchial asthma between attacks // *J R Soc Med.* 1995; Aug; 88: 8: 441–445.
 70. Fatovich D.M., Prentice D.A., Dobb G.J. Magnesium in cardiac arrest (the magic trial). Resuscitation. 1997; 35: 237–241.
 71. Flight I., Clifton P. Cereal grains and legumes in the prevention of coronary heart disease and stroke: a review of the literature // *Eur J Clin Nutr.* 2006; Oct; 60: 10: 1145–1159.
 72. Fonseca F.A., Paiva T.B., Silva E.G., Ihara S.S., Kasinski N., Martinez T.L., Filho E.E. Dietary magnesium improves endothelial dependent relaxation of balloon injured arteries in rats // *Atherosclerosis.* 1998; Aug; 139: 2: 237–242.
 73. Garcia-Jimenez A., Cowburn R.F., Ohm T.G. et al. Loss of stimulatory effect of guanosine triphosphate on [(35)S]GTPgammaS binding correlates with Alzheimer's disease neurofibrillary pathology in entorhinal cortex and CA1 hippocampal subfield // *J Neurosci Res.* 2002, Feb; 1; 67: 3: 388–398.
 74. Gartside P.S., Glueck C.J. The important role of modifiable dietary and behavioral characteristics in the causation and prevention of coronary heart disease hospitalization and mortality: the prospective NHANES I follow-up study // *Journal of the American College of Nutrition.* 14; Issue 1: 71–79.
 75. Gaspar A.Z., Gasser P., Flammer J. // *Ophtalmologica.* 1995; 209; 11–13.
 76. González J.A., García C.H., González P.A., García C.M., Jiménez A. Effect of Intravenous Magnesium Sulfate on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Requiring Hospitalization: A Randomized Placebo-Controlled Trial Volume 42, Issue 08, August 2006.
 77. Grafe S., Saluz H.P., Grimm B., Hanel F. Mg-chelatase of tobacco: the role of the subunit CHL D in the chelation step of protoporphyrin IX // *Proc-Natl-Acad-Sci-U-S-A.* 1999; Mar 2; 96: 5: 941–1946.
 78. Grases G., Perez-Castello J.A., Sanchis P., Casero A., Perello J., Isern B., Rigo E., Grases F. Anxiety and stress among science students. Study of calcium and magnesium alterations // *Magnes Res.* 2006; Jun; 19: 2: 102–106.
 79. Groenestege W.M., Hoenderop J.G., van den Heuvel L., Knoers N., Bindels R.J. The epithelial Mg²⁺ channel transient receptor potential melastatin 6 is regulated by dietary Mg²⁺ content and estrogens // *J Am Soc Nephrol.* 2006; Apr; 17: 4: 1035–1043.
 80. Gromowa O., Skalnyj A., Fedotova L., Burcev E. Rola magnezu w leczeniu dysfunkcji mózgowej u dzieci. 111 Zjazdu Towarzystwa Magnezologicznego im. Prof. Dr Juliana Aleksandrowicza Poznań 15–16.10.1998; 92–98.
 81. Gupta K., Vohra V., Sood J. The role of magnesium as an adjuvant during general anaesthesia // *Anaesthesia.* 2006; Nov; 61: 11: 1058–1063.
 82. Hazardous chemicals in human and environmental health, WHO, 2002, P312.
 83. He K. et al. Magnesium Intake and Incidence of Metabolic Syndrome Among Young Adults // *Circulation.* 2006; 113: 1675–1682.
 84. Held K., Antonijevic I.A., Kunzel H., Uhr M., Wetter T.C., Golly I.C., Steiger A., Murck H. Oral MG(2+) supplementation reverses age-related neuroendocrine and sleep EEG changes in humans Should we use oral magnesium supplementation to improve sleep in the elderly? // *Sleep Med.* 2003; May; 4: 3: 263–264.
 85. Horner S.M. Efficacy of intravenous magnesium in acute myocardial infarction in reducing arrhythmias and mortality. Meta-analysis of magnesium in acute myocardial infarction // *Circulation.* 1992; 86: 774–779.
 86. Huerta M.G., Roemmich J.N., Kington M.L., Bovbjerg V.E., Weltman A.E., Holmes V.F., Patrie J.T., Rogol A.D., Nadler J.N. Magnesium deficiency is associated with insulin resistance in obese children // *Diabetes Care.* 2005; 28: 1175–1181.
 87. Iannello S., Belfiore F. Hypomagnesemia. A review of pathophysiological, clinical and therapeutical aspects // *Panminerva Med.* 2001; Sep; 43: 3: 177–209.
 88. Intravenous magnesium for acute asthma? // *Drug Ther Bull.* 2003; Oct; 41: 10: 79–80.
 89. Iskra M., Baralkiewicz D., Majewski W., Piorunska-Stolzmann M. Serum magnesium, copper and zinc concentration changes in lower limb ischemia and postoperative treatment // *Magnes Res.* 2005; Dec; 18: 4: 261–267.
 90. James M.F.M., Beer R.E., Esser J.D. Intravenous magnesium sulfate inhibits catecholamine release associated with tracheal intubation // *Anesth Analg.* 1989; 68: 772–776.
 91. Kobusiak-Prokopowicz M., Jodla-Mydlowska B. Erythropoetin in patients with essential hypertension // *Kardiol Pol.* 2002; Nov; 57: 11: 407–415.
 92. Koinig H., Wallner T., Marhofer P., Andel H., Hörauf K., Mayer N. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements // *Anesth Analg.* 1998.
 93. Koudrin A. Trace elements and Molecular Mechanism of Programmed Cell Death, Cambridge International Science Publishing. 2002; 520.
 94. Kroin J.S., McCarthy R.J., Von Roenn N., Schwab B., Tuman K.J., Ivankovich A.D. Magnesium sulfate potentiates morphine antinociception at the spinal level // *Anesth Analg.* 2000; 90: 913–917.
 95. Kromhout D. Epidemiology of cardiovascular diseases in Europe // *Public Health Nutr.* 2001; Apr; 4: 2B: 441–457.
 96. Kumari K.T., Augustine J., Leelamma S., Kurup P.A., Ravikumar A., Sajeesh K., Eapen S., Nair A.R., Vijayalekshmi N., Karthikeyan S. et al. Elevated serum glycosaminoglycans with hypomagnesemia in patients with coronary artery disease & thrombotic stroke // *Indian J Med Res.* 1995; Mar; 101: 115–129.
 97. Kumeda Y., Inaba M. Metabolic syndrome and magnesium. *Clin Calcium.* 2005 Nov; 15: 11: 97–104.
 98. Kurabayashi M. Role of magnesium in cardiac metabolism // *Clin Calcium.* 2005; Nov; 15: 11: 77–83.
 99. Kurup R.K., Kurup P.A. Hypothalamic Digoxin, hemispheric chemical dominance, and mesenteric artery occlusion // *Int J Neurosci.* 2003; 113: 12: 1741–1760.
 100. Kurup R.K., Kurup P.A. A Hypothalamic digoxin-mediated model for autism // *Int J Neurosci.* 2003; Nov; 113: 11: 1537–1559.
 101. Laurant P., Touyz R.M. Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system: implications in hypertension // *J Hypertens.* 2000; Sep; 18: 9: 1177–1191.
 102. Lech T., Garlicka A. Value of magnesium and calcium in serum and hair of children and adolescents with neurologic diseases // *Przegl Lek.* 2000; 57: 7–8: 378–381.
 103. Lee J.S., Frongillo E.A.Jr. Nutritional and health consequences are associated with food insecurity among U.S. elderly persons // *J Nutr.* 2001; May; 131: 5: 1503–1509.
 104. Li W. Mg²⁺ antagonism of Ni (2+) - induced in microtubule assembly and cellular thiol homeostasis // *Toxicol Appl. Pharmacol.* 1996; 136: 1: 101–111.
 105. Liao F., Folsom A.R., Brancati F.L. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Am Heart J.* 1998; Sep; 136: 3: 480–490.
 106. Liese A.D., Roach A.K., Sparks K.C., Marquart L., D'Agostino R.B., Mayer-Davis E.J. Whole-grain intake and insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study // *American Journal of Clinical Nutrition.* 2003; 78: 5: 965–971.
 107. Lima Mde L., Pousada J., Barbosa C., Cruz T. Magnesium deficiency and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005; Dec; 49: 6: 959–963.
 108. Lipski J., Park T.I., Li D., Lee S.C., Trevarton A.J., Chung K.K., Freestone P.S., Bai J.Z. Involvement of TRP-like channels in the acute ischemic response of hippocampal CA1 neurons in brain slices // *Brain Res.* 2006; Mar; 10: 1077: 1: 187–199.
 109. Lopez-Ridaura R., Willett W.C., Rimm E.B., Liu S., Stampfer M.J., Manson J.A.E., Hu F.B. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women // *Diabetes Care.* 2004; 27: 134–140.
 110. Ma B., Lawson A.B., Liese A.D., Bell R.A., Mayer-Davis E.J. Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association // *Am J Epidemiol.* 2006; Sep; 1; 164: 5: 449–458.
 111. Maier J.A., Malpuech-Brugere C., Zimowska W., Rayssiguier Y., Mazur A. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis // *Biochim Biophys Acta.* 2004; May; 24: 1689: 1: 13–21.
 112. Massey L. Magnesium therapy for nephrolithiasis // *Magnes Res.* 2005; Jun; 18: 2: 123–126.
 113. Mazotta G. Intracellular Mg concentration and electromyographical ischaemic test in juvenile headache // *Cephalalgia.* 1999; 19: 9: 802–809.
 114. McNulty S., Fonfria E. The role of TRPM channels in cell death Pflugers Arch. 2005; Oct; 451: 1: 235–242.
 115. Miller S. Crystal E. Garfinkle M. Lau C. Lashevsky I., Connolly S.G. Effects of magnesium on atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis // *Heart.* 2005; 91: 618–623.
 116. Mocci F. et al. The effect of noise on serum and urinary magnesium and catecholamines in humans // *Occup Med.* 2001; 5: 55–61.
 117. Mubagwa K., Gwanyanya A., Zakharov S., Macianskiene R. Regulation of cation channels in cardiac and smooth muscle cells by intracellular magnesium // *Arch Biochem Biophys.* 2007; Feb; 1: 458: 1: 73–89.
 118. Muir K.W., Lees K.R., Ford I., Davis S. Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke (IMAGES) Study Investigators. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial // *Lancet.* 2004; Feb; 7: 363: 9407: 439–445.

119. Nagorni-Obradovic L., Ignjatovic S., Bosnjak-Petrovic V., Mitic-Milicic M. Evaluation of magnesium in serum and urine in patients with pulmonary diseases // Clin Lab. 2005; 51: 11–12: 647–652.
120. Nieves J.W. Osteoporosis: the role of micronutrients // American Journal of Clinical Nutrition. 2005; 81: 5: 1232S–1239S.
121. Oleszkiewicz J. Zaburzenia Koncentracji Nadpobudliwosc to uleczone choroby cywilizacji, 1998. Warszawa. 56.
122. Pamphlett R., Todd E., Vink R., McQuilty R., Cheema S.S. Magnesium supplementation does not delay disease onset or increase survival in a mouse model of familial ALS // J Neurol Sci. 2003; Dec; 15: 216: 1: 95–98.
123. Penner R., Fleig A. The Mg^{2+} and $Mg(2+)$ -nucleotide-regulated channel-kinase TRPM7 // Handb Exp Pharmacol. 2007; 179: 313–328.
124. Polderman K.H., Peerdeman SM, Girbes AR. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury // J Neurosurg. 2001; May; 94: 5: 697–705.
125. Poleszak E. et al. Immobility stress induces depression-like behaviour in the forced swim test in mice: effect of magnesium and imipramine // Pharm reports. 2006; 58: 746–752.
126. Porta S. Epple A., Leitner G., Frise E., Liebmann P., Vogel W.H., Pfeiffer K.P., Eber O. Buchinger W. Impact of stress and triiodothyronine on plasma magnesium fractions // Life Sci. 1994; 55: 17: PL327–32.
127. Puri G.D., Marudhachalam K.S., Chari P., Suri R.K. The effect of magnesium sulphate on hemodynamics and its efficacy in attenuating the response to endotracheal intubation in patients with coronary artery disease // Anesth Analg. 1998; 87: 808–811.
128. Quilichini P.P., Diabira D., Chiron C., Milh M., Ben-Ari Y., Gozlan H. Effects of antiepileptic drugs on refractory seizures in the intact immature corticohippocampal formation *in vitro* // Epilepsia. 2003; Nov; 44: 11: 1365–1374.
129. Ranade V.V. Bioavailability and Pharmacokinetics of Magnesium after administration of magnesium salts to humans // American J of Therapeutics. 2001; 8: 345–357.
130. Ravn H.B., Korsholm T.L., Falk E. Atherosclerosis and lipoproteins oral magnesium supplementation induces favorable antiatherogenic changes in apoE-deficient mice arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2001; 21: 858.
131. Ravn H.B., Kristensen S.D., Hjortdal V.E., Thygesen K., Husted S.E. Early Administration of intravenous magnesium inhibits arterial thrombus formation arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1997; 17: 3620–3625.
132. Ravn H.B., Moeldrup U., Brookes C.L.O., Ilkjaer L.B., White P., Chew M., Jensen L., Johnsen S., Birk-Soerensen L., Hjortdal V.E. Intravenous magnesium reduces infarct size after ischemia/reperfusion injury combined with a thrombogenic lesion in the left anterior descending artery arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1999; 19: 569–574.
133. Rayssiguier Y., Gueux E., Nowacki W., Rock E., Mazur A. High fructose consumption combined with low dietary magnesium intake may increase the incidence of the metabolic syndrome by inducing inflammation // Magnesium Research. 2006; 19: 4: 237–243.
134. Rowe B.H., Bretzlaff J.A., Bourdon C., Bota G.W., Camargo C.A. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; Issue 1.
135. Rukshin V. A prospective, nonrandomized, open-labeled pilot study investigating the use of magnesium in patients undergoing nonacute percutaneous coronary intervention with stent implantation // J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2003; Sep; 8: 3: 193–200.
136. Rumawas M.E. et al. Magnesium intake is related to improved insulin homeostasis in the framingham offspring cohort. journal of the american college of nutrition, 2006; 25: 6: 486–492.
137. Schimatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals // Magnes Res. 2001; Dec; 14: 4: 283–290.
138. Schlingmann K.P., Konrad M., Seyberth H.W. Genetics of hereditary disorders of magnesium homeostasis // Pediatr Nephrol. 2003; Nov; 22: 2110–2115.
139. Schlingmann K.P., Gudermann T. A critical role of TRPM channel-kinase for human magnesium transport // J Physiol. 2005; July; 15: 566: Pt 2: 301–308.
140. Schmiedl A., Schwille P.O. Is magnesium a marker of disordered mineral metabolism in males with idiopathic recurrent calcium urolithiasis? Observations focussing on fasting magnesuria and magnesemia, protein and other substances in urine and plasma // Magnes Res. 2003; Sep; 16: 3: 192–205.
141. Seelig M.S. Consequences of magnesium deficiency on the enhancement of stress reactions; preventive and therapeutic implications (a review) // Journal of the American College of Nutrition. 13: Issue 5: 429–446.
142. Shechter M., Sharir M. et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. Circulation. 2000; 102: 2353.
143. Shechter M., Shechter A. Magnesium and myocardial infarction // Clin Calcium. 2005; Nov; 15: 11: 1111–1115.
144. Shechter M. Walnuts and endothelial function in hypercholesterolemic subjects // Circulation. 2004; 110: 58.
145. Sontia B., Touyz R.M. Role of magnesium in hypertension // Arch Biochem Biophys. 2007; Feb; 1; 458: 1: 33–39.
146. Suter P.M. The effects of potassium, magnesium, calcium and fiber on risk of stroke // Nutr-Rev. 1999; Mar; 57: 3: 84–88.
147. Tajima T., Nakae J., Fujieda K. Two heterozygous mutations of CLDN16 in a Japanese patient with FHHNC // Pediatr Nephrol. 2003; Dec; 18: 12: 1280–1282.
148. Tanabe K., Noda K., Ozasa A., Mikawa T., Murayama M., Sugai J. The relation of physical and mental stress to magnesium deficiency in patients with variant angina // J Cardiol. 1992; 22: 2–3: 349–355.
149. Teo K.K., Yusuf S., Collins R., Held P.H., Peto R. Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: overview of randomised trials // BMJ. 1991; 303: 1499–503.
150. Thel M.C., Armstrong A.L., McNulty S.E., Califf R.M., O'Connor C.M. Randomised trial of magnesium in in-hospital cardiac arrest. Duke Internal Medicine Housestaff // Lancet 1997; 350: 1272–1276.
151. Touyz R.M., HeY., Montezano A.G.I., Yao G., Chubanova V., Gudermann T., Callera G.E. Differential regulation of transient receptor potential melastatin 6 and 7 cation channels by ANG II in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats // Am j physiol regul integr comp physiol. 2006; 290: R73–R78.
152. Trachtenberg D.E. Diabetic Ketoacidosis. Vol. 71/№ 9 (May 1, 2005) American Family Physician.
153. Tu Q., Pi M., Quarles L.D. Calcyclin mediates serum response element (SRE) activation by an osteoblastic extracellular cation-sensing mechanism // J Nutr. 2003; Nov; 133: 11: 3625–3629.
154. Tubek S. Role of trace elements in primary arterial hypertension: is mineral water style or prophylaxis? // Biol Trace Elem Res. 2006; Winter; 114: 1–3: 1–6.
155. Tucker K.L., Hannan M.T., Chen H., Cupples L.A., Wilson P.W., Kiel D.P. Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women // Am J Clin Nutr. 1999; 69: 727–736.
156. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences // Magnes Res. 2005; Dec; 18: 4: 275–284.
157. Voets T., NiliusB., Hoefs S. et al. TRPM6 Forms the Mg^{2+} influx channel involved in intestinal and renal Mg^{2+} Absorption // J Biol Chem. 2004; 279: Issue 1: 19–25, January 2.
158. Wang Z., Hu S.Y., Lei D.L., Song W.X. Effect of chronic stress on PKA and P-CREB expression in hippocampus of rats and the antagonism of antidepressors Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2006; Oct; 31: 5: 767–771.
159. Wexler R, Aukerman G. Nonpharmacologic strategies for managing hypertension // American Family Physician. 2006; June; 1: 73: 11.
160. Wilder-Smith C.H., Knöpfli R., Wilder-Smith O.H.G. Perioperative magnesium infusion and postoperative pain // Acta Anaesthesiol Scand. 1997; 41: 1023–1027.
161. Witte K.K., Nikitin N.P., Parker A.C., von Haehling S., Volk H.D., Anker S.D., Clark A.L., Cleland J.G. The effect of micronutrient supplementation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure // Eur Heart J. 2005; Nov; 26: 21: 2238–2244.
162. Wright J.T. Jr, Rahman M., Scarpa A., Fathollahi M. et al. Determinants of salt sensitivity in black and white normotensive and hypertensive women. // Hypertension. 2003, Nov; 10: 368–391.
163. Yap L.C., Ho R.T., Javan B., Lee J.H. Effects of magnesium sulfate pretreatment on succinylcholine-facilitated tracheal intubation// Acta Anaesthesiol Sin. 1994; 32: 45–50.
164. Young G.L. Cochrane Database Syst Rev. 2002.