

# Использование цитрата магния позволяет осуществлять профилактику преждевременных родов у беременных с высоким риском невынашивания

Н.К. Тетрашвили<sup>1</sup>, О.А. Громова<sup>2,3</sup>, В.Н. Серов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ

<sup>3</sup> Российский спутниковый центр Института микроразрешения ЮНЕСКО, Москва

## Введение

Привычное невынашивание представляет собой сложную полиэтиологичную проблему. Центральную роль в данной патологии играет процесс взаимодействия бластоцисты с эндометрием матери. К числу факторов, нарушающих нормальное течение имплантации и плацентации, относятся гормональные, аутоиммунные, аллоиммунные и анатомические [1].

Патогенетические механизмы прерывания беременности на ранних сроках часто реализуются через эндотелиальную дисфункцию, микротромбоз, спазм спиральных артерий, что ведет к ограничению роста и инвазии трофобласта, нарушению газообмена, снижению гормонпродуцирующей функции плаценты. Возникновению дисфункции эндотелия и микротромбозов в значительной степени способствуют инфекционно-воспалительные гинекологические заболевания [1,2].

Из клинической практики известны многочисленные ранние предикторы невынашивания: инфекционные заболевания мочеполовых путей, гемокоагуляционные факторы (повышенные уровни гомоцистеина, склонность к тромбофилии), в том числе приобретенные и генетические (антифосфолипидный синдром, мутации фактора V Лейден, протромбина, PAI-1, GP IIIa, FGB, FXI, MTHFR/MTRR, тромбогенные ДНК-полиморфизмы генов и др.), спазмофилия (повышенный тонус матки, сопровождающийся также судорогами икрожных мышц, спазмами пищевода (так называемый «ком в горле»), спазмами кишечника и т. д.) [2,3]. Повышение тонуса матки нарушает маточно-плацентарный кровоток и создает дополнительные препятствия для полноценного развития плодного яйца. Повышенный тонус матки часто сопровождается значительным дискомфортом в области таза и нижней части живота, вплоть до болевого синдрома [1,2].

Следует отметить, что **спазм, гипертонус миометрия и гиперкоагуляция** в значительной мере являются следствием нарушения баланса симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы. Как и гормоны, ионы калия, магния, кальция и натрия относят к веществам системного действия: к примеру, ионы  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  вызывают сужение сосудов, а ионы  $K^+$  и  $Mg^{2+}$  ока-

зывают расширяющее действие. Игнорирование в комплексной терапии привычного невынашивания беременности коррекции вегетативных нарушений и деформированного минерального баланса снижает эффективность лечения, а в ряде случаев делает его полностью безуспешным [4].

Баланс калия, натрия, магния, кальция часто рассматривается упрощенно, только в аспекте регуляции водно-солевого обмена. Не следует все же забывать о важнейшей роли электролитов в поддержании баланса вегетативной нервной системы. В частности, дефицит магния, как и дефицит калия, соответствует гиперсимпатиконии, которая и проявляется вышеупомянутыми повышением тонуса матки, судорогами, спазмами пищевода и кишечника [5]. Дефицит магния также способствует значительному повышению риска развития тромбофилии [6] и снижению активности магниезависимых плацентарных белков [7]. Поэтому эффективная и безопасная компенсация дефицита магния на ранних сроках беременности является перспективным направлением профилактики невынашивания.

Использование препаратов органических солей магния для перорального приема (цитрат магния), имеющих высокую биодоступность и практически не проявляющих побочных эффектов, является перспективным направлением эффективной и безопасной компенсации дефицита магния во время беременности. В метаанализе (7 исследований, 2689 пациентов), представленном в Кокрейновской базе данных доказательных исследований (Cochrane Database), была показана эффективность перорального применения органических солей магния для профилактики осложнений беременности [8]. Установлено, что прием органических солей магния до 25-й нед. беременности достоверно (по сравнению с плацебо) снижает риск преждевременных родов на 27% (ОШ 0,73; 95% ДИ 0,57–0,94), угрозы прерывания беременности – на 62% (ОР 0,38; 95% ДИ 0,16–0,90) и риск рождения детей с низкой массой тела – на 33% (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,46–0,96) [8].

Поэтому в последнее время в акушерской практике пероральному использованию препаратов органических солей магния с целью профилактики плацентарной недостаточности и раннего прерывания беременности

уделяется особое внимание. В настоящей статье вниманию читателей предложен краткий обзор фундаментальных молекулярных механизмов воздействия дефицита магния на патофизиологию невынашивания (тромбофилия, спазмофилия, фетоплацентарная недостаточность). Для иллюстрации клинических эффектов включения препаратов органических солей магния в комплекс мер по профилактике невынашивания приведены два типичных случая из практики.

### Дефицит магния и тромбофилия

По мировым данным, до 55–62% случаев привычного невынашивания беременности связаны с дефектами коагуляционных белков или тромбоцитов [3]. Одним из негативных последствий недостаточности магния, приводящей к осложнениям беременности (невынашивание, преэклампсия и др.), является повышенная склонность крови к тромбообразованию [9,10]. И наоборот – препараты магния снижают образование тромбов [11,12], улучшая общий и маточно–плацентарный кровоток.

Основной процесс тромбообразования – сложный физиологический процесс, посредством которого происходит переход крови из текучего состояния в тромбоцитическое и обратно. Хотя коагуляция является основным процессом гемостаза, состояние системы коагуляции – далеко не единственный фактор, влияющий на формирование тромба. Например, во второй половине беременности у многих женщин наблюдаются проатерогенные процессы, которые сужают просвет сосуда и инициируют агрегацию тромбоцитов. Систематический анализ биологических ролей магния [9] показал, что он способствует снижению синтеза тромбоксана, ослаблению гиперкоагуляции и вазоконстрикции, снижению воспаления эндотелия сосудов (рис. 1).

В частности, фундаментальные исследования, проводимые уже более 30 лет, многократно подтвердили, что магний является эффективным дезагрегантом [12], способствует значительному снижению уровней тромбоксана A<sub>2</sub> [13], ингибирует его биологические эффекты [14]. При дефиците магния в крови уровни тромбоксана A<sub>2</sub> в плазме крови и моче повышаются [15].



Рис. 1. Основные патофизиологические процессы, вносящие вклад в тромбообразование. Магний оказывает влияние на большую часть упомянутых процессов

### Дефицит магния и фетоплацентарная недостаточность

В организме человека найдено более 700 Mg–зависимых белков, из них по крайней мере 100 были найдены в плаценте. Вследствие того, что плацента, во–первых, содержит многие Mg–зависимые белки и, во–вторых, является одним из центров энергетического метаболизма (который также зависит от магния), магний имеет фундаментальное значение для функционирования плаценты и, следовательно, для развития плода. В систематическом анализе были рассмотрены молекулярные функции практически всех известных Mg–зависимых плацентарных белков и сформулирована обобщенная картина влияния магния и Mg–дефицита на функционирование плаценты [7].

Система мать–плацента–плод формируется и функционирует с самых ранних сроков беременности вплоть до рождения ребенка. Среди тканей человеческого организма плацента характеризуется одним из самых высоких уровней содержания магния. Плацентарные Mg–зависимые белки контролируют: 1) энергетический метаболизм и обмен веществ в плаценте, 2) состояние мышечной, иммунной, соединительнотканной систем, 3) пролиферацию (деление) и апоптоз клеток (рис. 2).

**Энергетический метаболизм.** Чем менее интенсивен перенос энергии и питательных веществ к растущему плоду через плаценту, тем более вероятными будут гипотрофия и незрелость плода. Дефицит магния негативно сказывается на функционировании Mg–зависимых белков метаболизма углеводов (в частности, белков гликолиза) и жирных кислот. Например, гликолитические ферменты енолаза (ENO<sub>1</sub>, ENO<sub>2</sub>), фосфоглюкомутаза (PGM<sub>1</sub>, PGM<sub>2</sub>, PGM<sub>3</sub>) и 6–фосфофруктокиназа (PFKP) были найдены в значительных количествах в тканях плаценты. Все эти три ключевых фермента гликолиза требуют магния в качестве кофактора (рис. 3).

**Магний и белки иммунной системы.** Уровни магния влияют на специфический и неспецифический иммунный ответ [16]. Не менее 20 Mg–зависимых плацентарных белков непосредственно задействованы в функционировании сигнальных путей в иммунной системе –



Рис. 2. Физиологические механизмы, в которых задействованы Mg–зависимые плацентарные белки

в частности, через передачу сигнала от цитокина ФНО («опухолевого фактора некроза») и регулировку уровней аденозина. Недостаточность магния будет препятствовать передаче сигнала, тем самым ослабляя интенсивность иммунного ответа.

**Плацентарные белки и апоптоз.** Нормальный рост тканей плаценты и плода является результатом тонкой балансировки между клеточной пролиферацией (делением) и клеточным апоптозом (программированной смертью клеток). Нарушение этого баланса приведет к патологии плаценты, низкому весу при рождении и дефектам развития эмбриона. Являясь ключевым кофактором более 25 Mg-зависимых белков апоптоза/клеточного выживания (таких, как активин-рецепторы, серин-треонинкиназы, митогенактивируемые протеинкиназы и др.), магний способствует поддержанию баланса между этими двумя фундаментальными клеточными процессами.

Таким образом, **магний абсолютно необходим для поддержания биологических функций плаценты.** Дефицит магния приводит к уменьшению его общего количества в плаценте в комплексах как с АТФ, так и с белками. Снижение активности Mg-зависимых плацентарных белков вызывает неполноценное функционирование плаценты. Восполнение дефицита магния посредством препаратов на основе высокоусвояемых форм органического магния будет способствовать поддержанию фетоплацентарной функции.

### Дефицит магния и спазмофилия

Магний поддерживает быстрое восстановление потенциала покоя мембран мышечных клеток (клеток миомеритрия, гладкой мускулатуры сосудов и сердца, скелетной мускулатуры и др.). При дефиците магния длительность фазы покоя сокращается, что приводит к повышению тонуса мышц, неполноценной (укороченной) диастоле, судорогам скелетных мышц [17, 18].

Вместе с тем сокращение длительности фазы покоя – далеко не единственный путь воздействия дефицита магния на функционирование мышечных клеток. Следу-

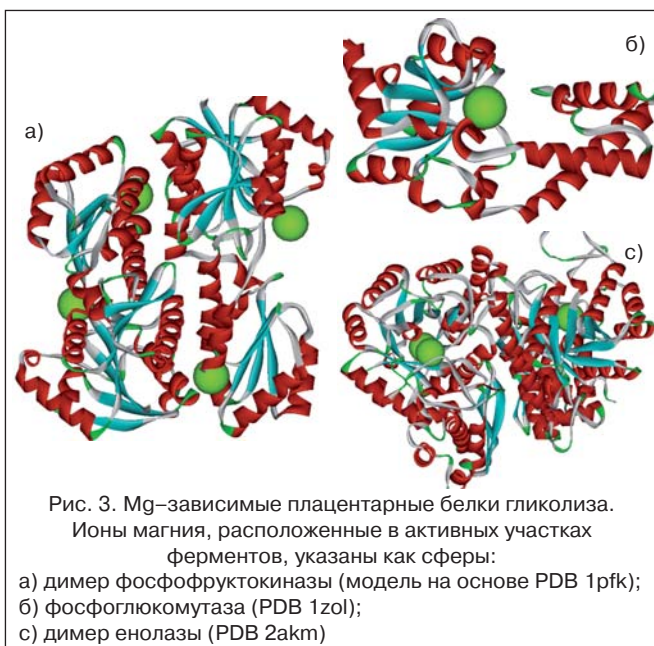
ет вспомнить, что тонус миомеритрия и других мышечных клеток регулируется посредством действия ряда нейротрансмиттеров на их рецепторы. Биологические эффекты нейротрансмиттеров реализуются посредством ряда Mg-зависимых белков. Прежде всего следует отметить важнейшую роль магния в регуляции биологических эффектов катехоламинов (адреналина и норадреналина) – известных гормонов стресса.

При стрессе уровни катехоламинов в крови беременных возрастают. Сигнал от катехоламинов поступает на  $\beta$ -2-адренергические рецепторы мышечных клеток (миомеритрия, кардиомиоцитов и др.) и передается внутрь клетки через сигнальную молекулу циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Амплитуда этого сигнала ограничена активностью Mg-зависимых аденилатциклаз (гены ADCY<sub>1</sub>, ADCY<sub>2</sub> и т. д., всего 10 генов) и скоростью распада избыточного цАМФ Mg-зависимыми цАМФ-фосфодиэстеразами. Поэтому дефицит магния будет способствовать более усиленному отклику мышц на стимуляцию катехоламинами, что приведет к гиперконстрикции гладкой мускулатуры, в том числе матки и кровеносных сосудов плаценты [19].

Кроме того, Mg-зависимый фермент катехол-O-метилтрансфераза (КОМТ) (рис. 4) отвечает за инактивацию избытка катехоламинов в крови. Очевидно, что при дефиците магния активность КОМТ снижается, что вносит свой вклад в поддержание избыточного тонуса гладкой мускулатуры даже при низких уровнях стресса. Повышенный тонус сосудов плаценты приводит к уменьшению интенсивности кровообращения плода и, следовательно, к ограничению интенсивности развития его тканей и гипотрофии. Хорошо известно, что стресс является важным этиологическим фактором невынашивания [1–4].

### Случаи из практики

Для иллюстрации фактического участия органических солей магния в достижении наилучших результатов в профилактике и терапии невынашивания беременности мы приводим два типичных случая из клинической практики. В обоих случаях у пациенток наблюдалась ярко выраженная недостаточность магния (код E61.2 по МКБ-10).





**Клинический случай № 1**

**Пациентка И.В.В.**, 36 лет.

Жалобы на скудные кровянистые выделения из половых путей, тянущие боли внизу живота и в пояснице, запоры, общую слабость, раздражительность, бессонницу.

Беременность наступила самопроизвольно, задержка менструации на 2 нед., тест на беременность положительный.

**Данные анамнеза:** аллергоанамнез не отягощен; перенесенные заболевания: краснуха, ветряная оспа, аппендицит и аппендэктомия в 1995 г.

**Гинекологические заболевания:** в 1996 г. выявлены хламидийная и папилломавирусная инфекция, цервицит, эктопия шейки матки. Проведено лечение пациентки и ее мужа препаратами макролидного ряда и метронидазолом, взяты мазки на онкоцитологию – дисплазия I–II ст., проведен повторный курс антибактериальной терапии, контрольные мазки на онкоцитологию – патологии не выявлено.

**Менструальная функция:** менархе в 12 лет, менструальный цикл регулярный, менструации через 28–30 дней, по 5–6 дней, умеренные, безболезненные.

**Репродуктивный анамнез:**

- 1–я беременность (2005 г.) протекала с угрозой прерывания начиная с I триместра, проводилась терапия спазмолитиками в условиях стационара. Беременность завершилась преждевременными родами в 35 нед. – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, кесарево сечение, ребенок массой 2030 г, ростом 42 см, девочка, жива. Кровопотеря – 1800 мл, гемотрансфузия.

- 2–я беременность (2007 г.) завершилась самопроизвольным выкидышем на сроке 5–6 нед., проведено выскабливание стенок полости матки.

- 3–я беременность (2009 г.) завершилась самопроизвольным выкидышем на сроке 19 нед., выкидыш начался с кровотечения, проведено выскабливание, размеры плода соответствовали сроку 16 нед.

- 4–я беременность (2010 г.) завершилась ранним самопроизвольным выкидышем на сроке 7–8 нед., диагностирована неразвивающаяся беременность (по данным УЗИ размеры эмбриона соответствовали 5–6 нед.).

- 5–я беременность, настоящая, наступила самопроизвольно, без предварительной подготовки, пациентка обратилась на сроке 5 нед. с признаками угрозы прерывания беременности.

**Объективно:** при осмотре – женщина правильного телосложения (рост – 165 см, вес – 60 кг). Оволосение по женскому типу.

**Предыдущие результаты обследования:** гормоны в пределах нормы, ректальная температура двухфазная, инфекции вне беременности не выявлено.

**Осмотр шейки матки в зеркалах и влагищное исследование:** шейка матки отклонена кзади, определяются эктопия и цервицит, из цервикального канала – умеренные кровянистые выделения. При пальпации шейка матки плотная, сформирована, длиной 3 см, наружный зев закрыт. Тело матки увеличено до 6 нед. беременности, в повышенном тоне. Выделения из половых путей умеренные, кровянистые. После детального обследования согласно принятым алгоритмам у пациенток с привычным выкидышем был установлен диагноз: беременность 6 нед. Угрожающий выкидыш. Антифосфолипидный синдром. Привычный выкидыш.

Назначена антикоагулянтная (эноксапарин), гормональная (дидрогестерон), спазмолитическая (дротаверин) терапия, цит-

рат магния с пиридоксином (Магне В<sub>6</sub> форте). На фоне проведения лечения в течение 5 дней был достигнут выраженный положительный эффект, купированы боли внизу живота и в пояснице, нормализовался тонус матки, стул стал регулярным, улучшилось психоэмоциональное состояние пациентки, нормализовался сон.

Терапия препаратом Магне В<sub>6</sub> форте была продолжена в течение всей беременности, что позволило избежать назначения токолитической терапии.

Назначение цитрата магния с пиридоксином (Магне В<sub>6</sub> форте, 1 таблетка 2 раза/сут.) позволило ликвидировать неблагоприятные симптомы магниевых дефицита – спастические запоры, бессонницу, нормализовать тонус матки. Суточная доза элементарного магния в составе терапии составила 200 мг (по 100 мг в 1 таблетке), а пиридоксина – 20 мг (по 10 мг в 1 таблетке). В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у беременных показано, что доза пиридоксина 30 мг/сут. является безопасной и эффективной терапией тошноты и рвоты, в том числе у женщин с угрозой невынашивания [20]. У данной пациентки под действием проводимой терапии не отмечено признаков плацентарной недостаточности, что, в частности, объясняется комплексным воздействием лечебных мероприятий с включением цитрата магния и пиридоксина. Родилась доношенная девочка массой 3520 г, ростом 52 см, оценка состояния по шкале Апгар – 8–9 баллов. Кровопотеря – 600 мл.

Течение беременности и медикаментозная терапия пациентки И.В.В. представлены на рисунке 5.

**Клинический случай № 2**

**Пациентка В.Е.Г.**, 29 лет.

Обратилась на сроке беременности 20 нед. Предъявляла жалобы на боли внизу живота и в пояснице, повышенный тонус матки, судороги в мышцах ног, чувство тревоги, нарушения сна.

**Данные анамнеза:** наследственность не отягощена.

**Перенесенные заболевания:** краснуха, ветряная оспа, эпидемический паротит, тонзилэктомия в детстве, хронический холецистит.

**Менструальная функция:** менархе в 13 лет, менструальный цикл регулярный, менструации через 26–28 дней, по 5–6 дней, умеренные, безболезненные.

**Гинекологические заболевания:** хронический сальпингоофорит (проведена антибактериальная терапия вместе пациентки и ее мужа в 2008 г.).

**Репродуктивный анамнез:** брак первый. 1–я беременность – настоящая.

**Объективно:** при осмотре – женщина правильного телосложения, пониженного питания (рост – 170 см, вес – 58 кг).

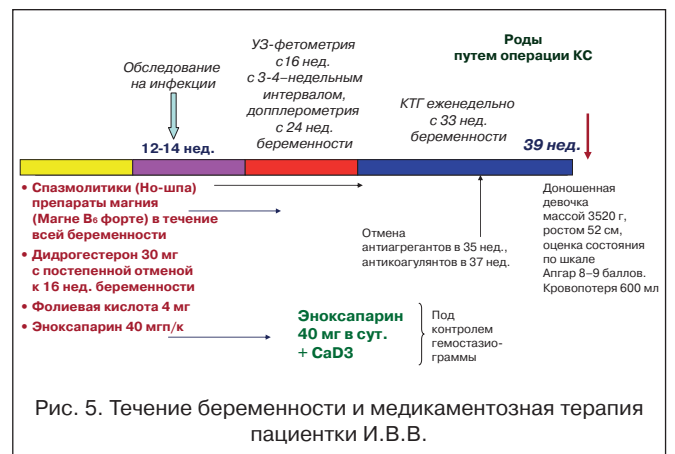


Рис. 5. Течение беременности и медикаментозная терапия пациентки И.В.В.

**Осмотр шейки матки в зеркалах и влагилицное исследование:** шейка матки отклонена кзади, чистая, длиной 2 см, из цервикального канала – умеренные прозрачные слизистые выделения. При пальпации шейка матки длиной 2 см, плотной консистенции, наружный зев закрыт. Матка не увеличена, ограниченно подвижна, безболезненна. Выделения светлые, слизистые.

По данным функционального исследования состояния плода – нарушений не отмечено, длина шейки матки по данным цервикометрии влагилицным датчиком – 3,5 см.

У пациентки отмечены клинические признаки дефицита магния: судороги в мышцах ног, чувство тревоги, нарушения сна. Кроме того, жалобы на боли внизу живота и в пояснице указывают на периодически возникающий повышенный тонус матки.

Как первая линия терапии в данном случае назначаются перорально препараты органических солей магния – Магне В<sub>6</sub> в суточной дозе 6 таблеток или Магне В<sub>6</sub> форте в суточной дозе 3 таблетки. При этом у женщин фертильного возраста Магне В<sub>6</sub> форте предпочтительнее, чем препараты магния в форме лактата дигидрата или оротата дигидрата. Если в рационе питания беременных отмечается избыток животных белков (красное мясо) и/или простых углеводов (сладости, кондитерская выпечка), то нередко наблюдается дефицит цитрат–анионов, что приводит к ацидотическим сдвигам в организме, поэтому у таких пациенток важна дотация не только магния, но и цитратов. По этой же причине (дефицит цитратов и формирование ацидотического сдвига) Магне В<sub>6</sub> форте показан женщинам, перенесшим острые респираторные и другие инфекционные заболевания в период реконвалесценции. На фоне проведения лечения препаратом Магне В<sub>6</sub> форте отмечен более быстрый регресс клинической симптоматики недостаточности магния и пиридоксина (нормализация тонуса матки, ночного сна, исчезновение судорог в икроножных мышцах и мышечных подергиваний), чем при применении магния в форме лактата дигидрата или оротата дигидрата. Пациентка на фоне применения Магне В<sub>6</sub> форте отмечала быстрое улучшение самочувствия.

Подобная достаточно быстрая нормализация состояния пациентки, вероятно, обусловлена восполнением дефицита магния, который возникает как в результате повышенной потребности в магнии во время беременности (особенно во II триместре), так и вследствие его недостаточного поступления в организм с пищей.

Терапия таблетированным препаратом Магне В<sub>6</sub> форте в течение беременности способствовала ее пролонгированию у данной пациентки и рождению доношенного жизнеспособного ребенка на сроке 39 нед. беременности массой 3456 г, ростом 50 см, оценка состояния по шкале Апгар – 8–9 баллов.

## Заключение

Нормальное содержание магния и сбалансированный металлолигандный гомеостаз – обязательное условие гармоничной работы женской половой сферы, включая регулярность менструального цикла, способность к овуляции, зачатую, нормальной беременности и лактации. Ежедневная потребность в магнии для здоровых женщин составляет 300 мг, во время беременности этот показатель возрастает дополнительно на 150 мг [21,22].

Дефицит магния во время беременности может возникать по нескольким причинам. Один из факторов – недостаточное его поступление с пищей вследствие несбалан-

сированного питания (рафинированная пища, газированные напитки, легкоусвояемые углеводы, мягкая вода). Кроме того, возможны нарушения всасывания магния при заболеваниях желудочно–кишечного тракта. Повышенное выведение ионов магния из организма, также приводящее к дефициту магния, встречается при систематическом употреблении слабительных, диуретиков и при почечной патологии. Группу риска составляют также женщины с экстрагенитальной патологией – диабетом, гипертиреозом, гипопаратиреозом, заболеваниями сердца, гипертонической болезнью. Женщинам с подобными заболеваниями целесообразно профилактическое назначение препаратов магния для предотвращения магниевых дефицитов.

Имеющиеся данные фундаментальных и клинических исследований позволяют утверждать, что схемы терапии беременных обязательно должны включать разрешенные для применения у данного контингента препараты, содержащие органические соли магния. При несбалансированном по белкам и простым углеводам питании, обычном для большинства женщин фертильного возраста, предпочтительнее использовать цитрат магния, т.к. данная форма позволяет устранить дефицит цитрат–анионов (препарат Магне В<sub>6</sub> форте). Терапия современными пероральными препаратами органических солей магния приобретает особое значение во время беременности и в предродовом периоде вследствие высокой биодоступности магния в этих препаратах, их высокой доказанной эффективности, значительного опыта их использования и высокой безопасности.

RU.MGP.12.04.17.

## Литература

1. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. 2010, МИА. 986 с.
2. Тетруашвили Н.К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. 2010.
3. Макацария А.Д. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии, М.: МИА, 2006. 460 с.
4. Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение // Consilium Medicum. Гинекология. 2008. № 7(6). С. 1–8.
5. Фундаментальная и клиническая физиология. // Под ред. А.Г. Камкина, А.А. Каменского. М.: Academia. 2004. 1072 с.
6. Тетруашвили Н. К., Торшин И.Ю., Громова О.А. Магний и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина // Российский вестник акушера–гинеколога. 2009. Т. 9. № 6. С. 75–80.
7. Сухих Г.Т., Торшин И.Ю., Громова О.А., Рудаков К.В. Молекулярные механизмы регуляции магнием плацентарных белков // Российский вестник акушера–гинеколога 2008. № 6. С. 9–16.
8. Makrides M., Crowther C.A. Magnesium supplementation in pregnancy // Cochrane Database Syst Rev. 2001. Vol. 4. CD000937.
9. Vormann J., Gunther T., Holtriagl V., Schumann K. Pathobiochemical effects of graded magnesium deficiency in rats // Z Ernährungswiss. 1998. Vol. 37. Suppl 1. P. 92–97.
10. Sheu J.R., Hsiao G., Shen M.Y., Fong T.H., Chen Y.W., Lin C.H., Chou D.S. Mechanisms involved in the antiplatelet activity of magnesium in human platelets // Br J Haematol. 2002. Vol. 119 (4). P. 1033–1041.
11. Sheu J.R., Hsiao G., Shen M.Y., Lee Y.M., Yen M.H. Antithrombotic effects of magnesium sulfate in vivo experiments // Int J Hematol. 2003. Vol. 77 (4). P. 414–419.
12. Herrmann R.G., Laceyfield W.B., Crowe V.G. Effect of ionic calcium and magnesium on human platelet aggregation // Proc Soc Exp Biol Med. 1970. Vol. 135 (1). P. 100–103.
13. Ravn H.B., Vissinger H., Kristensen S.D., Husted S.E. Magnesium inhibits platelet activity—*an in vitro study* // Thromb Haemost. 1996. Vol. 76 (1). P. 88–93.
14. Shechter M. The role of magnesium as antithrombotic therapy // Wien Med Wochenschr. 2000. Vol. 150 (15–16). P. 343–347.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>