

Г.А. Каркашадзе<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, А.М. Мамедьяров<sup>1</sup>, Т.А. Константириди<sup>1</sup>, Н.С. Сергиенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## Дефицит магния в детской неврологии: что нужно знать педиатру?

### Контактная информация:

Каркашадзе Георгий Арчилович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением когнитивной педиатрии НИИППиВЛ НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: karkashadze@nczd.ru

Статья поступила: 15.09.2014 г., принята к печати: 27.10.2014 г.

*Недостаточность микронутриентов в пищевом рационе современных детей играет возрастающую роль в формировании хронической неврологической и соматической патологии. В развитии заболеваний нервной системы у детей особое значение имеет дефицит магния, который вызывает многообразную неврологическую симптоматику. Диагностика неврологических проявлений, связанных с недостатком микроэлемента, требует понимания основных механизмов их развития, а также особенностей лабораторной диагностики. В лечении последствий магниевой дефицита особая роль принадлежит восполнению запаса микроэлемента (медикаментозному, алиментарному) в сочетании с традиционными методами лечения неврологических расстройств.*

**Ключевые слова:** дети, магний, дефицит, нервная система, лечение, диагностика.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (5): 17–25)

### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ

Поддержание необходимого уровня нутриентов в рационе питания является одним из ведущих направлений профилактики хронических заболеваний у детского населения Российской Федерации [1]. Как известно, рациональное питание детей — один из основных факторов, определяющих сохранение их здоровья и высокие адаптивные возможности. Между тем, по данным различных исследований, лишь у небольшой части детского населения Российской Федерации питание можно считать оптимальным и сбалансированным [2–4]. К числу самых значимых микронутриентов в отношении возможного дефицита их поступления с пищей относится магний. Недостаточность магния в организме обуславливает большое число расстройств. Широкая распространенность и полисистемность клинической реализации дефицита магния у детей предопределяет

особую диагностическую актуальность для педиатрического звена здравоохранения. Одно из ведущих мест в структуре признаков магниевой дефицита занимают неврологические проявления.

Сведения о распространенности дефицита магния разнятся в зависимости от критериев диагностики, методологии лабораторно-инструментального исследования, определения популяционных групп и, по разным данным, варьируют в пределах 14–60% [5, 6]. В российском многоцентровом исследовании, организованном на базе многопрофильных больниц, установлено, что из 2000 пациентов в возрасте старше 13 лет гипомagneмией (менее 0,8 ммоль/л в плазме крови) страдали 48% обследованных [7]. Проведенный специально для данного обзора анализ собственных результатов продемонстрировал наличие гипомagneмии (< 0,8 ммоль/л) у 42,5% из 4300 пациентов Научного

Г.А. Karkashadze<sup>1</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, A.M. Mamedyarov<sup>1</sup>, T.A. Konstantinidi<sup>1</sup>, N.S. Sergiyenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Magnesium Deficiency in Child Neurology: What Should a Paediatrician Know?

*Deficiency of micronutrients in a diet of the modern children increases risk of the formation of chronic neurologic and somatic pathology. Magnesium deficiency, which initiates a various neurologic symptomatology, has a particular importance in the progress of nervous system diseases at children. Diagnosis of neurologic manifestations of a micronutrient deficiency requires comprehension of the main mechanisms of their development, and also peculiarities of laboratory diagnostics. In treatment of consequences of a magnesium deficiency the special role belongs to the micronutrient stock replacement (medication, alimentary) combined with traditional methods of treatment of neurologic disorders.*

**Key words:** children, magnesium, deficiency, nervous system, treatment, diagnosis.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (5): 17–25)

центра здоровья детей. Несмотря на схожесть этих данных, судить об истинной распространенности дефицита магния следует осторожно. Во-первых, может различаться методология лабораторно-инструментального исследования. Во-вторых, понятие «дефицит магния в организме» не тождественно понятию «гипомагниемия». Нормальная концентрация магния в сыворотке крови не исключает общего дефицита магния, впрочем как и низкая концентрация в крови необязательно свидетельствует об общем его дефиците. Так, при общем дефиците магний может высвобождаться из костей, предотвращая снижение его сывороточной концентрации. В-третьих, указанные результаты получены хоть и на обширных, но все же выборках из контингентов стационаров, и было бы некорректно экстраполировать их на всю популяцию детей.

Основной причиной дефицита магния является его недостаточность в пищевом рационе детей и подростков. Причем речь идет как о первичной недостаточности магния в пище, так и о вторичной его недостаточности вследствие избытка кальция, натриевых солей, белка или жира, свинца и других элементов, которые снижают поступление магния в организм из-за образования невсасывающихся комплексов магния. Как известно, магний является важнейшим микроэлементом, обеспечивающим физиологические процессы в нервной системе. Он поддерживает в ней баланс процессов возбуждения-торможения. О.А. Громова выделяет три основных механизма нейрорегулирующего действия магния [5]. Во-первых, магний необходим для стабилизации активности возбуждающих (глутаматных) рецепторов. Во-вторых, он является эссенциальным кофактором аденилатциклазы, участвующих в передаче сигнала от дофаминовых, серотониновых и адреналиновых рецепторов к управляющим внутриклеточным каскадам. В-третьих, магний также является кофактором фермента катехол-О-метилтрансферазы, инактивирующей избыток моноаминовых нейротрансмиттеров. Ввиду вышесказанного, дефицит магния запускает каскад патологических реакций и выливается в разнообразные неврологические нарушения у детей [8]. Высокая распространенность магниевого дефицита может определять значительную частоту неврологических проявлений, регистрируемых педиатрами и детскими неврологами, в т.ч. на амбулаторном уровне. Однако на практике мы не так часто сталкиваемся с медикаментозной коррекцией магниевого дефицита, что в первую очередь наводит на мысль о несовершенстве диагностического процесса.

За последнее десятилетие в ведущих научных периодических изданиях было опубликовано около двух десятков статей по вопросу дефицита магния, среди которых имеются как обзоры, так и результаты исследований. Вместе с тем трудности диагностики дефицита магния и возникающих на этом фоне неврологических нарушений, по-видимому, обусловлены не столько недостатком информации, сколько ее структурой. В частности, в условиях нестандартизированной лабораторной диагностики особое значение приобретает клиническая форма определения дефицита магния, а этот процесс у педиатра и невролога не алгоритмизирован: врачи знакомы с описательной информацией о вкладе дефицита магния в ту или иную патологию, но не обладают инструментом вычленения специфической гипомагниевой симптоматики у конкретного пациента. К примеру, гипомагниемия может провоцировать развитие синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) [9], но вносит ли она

этот вклад у конкретного пациента, ведь известно, что к СДВГ приводит множество других этиопатогенетических факторов?

Нашей целью было структурирование информации о неврологических проявлениях дефицита магния у детей для формирования у специалистов алгоритмизированного подхода к клинической диагностике этих состояний. В связи с этим следует обратить внимание на следующие ключевые положения.

- Дефицит магния, исходя из механизмов его действия, вызывает неспецифические симптомы возбуждения и стресса, которые могут проявляться в различных нозологических состояниях.
- Для большинства нозологий дефицит магния является далеко не единственным и не обязательным этиопатогенетическим фактором. Соответственно, в представлении клинициста данные о дефиците магния должны ассоциировать не только с конкретными нозологиями (например, с часто упоминаемым СДВГ), но и с его поиском во всем широком спектре патологических состояний, где имеются симптомы возбуждения и стресса (включая нарушения поведения и сна, головные боли, судороги, спазмы и множество других патологических явлений).
- Диагностический поиск должен происходить по определенному алгоритму.

### **РОЛЬ МАГНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ**

Системное понимание клинических проявлений дефицита магния должно базироваться на представлениях об основных механизмах его воздействия на нейрофизиологические процессы. Экспериментальными исследованиями подтверждено, что ионы магния оказывают следующее воздействие [10]:

- регулируют энергетические и пластические процессы в нервной ткани (утилизация глюкозы, гидролиз аденозинтрифосфорной кислоты, синтез гликопротеидов и т.д.) на уровне митохондрий, мембраны нейрона, миелиногенеза;
- влияют на процессы стабилизации и защиты возбуждающих глутаматных (NMDA) рецепторов на постсинаптической мембране нейронов;
- участвуют в синтезе нейропептидов и нейромедиаторов, а также регулируют их действие;
- стабилизируют аппарат нейрофиламентов и цитоскелета нейронов;
- способствуют детоксикации и секвестрации нейротоксичных металлов из организма.

Эти механизмы действия ионов магния по отдельности и в совокупности обуславливают их функциональные эффекты, а нарушение магниезависимых функций при дефиците микроэлемента приводит к патологическим синдромам и симптомам.

#### **Возбудимость нейронов и функциональных систем.**

Наиважнейшей является роль магния в регуляции возбуждения нейронов и нейрональных систем. В многочисленных экспериментах и клинических исследованиях установлено, что именно магний является ведущим микронутриентом регуляции возбуждения в нервной системе. В основном это происходит за счет стабилизации возбуждающих NMDA-рецепторов, а также регуляции мембранного потенциала и энергетических процессов в нейронах и глии. Вследствие этого недостаточность магния реализуется в виде симптомов и синдромов повышенной возбудимости. К ним следует отнести судороги, повышение сухожильных рефлексов, положительный

симптом Хвостека, тремор, нистагм, атаксию, эмоционально-поведенческие реакции по возбудимому типу (раздражительность, возбуждение, неконтролируемая гиперактивность, импульсивность, аффекты). Частично повышенной возбудимостью при дефиците магния обусловлена симптоматика вегетативного круга.

**Стрессоустойчивость.** Магний регулирует выработку катехоламинов, кроме того, он ограничивает возбудимость NMDA-рецепторов гиппокампа. Соответственно, дефицит магния снижает стрессоустойчивость организма [11–13]. В частности, обусловленный дефицитом магния избыток катехоламинов потенцирует вазоконстрикторную реактивность, что приводит к повышению артериального давления [14]. Причем, как отмечает О.А. Громова, стресс и дефицит магния взаимосвязаны [13]. Выброс адреналина и норадреналина при стрессе усиливает выведение магния из клеток, повышая одновременно его концентрацию в моче. Таким образом, образуется «порочный круг» дефицита магния, который стабильно поддерживает низкую стрессоустойчивость. На практике низкая стрессоустойчивость у детей реализуется в различного рода нарушениях поведения, вегетативных и психосоматических расстройствах, артериальной гипертензии, частых острых респираторных заболеваниях [15, 16]. Проявления стресса в виде агрессивности и гневливости также могут быть обусловлены дефицитом магния [16].

**Тревожность.** Возможно, высоким сродством структур гиппокампа и поясной извилины к NMDA-опосредованной активности, регулируемой магнием, но в гораздо большей степени влиянием магния на синтез катехоламинов, ацетилхолина, других нейромедиаторов, эндорфинов и нейропептидов, могут быть обусловлены позитивные эффекты магния на эмоциональный настрой и уровень тревожности. Соответственно, дефицит магния может вести к повышенной тревожности, депрессивному кругу расстройств. Так, добавление препаратов магния к стандартной схеме лечения острой стадии черепно-мозговой травмы с эмоционально-волевыми нарушениями (тревожность, пониженное настроение и др.) у взрослых пациентов позволило улучшить их эмоциональное состояние уже на 1–2-е сутки терапии [17]. В отечественном исследовании назначение взрослым пациентам с эпилепсиями, сопровождавшимися психоэмоциональной симптоматикой, препаратов магния способствовало достоверному снижению проявлений тревожности и депрессии, а также навязчивостей и параноидальных переживаний [18]. В работе А.М. Вейна и соавт., а также в других наблюдениях было показано, что применение препаратов магния значительно уменьшает выраженность вегетативных симптомов, в особенности гипервентиляционных расстройств, которые, как правило, являются следствием тревожно-невротических либо тревожно-депрессивных расстройств [19, 20]. Не исключено, что подобные эффекты магния на эмоциональную сферу не ограничены взрослым контингентом и могут затрагивать интересы подростков или детей школьного возраста.

**Общая мозговая активность.** Участие магния в поддержании энергетических и пластических процессов в нервной ткани обуславливает его вклад в процессы общей мозговой активности и нейродинамики. Так, С.Н. Иллариошкин конкретизирует, что антиастигмический эффект магния обусловлен доказанной способностью снижать содержание лактата и уровень потребления тканями кислорода и повышать эффективность утилизации глюкозы [21, 22]. По некоторым зарубежным данным, у взрослых пациентов с синдромом хронической усталости отмечается относительно низкий уровень магния

в эритроцитах, а медикаментозная коррекция дефицита магния способствует повышению работоспособности, улучшению эмоционального фона и нивелированию болевых синдромов [23].

**Нарушение сна.** В приведенном выше многоцентровом российском исследовании показано, что дефицит магния является фактором повышенного риска развития нарушений сна [7]. Магний увеличивает активность фермента серотонин-N-ацетилтрансферазы, участвующего в биосинтезе мелатонина, который, как известно, регулирует циркадный ритм сон–бодрствование. В проведенной американскими исследователями экспериментальной работе было показано снижение на 1/3 уровня мелатонина у животных с дефицитом магния по сравнению с обеспеченными микроэлементом животными [24]. Таким образом, обусловленный недостаточностью магния дефицит мелатонина может индуцировать нарушения сна, прежде всего сокращение ночного сна или бессонницу [13]. К нарушению сна ведут и возбуждающие эффекты дефицита магния. В нескольких исследованиях нормализация сна отмечалась в качестве положительного результата корректировки препаратами магния хронической усталости и стрессовых расстройств у взрослых [17, 23]. Однако сложно судить, являлись ли в этих исследованиях нарушения сна следствием дефицита магния или же следствием хронической усталости или стресса.

**Болевая рецепция.** Одним из нейропротективных эффектов магния является его антальгический эффект. Магний модулирует уровень монооксида азота. В случае же магниевого дефицита внутриклеточно происходит генерация опасного пероксинитрита, что может запускать болевой каскад реакций [25]. Возможно, поэтому прием магнийсодержащих препаратов в комплексе с другими превентивными средствами увеличивает у пациентов с мигренью число дней без головной боли [26]. Низкий уровень магния обнаружен у пациентов, страдающих головной болью, и рассматривается как одно из патогенетических звеньев нескольких типов головной боли, включая головную боль напряжения, кластерную и посттравматическую головную боль, а также мигрень. [27, 28]. Приводятся клинические случаи лечения головной боли напряжения с помощью препаратов магния [29]. Однако вопрос об участии дефицита магния в генезе головной боли напряжения не решен окончательно, поскольку головная боль напряжения у детей, как правило, является следствием церебрастении либо стрессов и напряженных эмоциональных реакций.

**Мозговое кровообращение.** Длительно существующий дефицит магния, особенно на фоне артериальной гипертензии, является фактором риска возникновения острых нарушений мозгового кровообращения [7, 30]. При этом в острую фазу ишемического инсульта мозга как у детей, так и у взрослых уровень магния в крови снижается на 30–40% нормы и ниже [30, 31].

**Когнитивные функции.** Стабилизация NMDA-рецепторов, регуляция нейромедиаторов, нейропротективные свойства магния, а также его активное участие в энергетических процессах поддерживают когнитивные функции, в первую очередь внимание и память [32, 33]. В нескольких исследованиях установлена корреляция между сниженным уровнем магния и трудностями концентрации внимания [9, 34, 35], а также указано на улучшение функции внимания при назначении препаратов магния пациентам с СДВГ [9]. Так, элементный анализ волос у детей с СДВГ позволил установить дефицит магния, который оказался самым выраженным среди дефицитов прочих элементов и наблюдался у 72% пациентов

[36]. Применение курсов терапии магнийсодержащими препаратами улучшало функцию внимания и уменьшало проявления гиперактивности [32, 34]. Курс лечения магнийсодержащим препаратом достоверно улучшил показатели поддерживаемого и распределенного внимания у подростков в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы [37]. В этом же исследовании у участников достоверно улучшались показатели слухоречевой, зрительной и кинестетической памяти. Экспериментальные данные зарубежных исследователей подтверждают положительное влияние магния на память [33, 38].

**Неврологические функции, при которых влияние магния сомнительно или не подтверждено.** Препараты магния уже длительное время используют в качестве дополнительного компонента терапии при аутизме [39]. Имеются отдельные исследования по распространенности дефицита магния среди детей с аутизмом. Например, в работе японских исследователей дефицит магния по его содержанию в волосах был выявлен у 18% детей с аутизмом, что позволило авторам обосновать свою гипотезу о роли магния в патогенезе расстройств аутистического спектра [40]. Однако пока отсутствуют очевидные данные о том, что магний специфически влияет именно на способность к общению и социальным контактам. Положительные эффекты лечения аутизма препаратами магния, вероятно, обусловлены купированием неспецифической для аутизма симптоматики возбудимого поведения и тревожности.

**Патологические неврологические состояния, влияющие на содержание магния в организме.** Как можно было отметить, существуют ситуации, в которых содержание магния в клетках и тканях снижается ввиду наличия отдельных неврологических состояний. В первую очередь, это касается стресса, когда выброс адреналина и норадреналина потенцирует выведение магния из клеток. Также уровень магния снижается в острый период инсультов и черепно-мозговых травм (по некоторым данным, гипомagneмия обнаруживается более чем у 1/2 пациентов в начальной стадии травматической болезни мозга [41]), препараты магния входят в схемы лечения этих острых состояний [31, 41, 42].

Специалистам амбулаторного звена следует учитывать, что восстановление потерь магния на фоне его

хронической алиментарной недостаточности происходит более 1 мес [5], и такие пациенты нуждаются в назначении магнийсодержащих препаратов и в отдаленные периоды после перенесенных острых состояний.

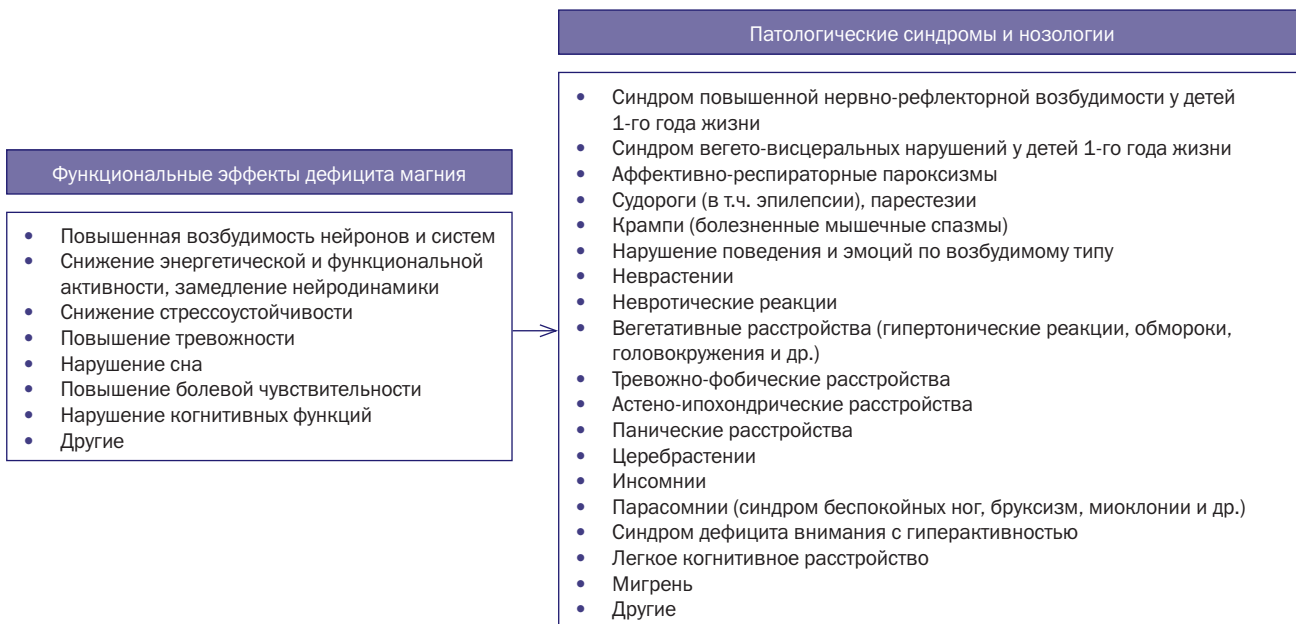
**Влияние магния на функционирование других органов и систем.** Необходимо помнить, что магний регулирует функционирование и других органов и систем. Прежде всего хронический дефицит магния чреват формированием соединительнотканной дисплазии [43], пролапса митрального клапана [43], развитием нарушений сердечного ритма (экстрасистолии, синусовой тахикардии, приобретенного вторичного синдрома удлинения интервала QT) [44], артериальной гипертензии [44]. Известно также, что для дефицита магния характерны болезненные мышечные спазмы [22], нарушение тонуса кишечника [44]. По некоторым данным, дефицит магния участвует в патогенезе ожирения и желчнокаменной болезни [5].

### ДИАГНОСТИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ У ДЕТЕЙ

Следует отметить, что перечисленные выше основные механизмы реализации эффектов дефицита магния определяют многообразие симптомов и синдромов, связанных с этим состоянием (рис. 1). Часть этих проявлений может оставаться в качестве отдельного синдромального состояния, часть — формировать нозологию, часть — входить в структуру нозологий совместно с симптомами и синдромами другого происхождения. В этом заключается первая диагностическая особенность неврологических проявлений магниевого дефицита: отсутствие единой специфичной для дефицита магния картины заболевания и разбросанность симптомов и синдромов по большому числу известных нозологий и синдромов.

Другая особенность заключается в том, что, как уже отмечалось выше, для подавляющего большинства перечисленных неврологических состояний дефицит магния не является единственным этиопатогенетическим фактором. К примеру, формированию СДВГ способствуют перенесенные анте- и перинатально гипоксические поражения, генетические детерминанты, интранатальные травмы, асфиксии, токсические поражения и другие факторы; панические атаки развиваются на неврозо-

Рис. 1. Механизмы развития неврологических проявлений дефицита магния





депрессивном фоне; те или иные поведенческие нарушения могут быть обусловлены социальными факторами (детско-родительскими отношениями и пр.). Подобная полиэтиологичность характерна почти для всех состояний, связанных с дефицитом магния (см. рис. 1). Отсюда вытекает главная диагностическая задача педиатра и невролога: недостаточно выявить симптоматику дефицита магния, необходимо также определить, имеются ли другие этиопатогенетические факторы у наблюдаемых патологических состояний. Все это будет определять дальнейшую тактику лечения.

Таким образом, диагностика дефицита магния у неврологических пациентов не должна ограничиваться лишь констатацией факта дефицита магния. Необходим и второй этап — установление/исключение других возможных патогенетических факторов патологического неврологического состояния.

### Лабораторная диагностика дефицита магния

В последние годы диапазон нормы содержания магния в сыворотке крови активно пересматривали: в настоящее время нормальными принято считать значения, лежащие в диапазоне 0,8–1 ммоль/л. Уровень магния в пределах 0,5–0,7 ммоль/л соответствует умеренному дефициту, ниже 0,5 ммоль/л — выраженному дефициту [9]. К сожалению, имеется большой разброс референсных значений магния по различным центрам и учреждениям страны, что затрудняет диагностику дефицита микронутриента.

Вместе с тем известно, что в сыворотке крови содержится менее 1% имеющегося в организме магния. В связи с этим концентрация магния в сыворотке крови не может полностью отражать выраженность возникших отклонений [5]. Тем более существуют механизмы поддержания гомеостаза крови, и при реальном дефиците магния может происходить его усиленное выведение из костей в кровь и поддержание содержания в крови на приемлемом уровне. Ввиду этого в научных исследованиях используют и другие показатели: содержание магния в эритроцитах, лимфоцитах и волосах, его экскреция с мочой. Однако эти методики не получили широкого внедрения в медицинскую практику.

Имеется и ряд методологических нюансов, которые влияют на достоверность лабораторной диагностики. В частности, концентрация магния в организме в течение суток может существенно меняться; ближе всего к среднесуточным значениям находится уровень магния в крови в интервале с 8 до 9 ч утра [45, 46]. На практике взятие крови далеко не всегда происходит в этом временном интервале.

Имеются ограничения и по срокам центрифугирования взятых образцов крови. Если это сделать позднее, чем через 30 мин после взятия крови, магний выходит в плазму из разрушающихся эритроцитов и тромбоцитов, что имитирует ложнонормальное и даже повышенное его содержание [45]. В обычных условиях такие сроки центрифугирования соблюдают не всегда.

Таким образом, учитывая все вышеперечисленное, повсеместно распространенная лабораторная диагностика уровня магния в сыворотке крови может неполностью отражать реальное его содержание в организме. В этих условиях особое значение приобретает клиническая диагностика симптомов дефицита магния.

### Диагностика клинических симптомов и синдромов дефицита магния

Для дефицита магния характерна низкая специфичность неврологических симптомов и синдромов. К общепризнанным, относительно специфичным именно для

магниевого дефицита проявлениям относят тетанию, болезненные мышечные спазмы и положительный симптом Хвостека.

**Тетания** характерна для детей в возрасте до 2 лет. Она характеризуется тем, что:

- тонические мышечные судороги распространяются преимущественно на сгибательную мускулатуру конечностей, а также мускулатуру лица, туловища;
- судороги чаще симметрично захватывают обе верхние конечности, хотя иногда проявляются лишь на одной стороне;
- рука обычно принимает т.н. положение руки акушера;
- реже судороги захватывают и ноги, при этом нога обычно вытянута, стопа искривляется внутрь, при судорогах аддукторов ноги тесно прижаты одна к другой.

Следует также помнить и о таком патологическом явлении дефицита магния, как ларингоспазм.

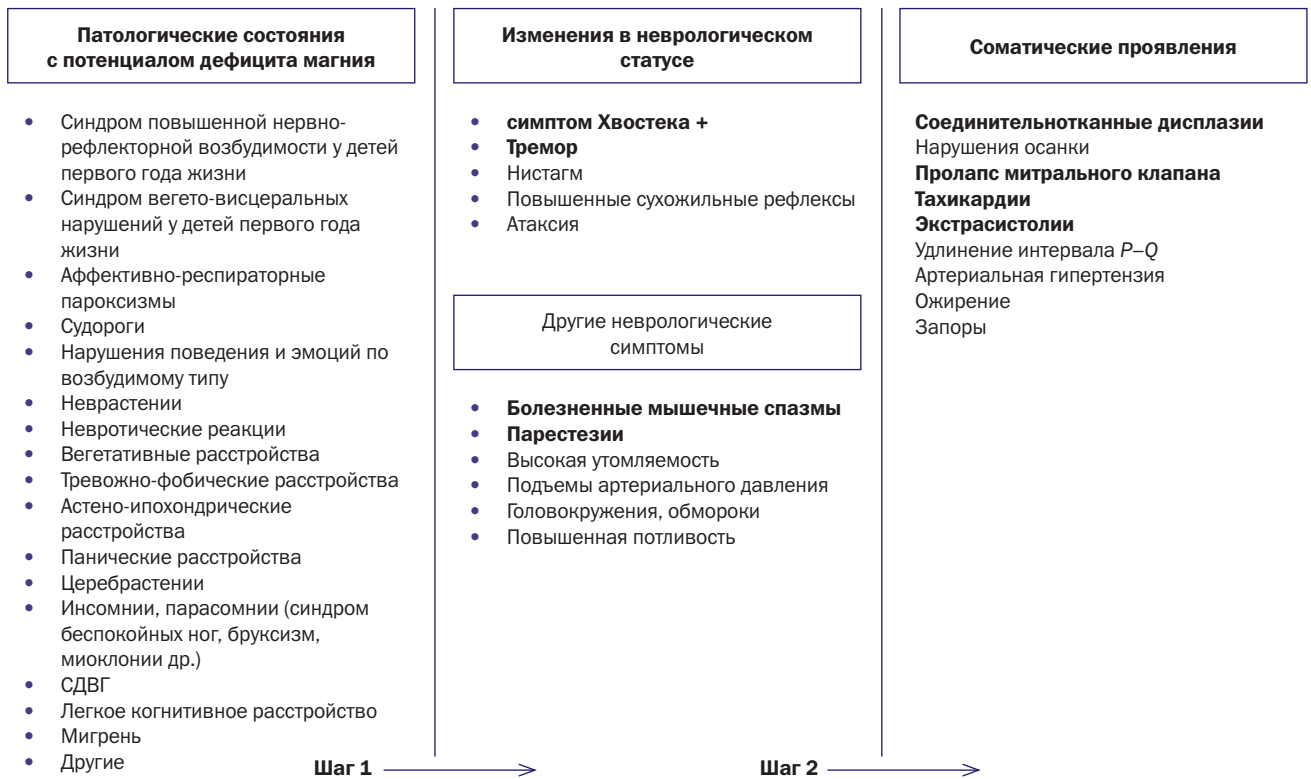
**Болезненные мышечные спазмы** и парестезии встречаются достаточно часто, некоторые специалисты относят их к латентной тетании. **Симптом Хвостека** — это быстрое сокращение мимических мышц при ударе молоточком по скуловой дуге больного впереди наружного слухового прохода в области деления лицевого нерва на основные ветви. В зависимости от генерализации ответной реакции различают 3 степени интенсивности симптома: I — возникает подергивание всех мышц, иннервируемых раздражаемым нервом; II — раздражение охватывает среднюю и нижнюю часть лица; III — сокращение отмечается только у угла рта [47]. Следует добавить, что диагностическая значимость симптома Хвостека часто недооценивается специалистом при оценке неврологического статуса ребенка.

Другие проявления дефицита магния малоспецифичны, т.е. они с высокой частотой встречаются и при другой неврологической патологии. Одновременные обилие, разнообразие и низкая специфичность клинической симптоматики дефицита магния подразумевают тщательный выбор тактики диагностики. Основным решением является алгоритмизация этого процесса.

Диагностический алгоритм предусматривает пошаговый учет совокупности различных клинических факторов (рис. 2). После определения у ребенка патологического симптомокомплекса, потенциально сопряженного с дефицитом магния, поиск направляется на специфические изменения в неврологическом статусе и некоторые указанные выше относительно специфические симптомы. Далее оценивают наличие в соматическом статусе характерных для дефицита магния признаков, поскольку хронический дефицит магния обычно характеризуется полисистемными проявлениями. Чем больше подтверждений приобретает с каждым шагом, тем вероятнее клиническая симптоматика связана с дефицитом магния. Следует учитывать, что дисплазия соединительной ткани и пролапс митрального клапана формируются в случае длительно существующего дефицита магния и могут отсутствовать на ранних сроках либо при интермиттирующем развитии недостаточности магния.

Завершающим направлением в диагностическом поиске должно быть диетологическое обследование. Верификация диетологом недостаточного потребления магния подтверждает наличие у ребенка клинически значимого дефицита микроэлемента, что и позволяет наметить путь алиментарной коррекции. Хотя при этом следует помнить, что достаточное содержание магния в потребляемой пище не исключает его дефицит в организме: при нормальном потреблении может быть усилено его вытеснение при всасывании или экскреция при избытке тяжелых металлов, таких как свинец, а также при упомянутых стрессах,

**Рис. 2.** Алгоритм неврологической клинической диагностики дефицита магния



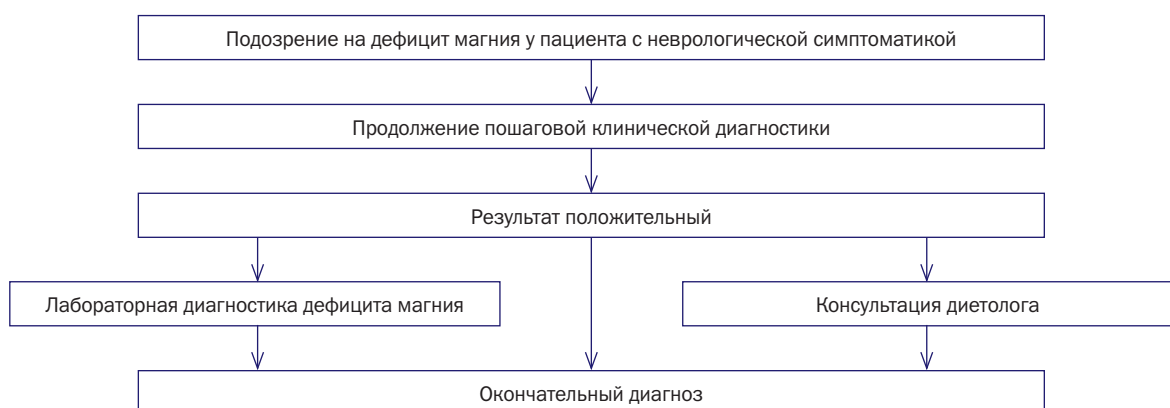
*Примечание.* Полуужирным шрифтом выделены особенно важные признаки.

черепно-мозговой травме. Необходимо отметить, что ввиду длительности приема и ограниченного числа специалистов диетологи в большинстве центров консультируют по показаниям, именно поэтому диетологическое обследование занимает позицию в финальной стадии диагностики дефицита магния. Обобщая, можно предложить следующий порядок действий педиатра или невролога при подозрении на участие в развитии неврологической патологии дефицита магния (рис. 3).

С учетом обширности неврологических состояний, потенциально способных быть следствием магниевого дефицита, этот алгоритм предусматривает исследование содержания магния в сыворотке крови широкому кругу пациентов. Для практики круглосуточных стационаров это фактически означает включение по умолчанию позиции по магнию в тот перечень биохимических параметров, который назначают всем пациентам при поступлении на

лечение. Применительно к амбулаторным центрам, где инвазивный биохимический анализ проводится не всем пациентам, автоматическое назначение анализа крови на содержание магния всем неврологическим пациентам представляется не столь очевидным. Для амбулаторного звена назначение анализа крови представляется оптимальным в случае положительной пошаговой клинической диагностики, т.е. анализ должен выполняться специально выделенной группе пациентов. Несмотря на несовершенство лабораторной диагностики, существующее в реалиях, в ситуациях с подтвержденной клинической симптоматикой она необходима, поскольку, во-первых, выраженная гипомагниемия позволяет уверенно судить о формировании дефицита магния, во-вторых, лабораторный контроль помогает эффективнее планировать и осуществлять лечение [48]. Консультация диетолога также желательна для выделенной группы пациентов не только в отношении

**Рис. 3.** Алгоритм диагностики дефицита магния у детей с неврологическими нарушениями на амбулаторном уровне



диагностической ценности, но и для последующей коррекции пищевого рациона в лечебных целях.

### **ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ У ДЕТЕЙ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ**

Как известно, препараты магния на протяжении длительного времени с успехом используют при острых и неотложных состояниях, таких как судорожный статус, острое нарушение мозгового кровообращения и др. Ниже обсуждаются подходы к диагностике и лечению наиболее распространенных в повседневной практике педиатров и неврологов состояний, ассоциированных с дефицитом магния.

#### **Показания к лечению**

Показаниями к лечению являются следующие ситуации [49–51]:

- диагностированные клинические признаки дефицита магния;
- ранний восстановительный период после перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговых травм;
- посттравматическое стрессовое расстройство или частые стрессы;
- дополнительное лечение для предупреждения и нивелирования легких возбуждающих эффектов ряда активаторов мозгового метаболизма.

Следует обратить внимание на то, что показания к лечению магнидефицитных состояний не ограничены клинически диагностированным дефицитом магния и включают более широкий перечень отклонений.

#### **Общие рекомендации по профилактике**

Неблагоприятная экологическая обстановка с обилием в воздухе, почве, воде и продуктах токсинов, тяжелых металлов (таких, как свинец) ведет к вытеснению этими элементами магния из организма [5]. Детям с установленным дефицитом магния крайне желательно покинуть экологически неблагоприятную территорию при наличии у семьи такой возможности.

Повышенное потребление с пищей красителей, консервантов, ароматизаторов и усилителей вкуса также приводит к вытеснению магния из организма. О. А. Громова приводит исследование английских ученых [5, 52], в котором показана зависимость между высоким уровнем бензоата натрия, искусственных пищевых красителей и добавок в пище, с одной стороны, и гиперактивным поведением у детей — с другой, и связывает это со снижением перечисленными искусственными добавками веществами содержания магния в организме. С учетом того, что такие добавки имеются в широко потребляемом круге продуктов (колбасы и мясные полуфабрикаты, конфеты и кондитерские изделия, сокодержащие напитки и пр.), а не только в газированных напитках, информирование родителей в области контроля ими состава продуктового набора семьи является необходимым мероприятием в профилактике магниевого дефицита.

Также родителям рекомендовано принимать меры по минимизации уровня и частоты стрессов у ребенка, что в условиях современных техногенных и социальных нагрузок приобретает особое значение. Основным источником стрессов для детей являются детско-родительские отношения, адаптация к дошкольным и школьным учреждениям и объем учебных нагрузок [53]. В случае если ребенок испытывает частые стрессы, восполнение дефицита магния с пищей и медикаментами может оказаться неэффективным.

#### **Коррекция питания**

При установленной недостаточности поступления и усвоения магния с пищей рекомендована коррекция пищевого рациона с вводом в него продуктов, богатых магнием. Магний в больших количествах содержится в ламинарии, пшеничных отрубях, кунжуте, семенах подсолнечника и тыквы, сое, орехах, пророщенных зернах пшеницы, зелени, фасоли, буром рисе, горохе, урюке, черносливе, хлебе с отрубями, финиках, кокосовой стружке и некоторых других продуктах. Однако при коррекции нужно исходить не только из потребности организма в магнии. Следует также учитывать потребность и в других нутриентах, калорийность, а также необходимость наличия сбалансированного рациона питания. Кроме того, важно помнить о снижении содержания магния сопутствующими компонентами питания, такими как пищевая соль, молокопродукты с высоким содержанием твердых жиров и другими составляющими [5]. Решать такие задачи должен диетолог. Важно подчеркнуть, что коррекция пищевого рациона детям с дефицитом магния обязательна вне зависимости от того, восполняются ли запасы магния медикаментозно.

#### **Минеральные воды с высоким содержанием магния**

Повышенное (0,1–0,2 г/л) содержание магния зафиксировано лишь в определенных минеральных водах. Использование большей части минеральных вод для коррекции дефицита магния неэффективно ввиду невысокого содержания в них магния. Как правило, дети неохотно употребляют минеральные воды, поэтому их не рассматривают в качестве основного средства восполнения дефицита магния.

#### **Медикаментозная терапия**

С позиций лучшей усвояемости и клинической эффективности наиболее приемлемыми для коррекции дефицита магния являются препараты, в которых магний представлен в виде органических солей (цитрат, лактат, пидолат). Так, абсорбция на уровне желудочно-кишечного тракта для лактата и цитрата магния составляет до 30–40%, в то время как для сульфата и оксида магния она приблизительно равна 5% [9]. В комбинированных препаратах дополнительно с органическими солями магния используется пиридоксин. Пиридоксин улучшает всасывание органических солей магния, повышает проницаемость клеточной мембраны для магния, увеличивая, таким образом, его внутриклеточную концентрацию.

Существует несколько комбинированных (магний и пиридоксин) лекарственных форм, которые отличаются составом органических солей магния, содержанием магния и формой вещества. Педиатры и неврологи должны быть информированы об индивидуальных различиях этих препаратов для выбора оптимальной формы в каждом конкретном случае.

Проведенное ранее исследование показало, что при приеме жидкой (ампулированной) формы препарата Магне В6 (Sanofi, Франция) достигается максимально быстрое насыщение магнием и его более высокая концентрация в плазме крови, а прием таблетированной формы обеспечивает пролонгированное удержание высоких концентраций магния в эритроцитах [54]. Таким образом, ампульная форма более эффективна в ситуациях относительно острых и выраженных падений концентрации магния, а таблетированная — в ситуациях относительно стабильного хронического дефицита микроэлемента. Помимо стандартной таблетированной формы, в которой содержится лактат магния и пиридоксин, перспективно применение усиленной (форте) формы, в которой содержание магния и пиридоксина в 2 раза выше

(соответственно, уменьшается число принимаемых таблеток), а в качестве органической соли используется цитрат. Цитраты помогают расщеплять жиры, ускоряют обмен веществ и устраняют чувство голода, поэтому предпочтительны в случаях ожирения. Кроме того, они участвуют в синтезе коллагена типа I, поэтому особенно показаны при выраженных соединительнотканых дисплазиях.

Суточная потребность в магнии естественным образом увеличивается с возрастом: в 1 год — 75 мг/сут, в 3 года — 80 мг/сут, в 8 лет — 130 мг/сут, в 13 лет — 240 мг/сут, в 18 лет — 360 (девушки) и 410 мг/сут (юноши) [5].

Ведущие отечественные исследователи рекомендуют назначать препараты магния исходя из расчета 5–15 мг/кг в сут [5, 45]. Хотя механический пересчет может создать иллюзию значительного превышения суточной потребности, следует учесть, что в организме усваивается лишь 30–40% препаратного магния. Кроме того, несмотря на параллельную коррекцию пищевого рациона, не следует забывать, что речь идет о повышенных потребностях в магнии при его дефиците. Конкретная дозировка в пределах выбранного интервала 5–15 мг/кг в сут определяется с учетом выраженности дефицита магния и гипомagneмии, остроты состояния, наличия или отсутствия возможности коррекции пищевого рациона. Кратность приема — 2–3 раза в день. Рекомендуемая длительность курсов лечения составляет от 1 до 3 мес, продолжительность лечения зависит от скорости восполнения дефицита магния и купирования клинической симптоматики. В наиболее традиционных случаях хронического дефицита магния оптимальным для стойкого купирования симптоматики представляется двухмесячный курс. Месячный курс достаточен при острых состояниях (стрессы) и транзиторных дефицитах магния, например, обусловленных временной сменой пищевого рациона или преходящим расстройством пищеварения.

Преимуществом предназначенных для перорального приема препаратов Магне В6 по сравнению с инъекционными препаратами (сернокислая магнезия) является практическое отсутствие побочных эффектов. Однако следует иметь в виду, что в случае неконтролируемого самолечения возможно развитие нежелательных явлений.

Курс медикаментозного возмещения дефицита магния должен происходить под лабораторным контролем. Так, умеренная или выраженная гипомagneмия указы-

вает на соответствующую степень магниевых дефицита, что учитывается при выборе дозировки, а динамический контроль позволяет корректировать лечение и определять его сроки.

### Сопутствующее лечение

Применение изолированных курсов лечения препаратами магния абсолютно оправдано при проведении клинических исследований, поскольку обеспечивает научную достоверность результатов исследования. В большинстве ситуаций клинической практики эффективнее сочетать курсы лечения дефицита магния с другими лечебными мероприятиями в зависимости от клинической необходимости. Это могут быть ноотропная терапия при когнитивных нарушениях; психотропная терапия при эмоционально-поведенческих расстройствах; другая медикаментозная терапия; психологическая коррекция; физиолечение и пр. Сопутствующую терапию можно проводить одновременно с возмещением дефицита магния, либо чередуя их. Выбор тех или иных сочетаний зависит от оценки врачом соотношения вклада дефицита магния и других патогенетических факторов в развитии неврологического отклонения. О важности этой оценки мы говорили при описании этапов диагностики.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных техногенных и социоэкономических реалиях жизни общества детское население множества мировых регионов, включая Россию, страдает от дефицита тех или иных нутриентов. Хронический дефицит магния приводит к формированию симптомокомплекса неврологических нарушений, неизбежно ухудшая качество жизни условно здоровых и больных детей. Однако диагностика дефицита магния у пациентов неврологического профиля в детском возрасте сопряжена с определенными трудностями. Возрастающая роль дефицита магния и других микронутриентов у детей в формировании хронической неврологической патологии требует от практикующих врачей регулярного обновления знаний в этой области медицины, а диагностические трудности на практике формируют запрос на умение переформатировать эти знания в клинически эффективные подходы, алгоритмы диагностики и лечения. В успешном решении этих задач заложен резерв улучшения эффективности помощи детям с хронической и подострой неврологической патологией.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Sanofi.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Профилактическая педиатрия. Руководство для врачей. Под ред. А.А. Баранова. М.: Союз педиатров России. 2012. 692 с.
2. Поляшова А.С. Влияние отдельных нутриентов пищи на развитие умственных способностей и сохранение остроты зрения у детей дошкольного и школьного возраста. *Вопр. совр. педиатрии*. 2012; 11 (4): 153–157.
3. Поляшова А.С., Леонов А.В., Якубова И.Ш., Кузмичев Ю.Г. Оценка пищевого статуса детей 6–10 лет, посещающих образовательные учреждения города Нижнего Новгорода, и разработка мероприятий по его оптимизации. *Вопр. дет. диетологии*. 2009; 7 (1): 21–25.
4. Кучма В.Р. Гигиена детей и подростков. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 480 с.
5. Громова О.А. Дефицит магния как проблема современного питания детей и подростков. *Педиатрич. фармакол*. 2014; 11 (1): 20–30.
6. Семиголовский Н.Ю. Дефицит магния как общемедицинская проблема. *Трудный пациент*. 2008; 7: 31–35.
7. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Юдина Н.В. и др. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевых статусов в регионах России. *Фарматека*. 2013; 6 (259): 116–129.
8. Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Кузенкова Л.М., Пак Л.А., Шелковский В.И., Акоев Ю.С. Препараты магния в коррекции повышенной возбудимости у детей. *Фарматека*. 2013; 7: 23–26.
9. Ноговицина О.Р., Левитина Е.В. Диагностическая значимость исследования магниевых гомеостаза у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью. *Клин. лаб. диагностика*. 2005; 5: 17–19.
10. Громова О.А., Скоромец А.Н., Егорова Е.Ю., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э., Юдина Н.В. Перспективы применения магния в педиатрии и детской неврологии. *Педиатрия*. 2010; 5: 142–149.
11. Classen H.G. Stress and magnesium. *Artery*. 1981; 9 (3): 182–189.



12. Торшин И.Ю., Громова О.А., Гусев Е.И. Молекулярные механизмы магния и пиридоксина при стрессе. *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008; 5: 53–57.
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Федотова Л.Э. Дефицит магния как проблема стресса и дезадаптации у детей. *РМЖ*. 2012; 20 (16): 813–821.
14. Андреев А.В., Громова О.А., Федотова Л.Э., Бурцев Е.М. Влияние препарата Магне В6 на цереброваскулярную реактивность у детей с синдромом дефицита внимания в зависимости от содержания магния в организме. *Клин. фармакол. и терапия*. 2000; 5: 31–34.
15. Jee S.H., Miller E.R., 3rd, Guallar E., Singh V.K., Appel L.J., Klag M.J. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am. J. Hypertens*. 2002; 15 (8): 691–696.
16. Henrotte J.G. Type A behavior and magnesium metabolism. *Magnesium*. 1986; 5 (3–4): 201–210.
17. Vink R., Nimmo A.J., Cernak I. An overview of new and novel pharmacotherapies for use in traumatic brain injury. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2001; 28 (11): 919–921.
18. Калинин В.В., Железнова Е.В., Рогачева Т.А., Соколова Л.В., Полянский Д.А., Земляная А.А., Назметдинова Д.М. Применение препарата Магне В6 для лечения тревожно-депрессивных состояний у больных эпилепсией. *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004; 8: 51–55.
19. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Акарачкова Е.С. Магне В6 в лечении синдрома вегетативной дистонии. *Лечение нервных болезней*. 2003; 4 (2): 10: 30–32.
20. Акарачкова Е.С. Хронический стресс и нарушение профессиональной адаптации. *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 5: 56–59.
21. Seelig M. Review Article: Magnesium in the Pathogenesis of Disease: Early Roots of Cardiovascular, Skeletal and Renal Abnormalities. NY: Plenum Press. 1980. 650 p.
22. Иллариошкин С.Н. Недостаточность магния: некоторые неврологические аспекты и пути коррекции. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005; 1: 37–40.
23. Cox I.M., Campbell M.J., Dowson D. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet*. 1991; 337: 757–760.
24. Billyard A.J., Eggett D.L., Franz K.B. Dietary magnesium deficiency decreases plasma melatonin in rats. *Magnesium Res*. 2006; 19 (3): 157–161.
25. Dhillon K.S., Singh J., Lyall J.S. A new horizon into the pathobiology, etiology and treatment of migraine. *Med. Hypotheses*. 2011; 77 (1): 147–151.
26. Gupta V.K. Magnesium therapy for migraine: do we need more trials or more reflection? *Headache*. 2004; 44 (5): 445–446.
27. Goksel B.K., Torun D., Karaca S., Karatas M., Tan M., Sezgin N., Benli S., Sezer S., Ozdemir N. Is low blood magnesium level associated with hemodialysis headache? *Headache*. 2006; 46 (1): 40–45.
28. Акарачкова Е.С., Вершинина С.В. Дефицит магния у неврологических пациентов: миф или реальность? *РМЖ*. 2011; 15: 943–947.
29. Lodi R., Iotti S., Cortelli P., Pierangeli G., Cevoli S., Clementi V., Soriani S., Montagna P., Barbiroli B. Deficient energy metabolism is associated with low free magnesium in the brains of patients with migraine and cluster headache. *Brain Res. Bull*. 2001; 54 (4): 437–441.
30. Lees K.R., Muir K.W., Ford I. et al. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 363 (9407): 439–445.
31. Veyna R.S., Seyfried D., Burke D.G., Zimmerman C., Mlynarek M., Nichols V., Marrocco A., Thomas A.J., Mitsias P.D., Malik G.M. Magnesium sulfate therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg*. 2002; 96 (3): 510–514.
32. Ноговицина О.Р., Левитина Е.В. Неврологический аспект клиники, патофизиологии и коррекции нарушений при синдроме дефицита внимания. *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006; 2: 65–67.
33. Wang D., Jacobs S.A., Tsien J.Z. Targeting the NMDA receptor subunit NR2B for treating or preventing age-related memory decline. *Exp. Opin. Ther. Targets*. 2014; 18 (10): 1121–1130.
34. Федотова Л.Э. Дефицит магния у детей с минимальной мозговой дисфункцией и его коррекция препаратом Магне В6. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. *Иваново*. 2003. 23 с.
35. Guran T., Arman A., Akcaay T., Kayan E., Atay Z., Turan S., Bereket A. Cognitive and psychosocial development in children with familial hypomagnesaemia. *Magn Res*. 2011; 24 (1): 7–12. Doi: 10.1684/mrh.2011.0278.
36. Громова О.А. Элементный статус и способы его восстановительной коррекции у детей с различными исходами перинатальной энцефалопатии. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2001. 47 с.
37. Заваденко Н.Н., Гузилова Л.С. Последствия закрытой черепно-мозговой травмы у подростков: роль дефицита магния и возможности его терапевтической коррекции. *Педиатрия*. 2012; 1: 81–88.
38. Li W., Yu J., Liu Y., Huang X., Abumaria N., Zhu Y., Huang X., Xiong W., Ren C., Liu X.G., Chui D., Liu G. Elevation of brain magnesium prevents and reverses cognitive deficits and synaptic loss in Alzheimer's disease mouse model. *J. Neurosci*. 2013; 33 (19): 8423–8441.
39. Rossignol D.A. Novel and emerging treatments for autism spectrum disorders: a systematic review. *Ann. Clin. Psychiatry*. 2009; 21 (4): 213–236.
40. Yasuda H., Tsutsui T. Assessment of infantile mineral imbalances in autism spectrum disorders (ASDs). *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2013; 10 (11): 6027–6043.
41. Stippler M., Fischer M.R., Puccio A.M., Wisniewski S.R., Carson-Walter E.B., Dixon C.E., Walter K.A. Serum and cerebrospinal fluid magnesium in severe traumatic brain injury outcome. *J. Neurotrauma*. 2007; 24: 1347–1354.
42. Barry C., Turner R.J., Corrigan F., Vink R. New therapeutic approaches to subarachnoid hemorrhage. *Exp. Opin. Investig. Drugs*. 2012; 21 (6): 845–859.
43. Басаргина Е.Н. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у детей. *Вопр. совр. педиатрии*. 2007; 6 (6): 50–53.
44. Буданова М.В., Асланова П.А., Буданов П.В. Клинические проявления и эффекты коррекции дефицита магния у детей. *Трудный пациент*. 2009; 1–2: 17–22.
45. Гусев Е.И., Громова О.А., Никонов А.А., Федотова Л.Э., Уварова Е.В., Лиманова О.А., Волков А.Ю., Гришина Т.Р. Возможности комбинированной магнезиальной и нейропротективной терапии у больных с ранними формами цереброваскулярной патологии. *Педиатрич. фармакол.* 2007; 3: 18–25.
46. Kanabrocki E.L., Sothorn R.B., Ryan M.D., Kahn S., Augustine G., Johnson C., Foley S., Gathing A., Eastman G., Friedman N., Nemchausky B.A., Kaplan E. Circadian characteristics of serum calcium, magnesium and eight trace elements and of their metallo-moieties in urine of healthy middle-aged men. *Clin. Ter*. 2008; 159 (5): 329–346.
47. Никифоров А.С. Неврология. Полный толковый словарь. М.: Эксмо. 2010. 464 с.
48. Громова О.А., Торшин И.Ю., Юргель И.С. Ретроспектива фармакокинетических исследований магниевых препаратов. *Трудный пациент*. 2009; 6–7: 44–48.
49. Liu Y., Zhang J. Recent development in NMDA receptors. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2000; 113 (10): 948–956.
50. Villmann C., Strutz N., Morth T., Hollmann M. Investigation by ion channel domain transplantation of rat glutamate receptor subunits, orphan receptors and a putative NMDA receptor subunit. *Eur. J. Neurosci*. 1999; 11 (5): 1765–1778.
51. Торшин И.Ю., Громова О.А. Мультимодальный эффект церебролизина против воинствующего редукционизма. *Журн. неврол. им. Бехтерева (Казань)*. 2008; 8: 16–19.
52. McCann D., Barrett A., Cooper A., Crumpler D., Dalen L., Grimshaw K., Kitchin E., Lok K., Porteous L., Prince E., Sonuga-Barke E., Warner J.O., Stevenson J. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007; 370 (9598): 1560–1567.
53. Каркашадзе Г.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Актуальные проблемы диагностики и лечения легких когнитивных нарушений у детей. *Педиатрич. фармакол.* 2011; 8 (5): 37–41.
54. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Жидоморов Н.Ю., Гришина Т.Р., Волков А.Ю., Плаговский П.Б., Назаренко О.А., Садин А.В., Сатарина Т.Е., Юргель И.С. Динамика концентрации магния в крови после приема различных магнесодержащих препаратов. *Фарматека*. 2009; 10: 43–47.