

ВЛИЯНИЕ МАГНИЯ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ У ЖЕНЩИН

Е.А. Улубиева*, А.Г. Автандилов

Российская медицинская академия последиplomного образования
123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/11

Обобщены современные научные данные последних лет о влиянии магния на сердечно-сосудистую, репродуктивную системы у женщин. Данные доказательной медицины указывают на взаимосвязь между уровнями магния в крови (плазме, эритроцитах) и повышением риска соматических заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Гипомагниемия повышает риск внезапной сердечной смерти, нестабильной стенокардии, сердечно-сосудистой смертности вследствие нарушений функционирования тканей миокарда, митохондриальной недостаточности. Ионы магния необходимы для поддержания физиологического течения беременности. Накопленные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные дают основание считать обоснованным применение препаратов магния в профилактике и лечении кардиологических заболеваний у женщин. Также возможно их применение в лечении гинекологических заболеваний, ведении беременных с артериальной гипертензией и дисплазией соединительной ткани.

Ключевые слова: дефицит магния, гипомагниемия, женщины, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания репродуктивной системы, магния оротат.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):87-93

Effect of magnesium on the cardiovascular system in women

E.A. Ulubieva*, A.G. Avtandilov

Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barricadnaya ul. 2/11, Moscow, 123995 Russia

Recent scientific data on the influence of magnesium on the cardiovascular and reproductive system in women is summarized. Evidence-based medicine data has shown a link between magnesium blood (plasma, red blood cells) levels and increased risk of somatic diseases in women of reproductive age. Hypomagnesemia increases the risk of sudden cardiac death, unstable angina, and cardiovascular mortality due to myocardial tissue functional disorders, mitochondrial failure. Magnesium ions are essential for maintaining the physiological pregnancy. Experimental and clinical data allows using drugs of magnesium in preventing and treating heart disease in women. Their use is also possible for treatment of gynecological diseases, for pregnant women with arterial hypertension and connective tissue dysplasia.

Keywords: magnesium deficiency, hypomagnesemia, women, cardiovascular diseases, reproductive system diseases, magnesium orotate.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):87-93

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): elena.ulubieva@yandex.ru

Введение

Сегодня влияние магния на состояние здоровья населения интенсивно изучается во всем мире.

Обеспеченность организма магнием достоверно ассоциирована с продолжительностью жизни, а ионы магния жизненно необходимы для функционирования сердечно-сосудистой, нервной и других систем организма. Хронический дефицит магния способствует развитию разнообразных хронических заболеваний, в том числе нарушает репродуктивное здоровье женщин [1,2].

В настоящий момент известно более 290 генов и 700 белков, связывающих магний как кофактор множества ферментов, и участвующих более чем в 500 внутриклеточных биохимических реакциях [3].

Установлено, что магний является кофактором в процессах, требующих энергии, и при дефиците ионов магния происходит ослабление энергетических процессов в организме. Результаты последних исследований позволили установить молекулярные механизмы, посредством которых магний воздействует на энергетический обмен (цикл трикарбоновых кислот, метаболизм жирных кислот, кардиолипина), восстановление поврежденных ДНК, выживание и деление клеток, синтез белков [4].

Данные фундаментальных исследований показали, что воздействие магния осуществляется за счет влияния на энергетический метаболизм митохондрий, синтез белка, активность митохондриальных белков, электролитный баланс митохондрий, открытие митохондриальной поры и апоптоз. Дефицит магния нарушает функционирование митохондрий, что приводит к существенному снижению энергетического метаболизма в тканях, особенно с максимальным содержанием митохондрий на клетку (миокардиоциты, миоциты, нейроны, глия) [4-7].

Диагностика дефицита магния

Известно, что в организме человека весом 70 кг содержится 20-24 г магния. Около 60% общего количества магния находится в костной ткани, 35% магния содержится в мышечной ткани, головном мозге, миокарде, в паренхиме почек и печени, и лишь 1% общего количества магния в организме находится в крови.

Под термином «дефицит магния» понимают снижение общего содержания магния в клетках миокарда, головного мозга, костной, мышечной тканей. Понятие «гипомагниемия» означает снижение концентрации магния в сыворотке или плазме крови.

Так как магний является преимущественно внутриклеточным катионом, нормальные показатели магния в крови не исключают общего дефицита магния и, соответственно, недостаток магния в тканях организма, при дефиците магний может высвобождаться из костей, предотвращая снижение его сывороточной концент-

Сведения об авторах:

Улубиева Елена Арсеновна – к.м.н., доцент кафедры терапии и подростковой медицины РМАПО

Автандилов Александр Георгиевич – профессор, заведующий той же кафедрой

рации. Однако низкий уровень его содержания в сыворотке коррелирует с общим дефицитом магния. Умеренной недостаточности магния в организме соответствует его уровень в сыворотке крови 0,5-0,7 ммоль/л, выраженной (угрожающей жизни) – <0,5 ммоль/л [8].

Соотношение содержания калия и магния в тканях составляет 10:1. В связи с этим представляется обоснованным утверждать, что при увеличении содержания калия после лечения увеличивается и содержание магния [9].

Выделяют первичный и вторичный дефицит магния. Первичный (конституционный, латентный) дефицит магния обусловлен дефектами в генах, ответственных за трансмембранный обмен магния в организме, клинически проявляется судорожным синдромом (спазмофилия), конституционной тетанией или нормокальциевой тетанией на фоне нормального содержания магния в сыворотке крови. Вторичный дефицит магния обусловлен недостатком магния в питьевой воде, пище, употреблением алкоголя, приемом некоторых лекарственных средств (наркотических, мочегонных препаратов, дигоксина, аминогликозидов). Выраженная потеря крови, усиленное потоотделение, период беременности, детский и подростковый возраст, продолжительные состояния стресса и напряжения также способствуют развитию дефицита магния в организме человека [10].

Для диагностики дефицита магния проводится количественное определение магния в различных биосубстратах (цельной крови, эритроцитах, плазме, сыворотке, слюне, моче, ногтях, волосах).

Данные многих исследований показывают, что определение магния в эритроцитах более информативно, чем в крови, поэтому лабораторная диагностика дефицита магния должна, по возможности, включать определение его уровней в нескольких биосубстратах.

Наиболее чувствительным и точным, но дорогостоящим методом является атомно-абсорбционная спектроскопия, с помощью которой возможно определение концентрации общего магния во всех биосубстратах.

В клинической практике наиболее широко используется спектрофотометрия (колориметрия), флюорометрический и ферментативный методы определения содержания магния [8].

В России приняты следующие референтные значения для уровней магния в сыворотке: 12-20 лет – 0,70-0,91 ммоль/л; старше 20 лет – 0,66-1,07 ммоль/л. Референтные значения для уровней магния в эритроцитах составляют 1,65-2,65 ммоль/л [11].

Референтные значения для уровней магния в плазме четко не установлены, поэтому часто возникает путаница – референтные значения для уровней магния в

сыворотке крови приписываются определяемым в настоящее время уровням магния в плазме (для которых нижняя граница интервала нормы не может составлять менее 0,80 ммоль/л), что является грубейшей диагностической ошибкой.

Результаты крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследований показали, что уровни магния в плазме для лиц 18 лет и старше лежат в диапазоне 0,80-0,85 ммоль/л [12].

Влияние дефицита магния на сердечно-сосудистую систему

В настоящее время считается, что человек должен потреблять 420 мг магния в день, а при состояниях здоровья, требующих более значительных количеств (например, при беременности или физическом росте детей) – 720 мг в день.

По данным эпидемиологических исследований около 30% россиян получают в день менее 70% суточной дозы магния, при этом дефицит магния манифестирует значительно чаще у женщин, чем у мужчин. Более 40% пациентов, находящихся в многопрофильных стационарах, имеют дефицит магния, в 70% случаев дефицит магния регистрируется у больных в блоках интенсивной терапии, в 90% – имеет место у больных с острым коронарным синдромом. Распространенность дефицита магния у беременных женщин составляет 81,2% [13-16].

Данными фундаментальных исследований доказана необходимость магния для поддержания многочисленных физиологических процессов в сердечно-сосудистой системе, в частности, за счет поддержки функции митохондрий, улучшения показателей липидного профиля и снижения интенсивности атеросклеротического процесса [4]. Клинические проявления дефицита магния довольно разнообразны (табл. 1).

Дефицит магния наблюдается при артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), сахарном диабете, инсульте, дислипидемии, сердечной недостаточности, при формировании недифференцированной дисплазии соединительной ткани, пролапсе митрального клапана.

Одним из механизмов развития сердечно-сосудистых нарушений, проявляющихся при дефиците магния, является иммунновоспалительная реакция и дисфункция эндотелия, что связывают с нарушением образования эндотелиальной синтазы NO (eNOs) [17].

В ходе экспериментов было показано, что у животных, получавших магнидефицитную диету в течение 2 мес, концентрация eNOs в сыворотке крови снизилась на 70% по сравнению с интактной группой. В эксперименте у мышей было обнаружено повышение концентраций провоспалительных медиаторов в сыворотке крови на 5-е сут после начала опытов. Дефицит магния

Таблица 1. Клинические проявления дефицита магния [16]

Психические и неврологические	Сердечно-сосудистые	Висцеральные	Мышечно-тетанические
– Вегетативная дисфункция – Синдром хронической усталости – Снижение концентрации внимания, повышенная раздражительность, ухудшение памяти – Депрессия, чувство страха, тревоги – Головокружение – Нарушение сна	– Ангиоспазм – Сердечные аритмии, тахикардия – Артериальная гипертензия – Артериальная гипотензия – Увеличение продолжительности интервала Q-T на ЭКГ	– Бронхоспазм – Ларингоспазм – Гиперкинетические поносы – Спастические запоры – Абдоминальные спастические боли – Пилороспазм, тошнота, рвота – Патологическое течение беременности	– Судороги скелетных мышц – Парестезии – Увеличение сократимости матки (выкидыши, преждевременные роды)

приводил к изменению липидного матрикса клеточных мембран и нарушению синтеза глутатиона, к избыточной секреции афферентными С-волоками нейропептида Р, активирующего продукцию свободных радикалов, выделение цитокинов, гистамина, арахидоновой кислоты и ее метаболитов. Последние повышают сосудистую проницаемость, миграцию нейтрофилов, макрофагов и дегрануляцию эозинофилов в различных тканях, включая матрикс соединительной ткани [18,19].

Известно, что нормальная функция эндотелия находится в прямой зависимости от внутриклеточного баланса электролитов (калий, магний), что играет чрезвычайно важную роль в нормализации функционирования сердечно-сосудистой системы [20].

Одним из важных компонентов эндотелиальной дисфункции в условиях дефицита магния и калия является гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Показано, что вазодилатирующая роль магния опосредуется через синтез циклической АМФ, являющейся мощным фактором вазодилатации, ингибирующее влияние на ренин-ангиотензиновую систему и симпатическую иннервацию, на выброс эндотелина, активность тромбоксана А₂, а также через усиление натрийуреза вследствие повышения почечного кровотока и активации простагландина [20,21].

Эластичность сосудистой стенки обеспечивается адекватным метаболизмом интерстиция, в регуляции которого большое значение имеет магний. Выполняя роль естественного антагониста кальция, магний принимает участие в расслаблении гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Уменьшение содержания магния в сосудистой стенке изменяет ее плотность, а отложение кальция приводит в последующие годы к увеличению ее жесткости, образованию бляшек на стенках сосудов.

Развитие алиментарного дефицита магния провоцирует «астению» кардиомиоцитов. Дефицит магния негативно сказывается на функционировании митохондрий, в частности, приводит к существенному снижению энергетического метаболизма миокарда, сопровождается нарушением функционального резерва

миокарда, митохондриальной недостаточностью, повышенным тромбообразованием в крови [22].

Кардиопротекторные свойства магния обусловлены комплексным влиянием иона магния на состояние сердечно-сосудистой системы: воздействием на тонус сосудов, регуляцию артериального давления; ритм сердца; энергетический метаболизм сердца, тромбообразование и тромболизис, обмен жиров и формирование атеросклеротических бляшек на сосудистой стенке.

Магния оротат в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Недостаточное потребление магния считается одним из важнейших факторов развития АГ, атеросклероза крупных артерий, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий.

В настоящее время для устранения дефицита магния в организме в клинической практике используется большое количество препаратов магния (оксид, гидроксид, сульфат, оротат). Многочисленные исследования установили, что органические соли магния обладают более высокой биодоступностью и наименьшим количеством побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с неорганическими.

Одним из наиболее удачных органических соединений для использования в клинической практике является оротат магния (Магнерот), имеющий многолетнюю историю использования в кардиологии. Кроме того, выяснилось, что «носитель» магния (оротат-анион) не только тропен к кардиомиоцитам, но и вносит самостоятельный вклад в энергообеспечение кардиомиоцитов. Комплексное воздействие оротата магния на сердечно-сосудистую функцию обуславливает успешность применения данного препарата в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1,22].

Мета-анализ 19-ти рандомизированных исследований воздействия магния оротата на сердечно-сосудистую систему показал, что применение данного препарата может быть эффективным для профилактики и лечения нарушений ритма сердца, регуляции артери-

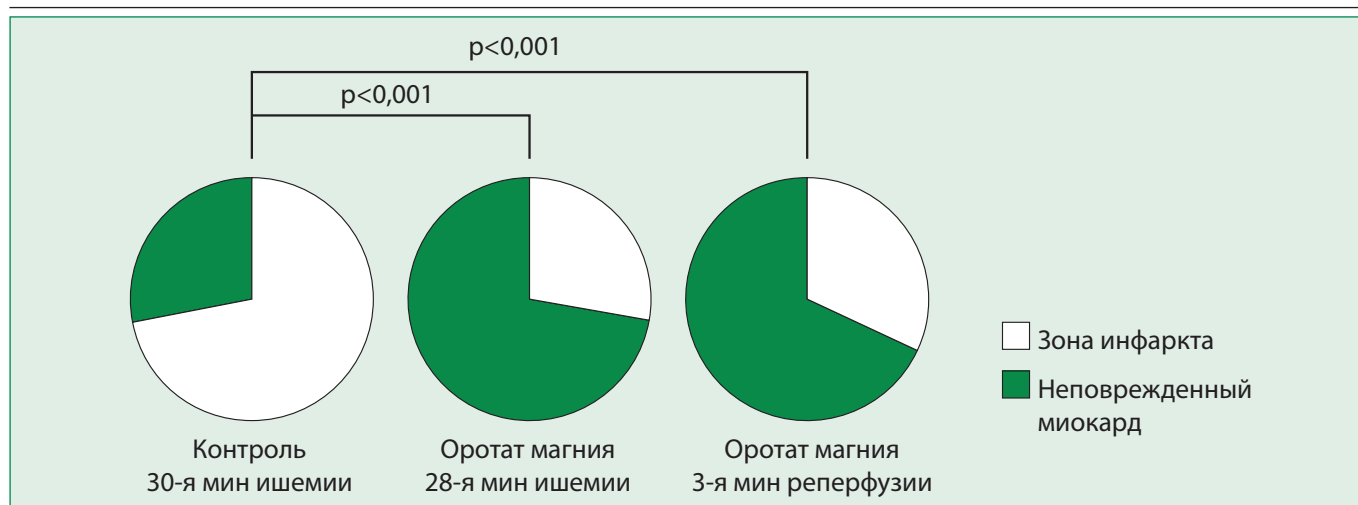


Рисунок 1. Оценка размера инфаркта на изолированных сердцах крыс в условиях глобальной ишемии на фоне введения оротата магния [адаптировано из 26]

ального давления и улучшения функционирования вегетативной нервной системы [22].

Результаты хемоинформационного анализа молекулы оротата магния подтвердили, что оротовая кислота оказывает выраженное кардиопротекторное действие [23]. Оротат благоприятно влияет на клиническое течение инфаркта миокарда и проявления сердечной недостаточности, оказывает антиаритмическое, сосудорасширяющее воздействие. Оротовая кислота участвует в метаболизме триглицеридов, фосфолипидов, β -окислении, синтезе нуклеотидов, способствует улучшению липидного профиля [23,24].

По данным систематического анализа метаболических эффектов оротата его воздействие на уровни уридинмонофосфата является основным метаболическим эффектом. Уридинмонофосфат оказывает выраженное кардиопротективное воздействие, особенно в период острой ишемии. Прием оротовой кислоты увеличивает концентрацию уридинфосфатов плазмы и приводит к уменьшению глобальной ишемии при инфаркте (рис. 1) [25,26].

Показана эффективность оротата магния при состояниях, сопровождающихся дефицитом магния у больных, подвергшихся коронарной хирургии, с тяжелой сердечной недостаточностью.

Использование оротата магния увеличивает продолжительность физических нагрузок, улучшает параметры качества жизни и психоэмоционального статуса у больных с ИБС, что связывают с коронарной вазодилатацией и повышением энергетического метаболизма кардиомиоцитов [25,27].

Из литературных данных известна роль дефицита магния в формировании недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Поражения сердечно-сосудистой системы при ДСТ весьма разнообразны: пролапс створок клапанов сердца, наличие

дополнительных хорд в полостях сердца, склонность к формированию высоких цифр АД, венозной недостаточности – варикозная болезнь, нарушения гемостаза.

Исследование, включавшее 144 пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана (ПМК), показало, что использование оротата магния приводило к снижению максимального систолического и диастолического АД, а также среднего диастолического АД, снижению числа эпизодов тахикардии [28].

В случае идиопатического ПМК положительный эффект обеспечивается не только через вазодилатацию и улучшение энергетического метаболизма, но также за счет структурных изменений соединительной ткани.

Применение оротата магния у пациентов с недифференцированной ДСТ с ПМК сопровождается изменениями архитектоники рыхлой волокнистой соединительной ткани, проявляющимися в упорядоченности взаиморасположения волокон коллагена, увеличении содержания аморфного вещества, участвующего в метаболических процессах миокарда, улучшении ее диффузионной способности, что сопровождается улучшением ее эластичности и растяжимости. В результате у пациентов с ПМК выявилось улучшение параметров внутрисердечной гемодинамики и диастолической функции левого желудочка [29].

Проведенный сравнительный анализ действия оротата магния, магния и В6, сульфата магния на морфофункциональные характеристики фибробластов (Фб) клеточной культуры фибробластов линии McCoys с помощью методов сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии показал стимуляцию ионами магния пролиферативных свойств Фб и выявил существенное влияние оротата магния на биосинтетические процессы в клетках, включая синтез аморфного и волокнистого компонентов (протоколлагена и эласти-

на) экстрацеллюлярного матрикса, что в клинических условиях увеличивает диффузионные способности интерстиция органов [30].

Влияние магния на сердечно-сосудистую систему женщин

Согласно результатам исследования Nurses' Health Study в 1980 г. с участием 86323 здоровых на момент включения в исследование женщин дефицит магния был ассоциирован с повышенным риском внезапной сердечной смерти (ВСС). Относительный риск ВСС у женщин с высоким потреблением магния по сравнению с женщинами, потребляющими недостаточное количество магния, был снижен на 37% [31].

У включенных в исследование женщин регулярно, с интервалом в несколько лет оценивались потребление магния, а также факторы риска ИБС. За период наблюдения было зафиксировано 3614 случаев ИБС у женщин, в том числе 1103 фатальных. Выяснилось, что потребление магния обратно ассоциировано с риском развития фатальной ИБС, что связывают с позитивным влиянием магния на уровень АД [32].

Подобный же вывод был сделан в результате исследований ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) на основании наблюдения 14000 мужчин и женщин в возрасте от 45 лет на протяжении 12 лет с учетом возможных факторов риска. Результаты исследования показали, что гипوماгнемия является предиктором внезапной смерти, сопровождает развитие ИБС. Было установлено, что лица с высоким уровнем магния в сыворотке имели самый низкий риск внезапной смерти [33,34].

Результаты исследования, опубликованного в 2014 г. и выполненного в рамках Framingham Heart Study, показали обратную взаимосвязь между уровнем потребляемого магния и кальцификацией коронарных артерий и абдоминальной аорты, более выраженную у женщин. Потребление магния у обследованных 2695 лиц (средний возраст 53 ± 11 лет, без ССЗ) оценивалось с помощью специальных опросников по питанию. Состояние коронарных артерий и абдоминальной аорты изучали по данным мультиспиральной компьютерной томографии. У лиц с наибольшим потреблением магния по сравнению с лицами с наименьшим его потреблением вероятность наличия кальцификации коронарных артерий оказалась ниже на 58%, а кальцификации абдоминальной аорты – на 34% [35].

Исследование, проведенное на основе базы данных ИМБД ЮНЕСКО (база данных Института микроэлементов), позволило исследовать влияние дефицита магния на риск развития различных заболеваний группы россиянок репродуктивного возраста ($n=689$; 20-45 лет). Оно показало, что риск развития ССЗ возрастает уже при снижении уровней магния в плазме крови ме-

нее 0,80 ммоль/л. При уровнях магния в плазме менее 0,70 ммоль/л риск развития рассматриваемых ССЗ достоверно возрастает в 2-5 раз, что указывает на необходимость использования порогового уровня не менее 0,80 ммоль/л для ранней диагностики гипوماгнемии. У 95% пациенток с пролапсом митрального клапана было установлено обязательное сочетание нарушений сна, миопии, клинической симптоматики дефицита магния и пониженных уровней магния в крови. При этом у 83% пациенток с пролапсом митрального клапана также была отмечена острая реакция на стресс. Результаты проведенного анализа указали на выраженную взаимосвязь между уровнями магния в крови (плазме, эритроцитах) и повышением риска соматических заболеваний у женщин репродуктивного возраста [36].

Влияние препаратов магния на репродуктивную функцию женщин

Во время беременности потребность в магнии у женщин увеличивается в 2-3 раза вследствие увеличения массы матки, молочных желез, общей массы крови из-за роста количества эритроцитов и изменения гормонального статуса женщин. Специфические магниевые белки участвуют в поддержании функции мышечной ткани (в том числе миокардиоцитов), сохранении структуры соединительной ткани, энергетическом метаболизме, внутриклеточном транспорте, цикле деления клетки и репарации ДНК, что существенно важно для поддержания физиологического течения беременности.

Установлена взаимосвязь между сниженными уровнями магния в крови и риском соматических заболеваний, таких как ПМК, варикозное расширение вен нижних конечностей, неуточненная пароксизмальная тахикардия, существенно осложняющая течение и исходы беременности в группе женщин репродуктивного возраста.

Мета-анализ 6-ти рандомизированных клинических исследований по использованию препарата магния оротата (Магнерот) в акушерско-гинекологической практике показал, что прием органических солей магния приводит к значительному снижению риска преждевременных родов, низкого веса при рождении (менее 2500 г) и госпитализации женщины, нормализации артериального давления со снижением тахикардии. Установлены достоверные ассоциации между приемом магния оротата и снижением риска повышенного тонуса матки, ощущения слабости, головной боли.

Доказано, что пероральный прием магния оротата эффективен для предотвращения повышенного АД во время беременности [37].

В акушерско-гинекологической практике магниевые препараты традиционно используются для снижения по-

вышенного тонуса матки и профилактики преждевременных родов – магний понижает тонус мышечной ткани за счет антагонизма с кальцием, обеспечивающим сокращение мышц [38].

Препараты магния нашли свое широкое применение в терапии различной гинекологической патологии: предменструального синдрома с преобладанием психоэмоционального напряжения, воспалительных заболеваний половых органов [39–41].

Дефицит магния в организме приводит к ускоренному старению фибробластов, замедлению синтеза коллагеновых и эластиновых волокон и ухудшению механических характеристик ткани [42,43]. Включение магния оротата в комплекс лечебных мероприятий патогенетически показан пациенткам с пролапсами гини- талий, особенно в профилактике рецидивов после оперативного вмешательства [36,44,45].

Возникающие вследствие дефицита магния нарушения механической структуры соединительной ткани приводят и к деформации соединительнотканной основы сосудистой стенки. Не исключена взаимосвязь между низкими уровнями магния в крови и существенным повышением риска варикозного расширения вен и гипотонии. Наиболее информативными предикторами варикозного расширения вен являлись наличие у женщин крайне низких уровней магния в плазме крови ($<0,6$ ммоль/л), подтвержденная симптоматика дефицита магния, включая судороги [46].

Клинические исследования применения магния оротата у женщин в постменопаузе показывают, что об-

мен половых гормонов, в частности, эстрогенов, тесно связан с магнием, климактерический синдром сопровождается состоянием гипомagneмией. В результате был сделан вывод, что женщинам в постменопаузе с кардиалгиями при отсутствии показания для заместительной гормональной терапии (или наличии противопоказаний) в качестве патогенетической терапии может рассматриваться магния оротат [47].

Заключение

Накопленные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные дают основание считать применение магния оротата, в состав которого, кроме магния, входит оротовая кислота, способствующая проникновению его внутрь клетки и обладающая собственным кардиопротективным действием, эффективным в профилактике и лечении женщин с кардиологической патологией, в лечении гинекологических заболеваний, у беременных с артериальной гипертензией и ДСТ, способствуя более благоприятному течению беременности и успешному родоразрешению.

Магния оротат возможно включать в комплекс лечебных мероприятий у пациенток с синдромом поликистозных яичников, воспалительными заболеваниями, предменструальным и климактерическим синдромами, а также беременных с АГ и ДСТ.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Gromova O.A., Torshin I.Y., Sardarian I.S. et al. Prospects for the use of drugs based on orotate magnesium in patients with cardiovascular disease. *Effective Pharmacotherapy* 2013; 33: 53–62. In Russian (Громова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Перспективы применения препаратов на основе оротата магния у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Эффективная Фармакотерапия* 2013; 33:53–62).
- Gromova O.A., Serov V.N., Torshin I.Y. Magnesium in obstetrics and gynecology: the history and use of modern views. *Trudnyy Patsient* 2008; 8:10–15. In Russian (Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды. *Трудный Пациент* 2008; 8:10–15).
- Torshin I., Gromova O. *Magnesium: fundamental studies and clinical practice*. NY: Nova Biomedical Publishers; 2011.
- Gromova O.A., Torshin I.Y., Rudakov K.V. et al. Systematic analysis magnizavisimyh mitochondrial proteins. *Kardiologiya* 2014; 9: 86–92. In Russian (Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В. и соав. Систематический анализ магниезависимых митохондриальных белков. *Кардиология* 2014; 9:86–92).
- Barbagallo M., Dominguez L.J. Magnesium and aging. *Curr Pharm Des* 2010; 16:832–9.
- Mirica S.N., Duicu O.M., Trancota S.L. et al. Magnesium orotate elicits acute cardioprotection at reperfusion in isolated and in vivo rat hearts. *Can J Physiol Pharmacol* 2013; 91:108–15.
- La Piana G., Gorgoglione V., Laraspata D. et al. Effect of magnesium ions on the activity of the cytosolic NADH/cytochrome c electron transport system. *FEBS J* 2008; 275:6168–79.
- Gromova O.A., Kalacheva A.P., Torshin I.Y. et al. On diagnosis of magnesium deficiency. Part 1. *Arkhiv vnutrenney meditsiny* 2014; 2(16): 5–10. In Russian (Громова О.А., Калачева А.П., Торшин И.Ю. и др. Диагностика дефицита магния. Часть 1. Архив внутренней медицины 2014; 2(16):5–10).
- Richard A., Reinhart, Steven K., Broste et al. Relation between Magnesium and Potassium Concentrations in Myocardium, Skeletal Muscle and Mononuclear Blood Cells. *Clinical chemistry* 1992; 38(12):2444–8.
- Shilov A.M. The role of magnesium deficiency in the cardiovascular continuum. *Lechebnoe Delo* 2013; 4: 73–82. In Russian (Шилов А.М. Роль дефицита магния в сердечнососудистом континууме. *Лечебное Дело* 2013; 4:73–82).
- Kabadi S.M., Lee B.K., Liu L. Joint effects of obesity and vitamin D insufficiency on insulin resistance and type 2 diabetes: results from the NHANES 2001–2006. *Diabetes Care* 2012; 35, 10: 2048–54.
- Kunkel H.O., Pearson P.B., Schweigert B.S. Y. The photoelectric determination of magnesium in body fluids. *Lab Clin Med* 1947; 32, 8: 1027–33.
- Gromova O.A., Kalachev A.G., Grishin I.Y. et al. Lack of magnesium - a significant risk factor comorbid conditions: results of a large-scale screening of magnesium status in the regions of Russia. *Far-mateka* 2013; 6: 114–29. In Russian (Громова О.А., Калачев А.Г., Трошин И.Ю. и соав. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевго статуса в регионах России. *Фарматека* 2013; 6:114–29).
- Gorodetsky V.V., Taliban O.B. Formulations magnesium in medical practice. *Small Encyclopedia of mag-nesium*. Moscow: Medpraktika; 2006. In Russian (Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. *Малая энциклопедия магния*. Москва: Медпрактика; 2006).
- Dadak K. Defisit magniya v akusherstve i ginekologii. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya* 2013; 2: 6–14. In Russian (Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция* 2013; 2: 6–14).
- Yarosh A.K. Magnesium and orotic acid - two of the most important components for regulating the functions of the nervous and muscular systems. *Mezhdunarodnyy Endokrinologicheskij Zhurnal* 2010; 8 (32): 64–78. In Russian (Ярош А.К. Магний и оротовая кислота – два из наиболее важных компонентов для регуляции функций нервной и мышечной систем организма. *Международный Эндокринологический Журнал* 2010; 8 (32): 64–78).
- Cirino G., Fiorucci S., Sessa W.C. Endothelial nitric oxide synthase; The Cinderella of inflammation? *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24: P.91–95.
- Spasov A.A., Iezhitsa J.H., Kharitonov M.V. et al. Effect of magnesium salts NPA concentrations of endothelial NO & synthase in a nutritional deficiency magic. *Vestnik Orenburgskogo Gosudarstvennogo Universiteta* 2011; 15 (134): 156–7. In Russian (Спасов А.А., Иезица И. Н., Харитонов М. В. И соав. Влияние солей магния на концентрацию эндотелиальной NO&синтазы в условиях алиментарного дефицита магния. *Вестник Оренбургского Государственного Университета* 2011; 15 (134):156–7).
- Smirnov A.V., Snigur G.L., Schmidt M.V. et al. Structural changes in some of the rats in the modeling of nutritional magnesium deficiency. *Voprosy Biologicheskoy, Meditsinskoy i Farmatsevticheskoy Khimii* 2012; 6: 44–50. In Russian (Смирнов А.В., Снигур Г.Л., Шмидт М.В. и соав. Структурные изменения некоторых органов крыс при моделировании алиментарного дефицита магния. *Вопросы Биологической, Медицинской и Фармацевтической Химии* 2012; 6:44–50).

20. Shechter M. Magnesium and cardiovascular system. *Magnes Res* 2010; 23(2):60-72.
21. Sapna S., Ranjith S.K., Shivakumar K. Cardiac fibrogenesis in magnesium deficiency: a role for circulating angiotensin II and aldosterone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291(1):H436-40.
22. Torshin I.Y., Gromova O.A., Kocheva A.G. et al. A meta-analysis of clinical studies on the effects of magnesium orotate on the cardiovascular system. *Terapevticheskiy Arkhiv* 2015; 87, 6: 88-97. In Russian (Торшин И.Ю., Громова О.А., Калачева А.Г. и др. Мета-анализ клинических исследований воздействия оротата магния на сердечно-сосудистую систему. *Терапевтический Архив* 2015; 87 (6):88-97).
23. Torshin I.Y., Gromova O.A., Fedotov L.E. et al. Hemoinformation orotic acid molecule analysis indicates inflammatory, neuroprotective and cardioprotective properties of the ligand of magnesium. *Farmateka* 2013; 13: 95-104. In Russian (Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э. и др. Хемиоинформационный анализ молекулы оротовой кислоты указывает на противовоспалительные, нейропротекторные и кардиопротекторные свойства лиганда магния. *Фарматека* 2013; 13:95-104).
24. Kamel SK, Harvey E, Douek K, Parmar MS, Halperin ML. Studies on the pathogenesis of hypokalemia in Gitelman's syndrome: Role of bicarbonaturia and hypomagnesemia. *Am J Nephrol* 1998;18:42-9.
25. Gromova O.A., Torshin I.Y., Kovalev A.G., Gromov A.N. Clinical and epidemiological studies of coronary heart disease: the role of magnesium deficiency. *Farmateka* 2014; 18: 48-59. In Russian (Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Громов А.Н. Клинико-эпидемиологические исследования ишемической болезни сердца: роль недостаточности магния. *Фарматека* 2014; 18:48-59).
26. Mirica S.N., Duicu O.M., Trancota S.L., et al. Magnesium orotate elicits acute cardioprotection at reperfusion in isolated and in vivo rat hearts. *Can J Physiol Pharmacol* 2013; 91(2):108-15.
27. Gromov O.A., Torshin I.Y., Yudin N.V. Magnesium deficiency and dysregulation of vascular tone. *Kardiologiya* 2014; 7: 98-105. In Russian (Громова О.А., Торшин И.Ю., Юдина Н.В. Дефицит магния и нарушения регуляции тонуса сосудов. *Кардиология* 2014; 7:98-105).
28. Gromova OA, Torshin IY, Sardarian IS and Soave. Prospects for the use of drugs based on orotate magnesium in patients with cardiovascular disease. The effective pharmacotherapy. *Kardiologiya i Angiologiya* 2013; 2 (33): 52-63. In Russian (Громова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и соав. Перспективы применения препаратов на основе оротата магния у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эффективная фармакотерапия. *Кардиология и Ангиология* 2013; 2 (33):52-63).
29. Avtandilov AG, Dzeranova KM, Borova TG, Didenko LV Effect of magnesium orotate to the connective tissue framework and inotropic function of the heart in patients with mitral valve prolapse. Clinical and morphological study. *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9(4): 390-7. In Russian (Автандилов А.Г., Дзеранова К.М., Боровая Т.Г., Диденко Л.В. Влияние оротата магния на соединительнотканый каркас и инотропную функцию сердца у пациентов с пролапсом митрального клапана. Клинико-морфологическое исследование. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2013; 9(4):390-7).
30. Didenko L.V., Borova T.G., Coast E.A. et al. Morphofunctional characteristic of fibroblast cell culture McCoy when cultured with drugs magnesium. *Ration Pharmacother Cardiol* 2015; 11 (2): 170-6. In Russian (Диденко Л.В., Боровая Т.Г., Кост Е.А. и др. Морфофункциональная характеристика фибробластов клеточной культуры McCoy при культивировании с препаратами магния. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11(2):170-6).
31. Chiuv SE, Korngold EC, Januzzi JL et al. Plasma and dietary magnesium and risk of sudden cardiac death in women. *Am J Clin Nutr* 2011;93(2):253-60.
32. Chiuv SE, Curhan GC, Taylor EN et al. Dietary and Plasma Magnesium and Risk of Coronary Heart Disease Among Women. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(2):2-20.
33. 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;136:480-90.
34. Maier J.A. Low magnesium and atherosclerosis: an evidence-based. *Molecular Aspects of Medicine* 2003; 24: 3-9.
35. Hruby A., O'Donnell C.J., Jacques P.F. et al. Magnesium intake is inversely associated with coronary artery calcification: the Framingham Heart Study. *JACC Cardiovasc Imag* 2014;7:59-69.
36. Gromova O.A., Limanova O.A., Gogoleva I.V. et al. Analysis of the relationship between magnesium and security risk of somatic diseases in the Russian women 18-45 years of data mining techniques. The effective pharmacotherapy. *Akusherstvo i Ginekologiya* 2014; 2:10-23. In Russian (Громова О.А., Лиманова О.А., Гоголева И.В. и соав. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18-45 лет методами интеллектуального анализа данных. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология* 2014; 2:10-23).
37. Bullarbo M., Ödman N., Nestler A. et al. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288:1269-74.
38. Adamyan L.V., Gromova O.A., Torshin I.Y. et al. A meta-analysis of clinical studies on the use of magnesium orotate in obstetrics and gynecology. *Akusherstvo i Ginekologiya* 2015; 6:88-97. In Russian (Адамян Л.В., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Мета-анализ клинических исследований по использованию оротата магния в акушерстве и гинекологии. *Акушерство и гинекология* 2015; 6: 88-97).
39. Budanov P.V. Treatment of premenstrual syndrome: modern ideas and perspectives. *Trudnyyatsient* 2012; 10:18-22. 35. In Russian (Буданов П.В. Лечение предменструального синдрома: современные представления и перспективы. *Трудный Пациент* 2012; 10:18-22).
40. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. *Magnes Res* 2005; 18 (4): 275-84.
41. King D. E. Inflammation and elevation of C-reactive protein: does magnesium play a key role? *Magnes Res* 2009; 22 (2):57-9.
42. Bussiere F. I., Mazur A., Fauquert J. L. et al. High magnesium concentration in vitro decreases human leukocyte activation. *Magnes Res* 2002; 15: 43-8.
43. Mittendorf R., Dammann O., Lee K. S. Brain lesions in newborns exposed to high-dose magnesium sulfate during preterm labor. *J Perinatol* 2006; 26 (1): 57-63.
44. Hashukoeva A.Z., Khlynova S.A., Hashukoeva Z.Z., Karelin L.A. The role of magnesium in a woman's life. *Lechashchiy Vrach* 2015; 3: 54-8. In Russian (Хашукоева А.З., Хлынова С.А., Хашукоева З.З., Карелина Л.А. Роль магния в жизни женщины. *Лечащий Врач* 2015; 3:54-8).
45. Kerimkulova N.V., Nikiforova N.V., Vladimirov I.S. et al. The effect of undifferentiated connective tissue dysplasia in the outcomes of pregnancy and childbirth. Comprehensive survey of pregnant women with connective tissue dysplasia using data mining techniques. *Zemskiy Vrach* 2013; 2:34-8. In Russian (Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Владимиров И.С. и соав. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных. *Земский Врач* 2013; 2:34-8).
46. Torshin I.Y., Gromova O.A. Connective tissue dysplasia, cell biology and molecular mechanisms of action of magnesium. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2008; 16(4):230-8. (Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. *Русский Медицинский Журнал* 2008; 16(4):230-8).
47. Kirichenko A.A., Novichkova Y.N., Ryazantsev A.A. et al. Impact of drug therapy on magneron cardialgia in postmenopausal women. *Lechashchiy Vrach* 2005; 5:76-7. In Russian (Кириченко А.А., Новичкова Ю.Н., Рязанцев А.А. и соав. Влияние терапии препаратом магнерот на кардиалгии у женщин в постменопаузе. *Лечащий Врач* 2005; 5:6-77).

Поступила: 14.12.2015

Принята в печать: 17.12.2015