

Вегетативні дисфункції після інфекцій та можливості їхньої корекції у загальній практиці (Огляд літератури)

О.Б. Волошина

Одеський національний медичний університет МОЗ України

Метою огляду є аналіз сучасних досліджень щодо лікування вегетативних дисфункцій (ВД) після перенесених інфекцій в амбулаторній практиці. На підставі аналізу даних літератури зроблено огляд національних та зарубіжних клінічних досліджень з діагностики та лікування ВД. Велику увагу в огляді приділяється диференційній діагностиці функціональних порушень вегетативної нервової системи після перенесених інфекцій з органічною патологією, зважаючи на те що прояви ВД після перенесених інфекцій поліморфні і характеризуються дисфункціями серцево-судинної, дихальної систем, фіброміалгіями, погіршенням адаптації пацієнтів до фізіологічних навантажень (кліноортостатичних, фізичних).

В огляді наведено публікації, які свідчать, що в патогенезі ВД після перенесених інфекцій важливе значення мають не тільки порушення імунної системи, але й гіпомagneмія. Деякі публікації зазначають, що корекція гіпомagneмії за рахунок дієти, збагаченої мagneм, часто не приводить до збільшення мagneмію в організмі, що обумовлено порушеннями всмоктування та/або підвищенням його виведення через нирки. Багато досліджень переконливо демонструють, що застосування органічних солей мagneмію (цитрату, лактату та ін.) супроводжується збільшенням його вмісту в організмі і відповідно – корекцією функціональних порушень вегетативної нервової системи.

Ключові слова: вегетативні дисфункції, відновлення після інфекцій, препарати мagneмію, Мagneзіум-антистрес, загальна практика.

Одним із перших звернув увагу на психоемоційні та вегетативні дисфункції (ВД) після перенесеної респіраторної інфекції у 1988 р. лікар Поль Чейні у штаті Невада (США) [1]. Понад 200 хворих скаржилися на підвищену втому, м'язовий біль, зміни настрою, порушення дихання [1, 2]. Комплекс цих симптомів було названо синдромом хронічної втоми (СХВ) [3, 4]. У різних країнах СХВ відомий під різними назвами: синдром поствірусної астенії, синдром хронічної втоми та імунної дисфункції, міалгічний енцефаломієліт, вегетативна дисфункція (ВД), вегетативна дистонія, нейроциркуляторна дистонія [1, 3]. Як самостійне захворювання СХВ уперше був виділений у 1988 р. Центром з контролю захворювань (The Centers for Disease Control – CDC, Атланта, США) [2]. Приводом для цього послужило раптове збільшення кількості хворих зі скаргами на постійну втому, низкою соматичних і психологічних симптомів без видимої причини органічного захворювання у штаті Невада у 1984 р. Подібні спалахи захворювання спостерігали і раніше: у Лос-Анджелесі у 1934 р, в Ісландії у 1948 р., у Лондоні у 1955 р., у Флориді у 1956 р. [4, 5].

За даними вже оприлюдненої XI МКХ, симптомокомплекс змін в організмі пацієнтів, який проявляється різноманітними симптомами порушення функції вегетативної нервової системи, шифрується як 8D83 – «Порушення вегетативної нервової системи внаслідок інфекції» [6].

Значну роль у виникненні ВД відіграють дефіцит макроелементів, зокрема мagneмію, надмірні фізичні і психічні навантаження, вірусна інфекція [5, 7–11].

Вірусні інфекції, такі, як Вірус Епштейна–Барр, цитомегаловірус, віруси простого герпесу I, II, VI типів, вірус Коксаки, гепатит С, ентеровірус, ретровірус можуть служити тригерними факторами ВД, синдрому хронічної втоми (Mavian і співавтори, 1994) [5]. У патогенезі ВД після інфекцій значне місце посідають дисфункції імунної системи, що проявляється як кількісними, так і функціональними імунологічними порушеннями [4]. Існує велика кількість пускових механізмів при інфекційних хворобах, які викликають імунологічні реакції за участю різних типів клітин крові, інтерферону, інтерлейкінів та ін. і призводять до змін імунологічної реактивності та дисфункції вегетативної нервової системи (ВНС), формуванню СХВ, різноманітних вегетативних порушень [5].

Про наявність порушення балансу ВНС з переважанням тону симпатичного відділу ВНС ведеться у дослідженні М. Paganі та співавторів [7], які встановили неадекватну відповідь серцевого м'яза на імпульси із синусового вузла.

Одним із факторів патогенезу ВД, фіброміалгій при ВД і СХВ після перенесених інфекцій є підвищене утворення молочної кислоти у відповідь на фізичне навантаження, порушення транспорту кисню до тканин, зниження числа мітохондрій [4].

Найважливішу роль у патогенезі СХВ, порушень ВНС після інфекцій відіграє дефіцит мagneмію [8]. Відомо, що мagneмію є кофактором більш ніж 300 ферментів, які регулюють різні функції організму [8]. Він бере участь в енергетичному, пластичному і електролітному обміні, виступає в якості регулятора клітинного росту, необхідний на всіх етапах синтезу білка [9]. Вважають, що симптоми ВД, СХВ і фіброміалгій, принаймні частково, є наслідком порушення клітинного метаболізму і дефіциту мagneмію [10]. Для вироблення АТФ необхідно декілька факторів, серед яких мagneмію, яблучна кислота і активні форми вітаміну В. Недолік цих інгредієнтів сприяє переключенню метаболізму на менш ефективний анаеробний шлях [11]. Це зі свого боку спричинює патологічне збільшення рівня молочної кислоти навіть після невеликого фізичного напруження, що клінічно проявляється втомою, слабкістю, болем і м'язовими спазмами.

Симптоми вегетативних дисфункцій після респіраторних інфекцій різноманітні і можуть викликати труднощі при диференційній діагностиці з органічною патологією [12, 13].

Більшість пацієнтів після перенесених інфекцій скаржаться на зниження фізичної та розумової працездатності, дратівливість, мінливий неінтенсивний головний біль, підвищену сонливість у денні години, які тим не менш сполучаються із труднощами засипання вночі. Цей симптомокомплекс більшість авторів називає астеновегетативним синдромом [3], або синдромом хронічної втоми (СХВ) [2, 14].

Якщо астеновегетативні порушення не викликають суттєвих труднощів у діагностиці, то функціональні порушення з боку органів дихання, опорно-рухового апарату та серцево-судинної системи часто викликають труднощі у диференційній діагностиці.

Найчастішими симптомами при порушеннях вегетативної регуляції серцево-судинної системи можуть бути коли-

вання артеріального тиску (АТ), тахікардія та інші мінливі порушення ритму, ниючий малоінтенсивний біль у проекції серця [12, 13].

Характерним для вегетативної дисфункції є наявність змін частоти серцевого ритму та АТ у стані спокою і при фізіологічних навантаженнях [14]. Порушення вегетативної регуляції серцевого ритму у стані спокою найчастіше проявляється у формі дихальної аритмії. Для дихальної аритмії характерною є велика різниця між найменшим та найбільшим інтервалами при електрокардіографії (ЕКГ), яка перевищує 0,1 с у дорослих та 0,15 с у підлітків [14].

Порушення вегетативної регуляції під час фізіологічних навантажень (кліно-ортостатичних, фізичних) можна дослідити під час використання проб з відповідними навантаженнями. Зокрема, позитивною вважається кліно-ортостатична проба, коли при переході з кліно-ортостатичного положення в ортостатичне різниця між рівнями систолічного АТ перевищує 20 мм рт.ст., а частота серцевих скорочень (ЧСС) – 20 ударів за хвилину [15].

Тахікардія при ВД має мінливий характер, змінюючись протягом дня, при кліно-ортостатичній пробі – зменшуючись при затримці подиху на виходу [15]. На відміну від захворювань запального генезу (міокардит, ревматична лихоманка та ін.) при ВД відсутні патологічні зміни у тестах на запальний процес (загальний аналіз крові, С-реактивний протеїн тощо). Поряд з тахікардією при ВД наявні інші порушення ВНС – дихальна аритмія, позитивна КОП, синдром гіпервентиляції, гіпергідроз тощо [16].

Кардіалгії при ВД також мають мінливий характер [17]. Інтенсивність болю над проекцією серця при ВД може змінюватись протягом дня. Біль виникає поступово, триває декілька годин, не пов'язаний з виконанням фізичного навантаження; суттєво не впливає на фізичну працездатність пацієнтів. На ЕКГ часто наявна дихальна аритмія, нормальні показники ЕхоКГ, позитивна КОП, синдром гіпервентиляції. Цей неінтенсивний біль виникає поступово, іноді сполучається з фіброміалгіями, не супроводжується суттєвими змінами стану гемодинаміки, мало впливає на загальний стан пацієнта. Кардіалгії після перенесених інфекційних хвороб потребують диференційної діагностики з міокардитами, ревматичними хворобами, стенокардією, з патологічними змінами у хребті, суглобах верхнього плечового поясу тощо [18].

Коливання артеріального тиску (АТ) також часто спостерігаються при ВД після перенесених інфекцій [19]. Найчастіше порушення вегетативної регуляції гемодинаміки проявляються гіпотензією, але нерідко при ВД спостерігається і короткотривале підвищення АТ. Для диференційної діагностики з артеріальною гіпертензією (АГ) корисним є застосування КОП, добового або домашнього моніторингу АТ, а також двоступеневі проби з фізичним навантаженням. При двоступеневій пробі з фізичним навантаженням [20] характерним для функціонального підвищення АТ при ВД є швидке підвищення систолічного АТ вже на першому ступені навантаження (10–15 присідань) більше за 10–15% від початкового рівня, тоді як на другому ступені навантаження (20–30 присідань) рівень систолічного АТ підвищується не більше ніж на 5% від попереднього і за своїми значеннями наближається до показників нормотензивних пацієнтів.

При АГ після першого та особливо після другого ступеня навантаження систолічний АТ значно перевищує (більше за 10–20% від попереднього рівня) показники нормотензивних пацієнтів, реакція на фізичне навантаження гіпертензивна. При використанні домашнього моніторингу АТ з частими його вимірюваннями (кожні 2–3 год) середньоденний рівень систолічного АТ (САТ) при ВД не перевищує 135 мм рт.ст., тоді як при АГ середньоденний САТ зазвичай більше 135 мм рт.ст., при цьому коливання САТ протягом дня перевищують 10% [21].

Фіброміалгічний синдром при ВД часто сполучається з функціональними серцево-судинними розладами після інфекцій [22, 23]. Фіброміалгії характеризуються болем різної інтенсивності у симетричних точках, або у тих групах м'язів, які напередодні працювали з перенапруженням [23].

Характерними для фіброміалгічного синдрому функціонального генезу є:

- мінливість болю з тенденцією до зменшення за відносно короткий час (протягом 3–5 днів),
- відсутність позитивних лабораторних тестів на наявність запального процесу в організмі,
- відсутність в анамнезі ревматичних захворювань та запальних захворювань сполучної тканини [22].

На дисфункцію ВНС можуть вказувати також, окрім фіброміалгій, наявність інших прояв ВД, а саме – позитивна КОП, дихальна аритмія на ЕКГ, синдром гіпервентиляції, інші функціональні зміни нервової системи [24].

Ще одним із найпоширеніших симптомів ВД є синдром гіпервентиляції, для якого характерним є відчуття нехватки повітря навіть при глибокому вдиху [25–27]. Синдром гіпервентиляції – це приклад неадекватної регуляції дихання, яка призводить до надмірного збільшення обсягів легеневої вентиляції більше метаболічних потреб [27]. У літературі існує безліч синонімів цих термінів: «дихальний невроз», «нейрореспіраторний синдром», «нейрогенна гіпервентиляція», «нейрореспіраторна дистонія», «поведінкова задишка», «непропорційне дихання», «дисфункціональне дихання» [27]. При цьому синдромі показники спірометрії нормальні, або навіть вищі за норму, на відміну від показників спірометрії при бронхообструктивному синдромі [27].

Передумовами появи або посилення симптомів ВД після інфекцій вважають декілька факторів, серед яких переважають:

- спадкова особливість реактивності ВНС,
- гормональні перебудови в організмі,
- дисбаланс імунної системи при інфекційних хворобах,
- дефіцит вітамінів,
- стресові впливи,
- дефіцит магнію [28–32].

Рівень магнію у сироватці є незалежним фактором виникнення головного болю, який часто є проявом ВД [30]. Зокрема, F. Assarzagdegan та співавтори (2016) встановили, що пацієнти з мігренню мають низький вміст магнію у сироватці крові під час нападів мігрені порівняно із здоровими особами. Авторами встановлено, що при рівні магнію у сироватці крові нижче норми частота виникнення гострого головного болю при мігрені збільшується у 35,3 рази ($p=0,001$).

Мета-аналіз 18 досліджень дозволив зробити висновок, що зниження рівня магнію супроводжується суб'єктивною тривожністю, спостерігається при передменструальному синдромі і гіпертензії [31].

Встановлено, що на тлі дефіциту магнію і високій катехоламіновій активності порушується реплікація і транскрипція ДНК, що призводить до порушення синтезу білка і функції мітохондрій [32].

Магній бере участь у процесах клітинного дихання, функціонуванні мембран клітин, збудливості нервової тканини, тонусі м'язових клітин, впливає на функцію ендотелію судин тощо [36–38].

Накопичені експериментальні дані продовжують припускати, що магній відіграє важливу роль у низці нейрологічних станів, включаючи головний біль, стрес, інтоксикацію алкоголем/наркотиками, гостру черепно-мозкову травму, напади, хворобу Паркінсона та хворобу Альцгеймера [36].

Дефіцит магнію виникає при недостатньому надходженні його в організм або при інтенсивному виведенні з організму, а також при збільшенні потреби у ньому [39–41].

Потреба у магнії у нормі збільшується у періоди росту людини, при вікових перебудовах організму (найчастіше у

підлітковому віці, у період клімаксу), під час вагітності, при інтенсивних фізичних вправах тощо [39].

Підвищена потреба у магнії спостерігається також при різних патологічних станах, не тільки у періоди загострення хвороб, але й у періоди відновлення [42–44].

Результати дослідження продемонстрували, що помірно травматичне uszkodження головного мозку швидко знижує концентрацію вільного магнію в експерименті при гострій та хронічній алкогольній інтоксикації до рівнів, нижчих ніж у інтактних тварин [42]. Більш того, рівень магнію залишається нижчим протягом більш тривалого періоду часу, створюючи умови для вторинних змін у мозку після травми.

Основні причини зменшення надходження магнію в організм обумовлені передусім недостатнім вмістом магнію в їжі, а також порушенням його всмоктування при функціональних та органічних захворюваннях шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [32, 43].

Гіпомагніємія також може спостерігатись при підвищенні виведення магнію з організму при різних захворюваннях нирок, головним чином, за рахунок зменшення його реабсорбції у нирках. Слід звернути увагу на ятрогенні причини збільшеного виведення магнію та інших макроелементів при доведених інфузіях, при тривалому застосуванні діуретиків та інших препаратів, які суттєво порушують виведення магнію [41].

Вважають, що при дефіциті магнію створюються умови для підвищеної проникності нервових клітинних мембран для іонів натрію та кальцію, що призводить до глутаматергічної дисфункції N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторів головного мозку, що супроводжується гіперзбудливістю гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, збільшенням трансакції кортикотропін-рилізинг-фактора у паравентрикулярному ядрі гіпоталамуса, підвищенням рівня адренкортикотропного гормону плазми, а далі – розвитком дезадаптації із різноманітними розладами функції ВНС [43–46].

Глутаматергічна дисфункція N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторів головного мозку зустрічається при дефіциті магнію, стресі, гіпергомоцистеїнемії, коморбідній неврологічній патології, вегетативних дисфункціях [45, 47].

Основні шляхи корекції вегетативних дисфункцій після інфекцій мають декілька напрямків. Комплекс немедикаментозних засобів спрямовано на підвищення адаптаційних можливостей організму, що сприяє скорішому відновленню організму [48, 49]. Пацієнтам рекомендують впорядкувати режим сну, відпочинку, фізичних навантажень. У період відновлення хворим також рекомендують психорелаксаційні аутогенні тренування, наприклад при заняттях йогою тощо [49–50].

Пацієнтам з ВД також рекомендують діету, збагачену магнієм [51, 52]. Встановлено, що найбільше магнію міститься у горіхах, насінні гарбуза, кунжуті, гречаній, вівсяній, перловій кашах, бобових, сирах тощо [51, 52].

Низка досліджень свідчить, що збільшення споживання магнію здатне зменшувати ризики психічних, неврологічних розладів, покращувати ендотеліальну функцію, зменшувати ризики серцево-судинних захворювань [51–53]. Зокрема, результати 20-річного дослідження фінських вчених [51], які проаналізували споживання магнію у дієті 2320 чоловіків віком 42–61 років і встановили зворотне співвідношення між споживанням магнію та ризиком депресії (HR 0,53; CI 0,29–0,95; p=0,033).

Проте не завжди дієта може достатньою мірою поповнювати потребу організму у магнії та зменшувати ризики хвороб. Так, Del Gobbo та співавтори [50] проаналізували 2303 статей та результати 16 досліджень, які охоплювали 313 041 осіб, серед яких 11 995 пацієнтів були із серцево-судинними захворюваннями, з яких у 7534 хворих діагностували ІХС. Встановлено, що збільшення рівня магнію у крові на 0,2 моль/л пов'язане зі зменшенням ризику серцево-судинних захворювань на 30% (PP: 0,70; 95% ДІ: 0,56; 0,88 на 0,2 ммоль/л); тенденцією до зниження ризику ІХС (PP: 0,83; 95% ДІ: 0,75, 1,05) та смертельними ускладненнями від ІХС (PP: 0,61; 95% ДІ: 0,37; 1,00). Проте вміст магнію у дієті (на 200 мг/д елементу) не був суттєво асоційований із серцево-судинними захворюваннями (PP: 0,89; 95% ДІ: 0,75; 1,05), але пов'язаний з меншим ризиком ІХС на 22% (PP: 0,78; 95% ДІ: 0,67, 0,92).

Тому провідним у корекції гіпомагніємії і пов'язаних з нею порушень вважають застосування магнійвмістних препаратів [53].

Виділяють чотири покоління препаратів, у складі яких є магній:

- *I покоління* – неорганічні сполуки: окис магнію, серчанокислу магнезю, карбонат магнію;
- *II покоління* – органічні сполуки магнію: лактат, цитрат, підолат, оротат, аспаргінат;
- *III покоління* – комплекси з біологічними лігандами рослинного та тваринного походження: лактат магнію у комплексі з піридоксином, амінокислотами;
- *IV покоління* – комплекси магнію з екзолігандами, які є повними аналогами ендогенних лігандів, зокрема рекомбінантні форми, комплекси з нейропептидами, амінокислотами, ферментами, полісахаридами, ліпідами: Mg-креатиніназа. Неорганічні солі магнію (оксид, карбонат, діоксид, фосфат) мають антагоністичні властивості і для корекції дефіциту магнію не використовуються [53].

Солі магнію (такі, як підолат і цитрат) мають більш високу здатність засвоюватися (на 30–40%) із ШКТ і проникати у внутрішньоклітинний простір порівняно з неорганічними солями [54].

Одночасне вживання магнію з магнезіофіксаторами (вітамін В₆, В₁₂, таурин, карнітин та ін.) підвищує засвоєння магнію, біозасвоєння якого підвищується на 40–50% за наявності піридоксину [28].

Цитрат магнію має слабколужні властивості, що призводить до підвищення лужності крові і, як наслідок, – сечі, суглобової та інших рідин організму, нормалізації кислотно-лужної рівноваги, що запобігає утворенню каменів у нирках, жовчовивідних протоках, слинних залозах тощо [43]. На відміну від неорганічних солей цитрат магнію не викликає ураження слизової оболонки ШКТ і характеризується набагато кращою переносимістю. Використання саме цитрату магнію також призводить до кращого засвоєння Mg²⁺ при зниженій кислотності шлунка порівняно з лактатом та іншими органічними формами магнію [42].

Препарати магнію як антиаритмічні засоби, що поєднують властивості препаратів I і IV класу, використовують давно [55, 56]. Магній запобігає втраті калію клітиною і зменшує варіабельність тривалості інтервалу Q-T, яка є прогностично несприятливим фактором розвитку фатальних шлуночкових аритмій [56].

Сульфат магнію належить до засобів усунення шлуночкової тахікардії типу «пірует» («torsade des pointes»), найбільш часто зустрічається у пацієнтів з подовженим інтервалом Q-T [58].

У літературі є свідчення, що ефективний контроль швидкості (зменшення частоти серцевих скорочень нижче за 100 ударів за хвилину) і/або встановлення нормального синусового ритму спостерігалось у 84% пацієнтів, які отримували внутрішньовенно сульфат магнію, порівняно з 53% пацієнтами, які отримували плацебо [59].

Застосування магнійвмістних препаратів вивчали під час лікування протягом 8 тиж у хворих з метаболічним синдромом [60]. На тлі лікування спостерігалось зростання концентрації іона магнію в еритроцитах (на 35,9%), зниження імунореактивного інсуліну на 55%, зниження рівня HbA1c до 6,9%.

Опубліковані результати 15-річного спостереження за 31 пацієнтом з пролапсом мітрального клапана (ПМК) [53]. Під впливом лікування солями магнію (оротат магнію у дозі

1500 мг на добу 98,4 мг елементарного Mg) протягом 3 міс щорічно (2 курси на рік) встановлено зменшення проявів вегетативної дистонії, судинних порушень, геморагічного синдрому, психопатологічних розладів та їхньої сукупності: зменшилася глибина пролабування стулок мітрального клапана ($3,4 \pm 0,1$ проти $4,7 \pm 0,1$ мм), частота і ступінь мітральної регургітації (1 ступінь – 16,1%; 2 ступінь – 0%), частота миксоматозної дегенерації стулок (19,4%), лівого передсердя ($2,9 \pm 0,1$ проти $3,1 \pm 0,1$ %), покращилася діастолічна функція міокарда лівого шлуночка [53].

Л.С. Пак обстежила 290 осіб з ПМК, у тому числі 60 (21%) з безсимптомним перебігом захворювання. Автором під час терапії препаратом магнію (магнію орататом) встановлено зниження частоти синусової тахікардії, надшлуночкових і шлуночкових екстрасистол, зменшення тривалості інтервалу QT [54].

Накопичені експериментальні дані демонструють, що застосування магнію має корегуючий вплив на низку нейрологічних станів, включаючи головний біль, тривогу, депресію, стрес, інтоксикацію алкоголем/наркотиками, гостру черепно-мозкову травму, хворобу Паркінсона та хворобу Альцгеймера [31, 36, 62].

Експериментальні і клінічні дані, які детально викладені в огляді літератури [31], свідчать про ефективність вживання Mg та вітаміну B₆ на суб'єктивну тривогу при різних соматичних хворобах. В огляді використано еквівалентні пошукові терміни з використанням бази даних Ovid Medline, PsychInfo, Embase, CINAHL та Cochrane та 18 оглядів літератури стосовно цієї теми. Автор робить висновок про ефективність Mg при лікуванні тривожності легкого ступеня, зокрема при передменструальному синдромі, артеріальній гіпертензії. Він пропонує у подальшому здійснювати рандомізовані контрольовані дослідження щодо підтвердження ефективності Mg як нової терапії для суб'єктивної тривожності.

Експериментальні дослідження [36] довели, що введення треолату магнію позитивно впливає на перебіг хвороби Альцгеймера в експериментальних моделях.

Результатами клінічних досліджень доведено, що тривала (від 6 тиж) терапія магнійвмістними препаратами здатна достовірно знижувати психічні та соматичні (вегетативні) прояви стресу і тривоги з тією самою ефективністю, що і застосування бензодіазепінів та інших анксиолітиків [62]. Також було показано, що на тлі застосування магнійвмістних препаратів у дозі, яка покриває добову потребу в магнії (248 мг елементарного магнію на добу), стійкість організму до стресу зростає [63], що проявлялось у достовірному зменшенні симптомів депресії та тривоги.

Результати дослідження Е.К. Tarleton тривожних розладів у 112 пацієнтів, які вживали хлорид магнію протягом 6 тиж, демонструють клінічно значуще поліпшення PHQ-9 -6,0 бала (СІ -7,9, -4,2; $p < 0,001$) і поліпшення генералізованих тривожних розладів – 7 балів -4,5 бала (СІ -6,6, -2,4; $p < 0,001$) [64]. Середній рівень прихильності становив 83% від кількості таблеток. Додатки добре переносилися, і 61% учасників повідомили, що у майбутньому будуть використовувати магній. Подібні ефекти спостерігалися незалежно від віку, статі, початкової тяжкості депресії, вихідного рівня магнію або застосування антидепресантів. Було зроблено висновок, що магній – ефективний при легкій та помірній депресії у дорослих і добре переноситься без необхідності ретельного моніторингу токсичності [64].

Встановлено, що гіпомагнезія підвищує вивільнення речовини P, що призводило до ініціації нейрогенного запалення та подальшого класичного запалення [65]. Вживання магнію також послаблює вивільнення речовини P і відповідно знижує нейрогенне запалення [66].

Різні субстанції магнію, залежно від аніону (окис, хлорид, глюконат, лактат, цитрат та ін.), мають різне біозасвоєння магнію та інші відмінності у фармакодинаміці [67–69].

Практично повна утилізація цитрату (перетворення у вуглекислий газ і воду) робить його ідеальним переносником магнію [70]. Загалом, цитрат магнію застосовується у терапії більше 50 років і використовується для профілактики утворення ниркових каменів (25 досліджень), при лікуванні і профілактиці гіпомагнеземії і гіпокаліємії (8 досліджень), при судинних захворюваннях (5 досліджень) і в акушерстві (4 дослідження). Інші медичні застосування цитрату магнію (3 дослідження) включають нормалізацію мінеральної щільності кісток, лікування синдрому неспокійних ніг і бронхіальної астми [70].

У великих дозах (10–30 г) цитрат магнію діє як осмотичний проносний засіб і використовується при підготовці товстої кишки у дорослих, дітей і підлітків для проходження діагностичних процедур (колоноскопія або рентгеновське обстеження кишечника) або для підготовки до хірургічного втручання [71]. Дані доказової медицини свідчать, що застосування цитрату магнію забезпечує очисний ефект з мінімальними втратами рідини з організму. У дослідженні взяли участь 232 осіб, 118 пацієнтів отримували фосфат натрію, а 115 пацієнтів з ризиком фосфорної нефропатії – цитрат магнію. При цьому у групі цитрату магнію спостерігалися менші втрати рідини організмом, що сприяло більш швидкому відновленню функцій кишечника після процедури [72].

Цитрат магнію сприяє активації транспорту магнію всередину клітини. Порівняно з неорганічними сполуками і амінокислотними хелатами, цитрат магнію не тільки приводить до більшого збільшення вмісту калію, натрію і магнію в плазмі крові, але і викликає значне збільшення активності Na, K-насосів в еритроцитах [73].

Висока біодоступність цитрату магнію підтверджується результатами клініко-фармакологічних досліджень. У здорових добровольців збільшення кількості магнію після навантаження в 25 ммоль магнію була значно вище в разі застосування цитрату магнію, ніж оксиду магнію ($p < 0,05$) [74].

На відміну від неорганічних солей цитрат магнію не викликає ураження слизової оболонки ШКТ і має набагато кращу переносимість [75].

Використання саме цитрату магнію також приводить до кращого засвоєння магнію при зниженій кислотності шлунка порівняно з лактатом і іншими органічними формами магнію [76]. У дослідження увійшли результати оцінювання біодоступності амінокислотного хелату магнію, цитрату магнію і оксиду магнію у 46 здорових добровольців, які приймали по 300 мг елементарного магнію на добу одноразово і/або протягом 60 днів. Оцінювали кількість магнію в сечі у динаміці застосування препаратів. Органічні форми магнію (цитрат і амінокислотний хелат) продемонстрували великий ступінь всмоктування, ніж оксид магнію ($p = 0,03$). Водночас цитрат магнію приводив до найбільшої середньої концентрації сироваткового магнію порівняно з іншими препаратами як після одноразового ($p = 0,03$), так і після багаторазового вживання ($p = 0,006$). Багаторазове застосування цитрату магнію також приводило до значного збільшення концентрації магнію у сліні порівняно з іншими дослідженими формами магнію ($p = 0,03$) [76].

Підвищений вміст магнію в сечі може запобігти осадженню сполук кальцію і, таким чином, сповільнювати виникнення оксалатних каменів. При тривалій замісній терапії магнієм (200–250 мг солей у день) частка рецидивів каменеутворення у пацієнтів з оксалатних каменями знижується на 90% [77].

Експериментальні дослідження свідчать, що використання тільки цитрату калію може призводити до загострення утворення ниркових конкрементів, у той час як спільне застосування з цитратом магнію повністю виключає каменеутворення [78].

Магній і цитрат-аніон виступають інгібіторами кристалізації оксалатів у сечі. Спостереження за 50 пацієнтами з рецидивуючою сечокам'яною хворобою продемонстрували, що цитрат магнію збільшує час агломерації кристалів оксалату

кальцію у сечі [79], тим самим сприяючи уповільненню каменеутворення.

У подвійному сліпому дослідженні 64 пацієнта були рандомізовані на дві групи: приймали плацебо або цитрати калію, магнію (42 мг K^+ /добу, 42 мг Mg^{2+} /добу) протягом 3 років [80]. Результати засвідчили, що нові конкременти утворилися у 63,6% пацієнтів у групі плацебо; у групі пацієнтів, які приймали цитрати магнію і калію, тільки 12,9% пацієнтів мали нові конкременти в нирках. Спільне вживання цитратів магнію і калію мало статистично значущий ефект у зниженні ризику каменеутворення навіть після поправок на вік і на порушення кальцій-оксалатного балансу в сечі (відношення шансів 0,1; 95% довірчий інтервал 0,03–0,36) [80].

Цитрат магнію ефективний при компенсації і профілактиці порушень електролітного балансу, зокрема при застосуванні діуретиків [81]. У дослідженні взяли участь 22 добровольці, які отримували гідрохлортиазид у дозі 50 мг/добу, 10 осіб одночасно отримували суміш цитратів магнію і калію (42 мг K^+ /добу, 42 мг Mg^{2+} /добу), а 12 осіб – тільки хлорид калію (42 мг K^+ /добу). Крім компенсації дефіциту калію, композиції цитратів K і Mg сприяли підвищенню лужності сечі (тобто підвищенню рН сечі), зниженню рівнів сечової кислоти і зниженню насичення оксалатом кальцію. Хлорид калію приводив тільки до збільшення вмісту калію в сечі і не впливав на рівні магнію [81].

В іншому дослідженні [82] вміст магнію у сироватці крові визначали у 242 здорових добровольців, які приймали тіазидні діуретики. Встановлено, що гіпомагнеземія (магній $<1,8$ мг/дл) сформувалася протягом 3 тиж застосування діуретиків у 19% обстежених. У той самий час у групі 131 добровольця, які отримували одночасно і тіазиди, і цитрат магнію, гіпомагнеземія розвинулася менш ніж у 5% обстежених. Цитрат магнію сприяв нормалізації концентрацій магнію у плазмі крові [82].

Рівень магнію у плазмі крові нижче 0,76 ммоль/л розглядається як значущий фактор ризику виникнення інфаркту міокарда та інсульту: європейське епідеміологічне дослідження з кардіоваскулярних захворювань визначило гіпомагнеземію як важливий фактор ризику смертності від інсульту і серцево-судинних захворювань [83].

Вживання цитрату магнію поліпшує функцію ендотелію у пацієнтів з хворобою коронарних артерій [84]. Цитрат магнію при застосуванні спільно з цитратом калію запобігає кальцифікації судин, що призводить до повного відновлення нормального позаклітинного гомеостазу мінералів і сечової кислоти [84].

Цікаво відзначити, що вживання цитрату магнію сприяє поліпшенню зору і відновлення очного кровотоку і у пацієнтів з нормотензивною формою глаукоми (тобто глаукоми на тлі нормального очного тиску) [85]. Результати дослідження 15 пацієнтів з глаукомою, які отримували 300 мг елементного магнію на добу у вигляді цитрату магнію протягом 1 міс, порівнювали з результатами пацієнтів контрольної групи, які отримували плацебо. Допплерографія очних судин продемонструвала, що терапія цитратом магнію приводить до поліпшення в очному кровоотоці і до збільшення периметра полів зору ($p<0,05$) [85].

Інший дуже важливий напрямок вивчення ефективності цитрату магнію – терапія мігрені. Профілактичний вплив перорального вживання цитрату магнію (600 мг/добу протягом 3 міс) вивчали у 40 пацієнтів з мігренню без аури. Частота нападів ($p=0,005$), інтенсивність болю ($p<0,001$) і амплітуда відведення P1 ($p<0,05$) виявилися значно нижче, ніж у групі плацебо. Кортикальний кровотік значно підвищився після вживання цитрату магнію порівняно з плацебо ($p<0,01$) [86].

Перспективним є використання цитрату магнію у спортивній медицині. Наприклад, цитрат магнію може бути вико-

ристаний для лікування гострої гірської хвороби і частково знімає симптоми цього захворювання [87].

У кількох дослідженнях аналізували безпеку і ефективність застосування лактату магнію і цитрату магнію у вагітних. Як показав мета-аналіз п'яти плацебо-контрольованих досліджень, в яких взяли участь 352 жінки (150 мг солі магнію 2 рази на день), призначення цитрату магнію з 4–5-го тижня гестації у вагітних з дефіцитом магнію приводить до достовірного зниження рівня спонтанних викиднів [88]. З міркувань безпеки лише деякі субстанції можуть використовуватися для підготовки до колоноскопії у період вагітності і серед них – цитрат магнію [89].

Вживання цитрату магнію сприяє покращанню кальцієвого обміну, збільшенню мінеральної щільності кісткової тканини [85]. У дослідженні, в якому взяли участь 20 жінок у постменопаузі, 10 отримували магнію цитрат (1830 мг/добу) протягом 30 днів, 10 – плацебо. Пероральне вживання цитрату магнію викликало значне зниження інтактного паратгормону (iPTH) у сироватці крові ($p<0,05$), збільшення сироваткового остеокальцину ($p<0,001$) і зменшення дезоксипіридиноліну у сечі ($p<0,001$), що свідчить про зменшення інтенсивності реабсорбції кальцію у кістках [90].

Застосування магнію ефективно при судоммах. Дослідження С. Roffe продемонструвало, що застосування цитрату магнію у дозі, еквівалентній 300 мг елементарного магнію, протягом 6 тиж зумовлювало достовірне зниження середнього числа судом 5 (95% ДІ 4–8; $p=0,07$) порівняно з групою плацебо ($n=29$), в якій середнє число судом становило 9 (95% ДІ 6–17) [91].

У літературі є свідчення про успішне застосування препаратів магнію за наявності бронхообструктивного синдрому [92–94].

У дослідженні О. Bede продемонстровано, що 12-тижневе вживання цитрату магнію дозволило зменшити використання бронходилаторних інгаляцій у дітей зі стабільною бронхіальною астмою. У групі 89 дітей віком 4–16 років кожна дитина отримувала або 1 капсулу цитрату магнію (7 років – 200 мг/добу; >7 років – 290 мг/добу), або 1 капсулу плацебо. Частота використання бронходилаторів була значно вищою після 12 тиж у групі плацебо, ніж у групі пацієнтів, які приймали цитрат магнію ($p<0,05$) [92].

Наші дослідження довели, що застосування лактату магнію у сполученні з вітаміном B_6 (магнікум) у добовій дозі магнію 288 мг/добу протягом 4 тиж у хворих на АГ, поєднаної з ХОЗЛ, сприяло зменшенню потреби у бронходилаторних у 75,8% (з 29 пацієнтів) порівняно з 36,7% (з 30 пацієнтів контрольної групи) ($p<0,001$) [93].

В.Г. Майданик та співавтори (2010) у своєму дослідженні продемонстрували корегуючий вплив сполук магнію на функціональний стан вегетативної нервової системи у дітей з вегетативними дисфункціями [94]. Застосування магнію з вітаміном B_6 у середньо-добовій дозі 10–30 мг/кг через 2 тиж лікування приводило до корекції вегетативних та когнітивних порушень, психоемоційних розладів.

В Україні випускається препарат Магнікум-антистрес, який за вмістом діючих сполук – магнію і вітаміну B_6 – цілком відповідає оригінальному препарату [95]. Препарат є фіксованою комбінацією цитрату магнію (618 мг солей цитрату магнію, що еквівалентно 100 мг елементного магнію) і піридоксину гідрохлориду (у кількості 10 мг). Таке дозування дозволяє проводити лікування препаратом за простою схемою: 1 таблетка 3 рази на день, а для підтримуючого курсу лікування – по 1 таблетці 2 рази на день [95].

Таблетки Магнікум-антистрес слід приймати під час їди, не розжовуючи, запиваючи склянкою води. Тривалість курсу терапії гіпомагнеземії становить 1 міс; профілактичне призначення або підтримуюча терапія може бути від 2 міс і більше. Рівень магнію у плазмі крові нижчий за 0,76–0,8 ммоль/л є підставою для активної корекції гіпомагнемії [83].

На підставі світового досвіду і наведених вище публікацій дозування цитрату магнію (препарат Магнікум-антистрес) і тривалентність терапії можна рекомендувати залежно від віку, стану пацієнтів, захворювань, супутньої терапії, рівня гіпоманіємії.

При вегетативних дисфункціях після інфекційних хвороб рекомендується застосовувати магнію цитрат з вітаміном В₆ (Магнікум-антистрес) по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 3–4 тиж, потім по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 6–8 тиж.

При бронхообструктивному синдромі рекомендується застосовувати магнію цитрат з вітаміном В₆ (Магнікум-антистрес) по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 3–4 тиж, потім по 1 таблетці 1–2 рази на добу протягом 10–12 тиж.

Для профілактики утворення каменів при сечокам'яній хворобі рекомендують приймати магнію цитрат з вітаміном В₆ (Магнікум-антистрес) по 1 таблетці 1–2 рази на добу протягом 6–12 міс.

Для профілактики відносного дефіциту магнію у пацієнтів, які приймають тiazидові або петльові діуретики, рекомендують приймати магнію цитрат з вітаміном В₆ (Магнікум-антистрес) по 1 таблетці 1 раз на добу протягом курсу діуретичної терапії.

Для профілактики постменопаузального остеопорозу і дефіциту магнію у складі комплексної терапії рекомендують

приймати магнію цитрат з вітаміном В₆ (Магнікум-антистрес) по 1 таблетці 1 раз на добу протягом курсу 6–12 міс.

Для корекції дефіциту магнію у вагітних з гестозами рекомендують приймати магнію цитрат з вітаміном В₆ (Магнікум-антистрес) по 1 таблетці 1 раз на добу протягом курсу 3–6 міс.

ВИСНОВКИ

1. Прояви вегетативних дисфункцій (ВД) після перенесених інфекцій поліморфні і характеризуються дисфункціями серцево-судинної, дихальної систем, фіброміалгіями, погіршенням адаптації пацієнтів до фізіологічних навантажень (кліноортостатичних, фізичних). Ці симптоми часто сполучаються, але потребують прискіпливої диференційної діагностики з органічною патологією.

2. У патогенезі ВД після перенесених інфекцій важливе значення мають не тільки порушення імунної системи, але й гіпоманіємія. Корекція гіпоманіємії за рахунок дієти, збагаченої магнієм, часто не приводить до збільшення магнію в організмі, що обумовлено порушеннями всмоктування та/або підвищенням його виведенням через нирки.

3. Застосування органічних солей магнію (цитрату, лактату та ін.) супроводжується збільшенням його вмісту в організмі і відповідно – корекцією вегетативних дисфункцій.

Вегетативные дисфункции после инфекций и возможности их коррекции в общей практике (Обзор литературы)

Е.Б. Волошина

Целью обзора является анализ современных исследований по лечению вегетативных дисфункций (ВД) после перенесенных инфекций в амбулаторной практике. На основании анализа данных литературы сделан обзор национальных и зарубежных клинических исследований по диагностике и лечению ВД. Большое внимание в обзоре уделяется дифференциальной диагностике функциональных нарушений вегетативной нервной системы после перенесенных инфекций с органической патологией, несмотря на то что проявления ВД после перенесенных инфекций полиморфные и характеризуются дисфункциями сердечно-сосудистой, дыхательной систем, фибромиалгии, ухудшением адаптации пациентов к физиологическим нагрузкам (клиноортостатических, физических и др.).

В обзоре приведены публикации, свидетельствующие, что в патогенезе ВД после перенесенных инфекций важное значение имеют не только нарушения иммунной системы, но и гипоманіємія. Некоторые публикации указывают, что коррекция гипоманіємії за счет диеты, обогащенной магнием, часто не приводит к увеличению магния в организме, что обусловлено нарушениями всасывания и/или повышенным его выведением через почки. Многие исследования убедительно показывают, что применение органических солей магния (цитрата, лактата и др.) сопровождается увеличением его содержания в организме и соответственно – коррекцией функциональных нарушений вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: вегетативные дисфункции, восстановление после инфекций, препараты магния, Магнікум-антистресс, общая практика.

Vegetative dysfunctions after infections and possibilities of their correction in the general practice (Review of the literature)

O.B. Voloshyna

The purpose of the review is to analyze current research on the treatment of autonomic dysfunctions (VD) after post-infections in outpatient practice. On the basis of the analysis of literature data, a review of national and foreign clinical studies on the diagnosis and treatment of VD was made. The review focuses on the differential diagnosis of functional disorders of the autonomic nervous system after transmitted infections with organic pathology, considering that the manifestations of VD after the transferred infections are polymorphic and characterized by dysfunctions of the cardiovascular, respiratory systems, fibromyalgia, poor adaptation of patients to physiological loads (clinortostatic, physical etc). In the review, there are publications that show that in the pathogenesis of VD after infections, not only impairment of the immune system, but also hypomanemia is important.

A number of publications suggest that correction of deficiency of magnesium due to a magnesium-enriched diet often does not lead to an increase in magnesium in the body due to abnormal suction and/or increased excretion through the kidneys. Many studies convincingly demonstrate that the use of organic salts of magnesium (citrate, lactate, etc.) is accompanied by an increase in its content in the body and, accordingly, correction of functional disorders of the autonomic nervous system.

Key words: vegetative dysfunction, post-infection recovery, magnesium preparations, anti-stress Magnesium, general practice.

Сведения об авторе

Волошина Елена Борисовна – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2.
E-mail: obv5@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Bell E.J., McCarthey R.A., Riding M.H. /Coxsackie B viruses and myalgic encephalomyelitis/ J. R. Soc. Med. 1988; 81: 329-31.
- Joop p van de Merwe–Sjögren's syndrome: information for patients and professionals: <http://www.painful-bladder.org/pdf/ch6.pdf>
- Гороховская Г.Н., Чернецова Е.В., Петина М.М. Синдром хронической усталости: состояние проблемы// Новости медицины и фармации. 2010. 11-12 (331-332).
- Bounous G., Molson J. Competition for glutathione precursors between the immune system and the skeletal muscle: pathogenesis of chronic fatigue syndrome // Med. Hypotheses. 1999. Oct.; 53 (4): 347-9.
- Buchwald D. Post-viral Fatigue Syndrome / Ed. by R. Jenkins, J. Mowbray. 1991: P. 117–136.
- Устинов А.В. Международная классификация болезней 11-го пересмотра: комментарий ВОЗ. Морион, 2018.
- Pagani M., Ospedale L. Sacco. Chronic fatigue syndrome: a hypothesis focusing on the autonomic nervous system // Clin. Sci (Colch). 1999 Jan. 1; 96 (1): 117-125.
- Altura B.M. Basic biochemistry and physiology of magnesium: a brief re-

- view // *Magnesium & Trace Elements*. 1991; V. 10: P. 167-171.
9. Бурчинский С.Г. Проблема дефицита магния в организме: методы фармакологической коррекции // *Здоровье Украины*. – 2005. – С. 5–6.
10. Magnesium status and parameters of the oxidant-antioxidant balance in patients with chronic fatigue: effects of supplementation with magnesium / Manuel y Keenoy B., Moorkens G., Vertommen J., Noe M., Nuve J., De Leeuw I. // *J. Am. Coll. Nutr.* 2000 Jun.; 19(3): 374-82.
11. Abraham G., Flechas J. Management of fibromyalgia: Rationale for the use of magnesium and malic acid // *J. Nutr. Med.* 1992; 3: 49-59.
12. Барна О.Н. Вегетососудистая дистония: комментарии специалиста: взгляд кардиолога // *Медикс. Анти-Ейджинг*. – 2009. – № 5. – С. 30–32.
13. Fink P, Rosendal M, Olesen F. Classification of somatization and functional somatic symptoms in primary care // *Aust N Z J Psychiatry*. 2005; 39(9): 772-781.
14. Вегетативная дистония / И.Н. Захарова и др. // *Медицинский совет*. – 2015. – № 14. – С. 98–104.
15. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей: руководство для врачей. – М.: Медицина, 1987. – С. 136–190.
16. Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е. Клинические проявления и лечение синдрома вегетативной дисфункции у детей и подростков // *Педиатрия*. – 2012. – № 2(9). – С. 92–102.
17. Маколкин В.И. Вегетативная (автономная) дисфункция сердца / В.И. Маколкин / *Кардиология: национальное руководство* (под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Гл. 22. – С. 1158–1168.
18. Хайтович Н.В. Лечение кардинальных проявлений вегетативной дисфункции (синдром солдатского сердца): [гипервентиляционный синдром, синдром усилия] // *Здоров'я України XXI сторіччя: медична газета*. 2015 березень. – № 1. Клінічна фармація. – С. 26–27.
19. Швец Н.И., Бенца Т.М., Дидух Л.А. Нейроциркуляторная дистония: диагностика и лечение (лекция) // *Семейная медицина*. – 2009. – № 1. – С. 23–28.
20. Пат. 110442. Україна МПК Ф61В 5/02 (2006.01). Спосіб диференційної діагностики есенціальної артеріальної гіпертензії та нейроциркуляторної дистонії гіпертензивного типу / О.Б. Волошина, В.В. Саморукова, С.В. Бусел, І.С. Лисий, О.Р. Дукова, А.О. Чайка, Т.О. Дичко, В.О. Удовця; власник Одеський національний медичний університет. № а2014 11463. Заявл. 21.10.14. Опубл. 25.12.2015, Бюл.№24. 21. Волошина О.Б., Саморукова В.В., Бусел С.В. Інформативність різних методик моніторингу рівня артеріального тиску // *Семейная медицина*. – 2014. – № 4 (54). – С. 136–138.
22. Чичасова Н.В., Иголкина Е.В. Терапия синдрома фибромиалгии на современном этапе // *Современная ревматология*. – 2014. – № 2. – С. 65–71.
23. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity / Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A et al. // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62(5): 600–10. DOI: 10.1002/acr.20140.
24. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain VRI / Cagnie B, Coppieters I, Denecker S, et al. // *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Jan 8. pii: S0049-0172(14)00002-X. DO
25. Синдром вегетативной дисфункции у детей и подростков / Л.С. Чутко, Т.Л. Корнишина, С.Ю. Сурушкина и др. // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2018. № 1. doi.org/10.17116/jnevro20181181143-49.
26. Вейн А.М., Молдовану И.В. Нейрогенная гипервентиляция. – Кишинев, 1988. – С. 10–37.
27. Дараган Н.В., Чикина С.Ю. Гипервентиляционный синдром в практике врача пульмонолога: патогенез, клиника, диагностика // *Пульмонология*. – 2011. – № 5. – С. 87–96.
28. Стресс и расстройства адаптации / Акарачкова Е.С., Котова О.В., Вершинина С.В., Рябконов И.В. // *Лечащий врач*. – 2014. – № 6. – С. 61.
29. Баринов А. Сегментарные механизмы формирования мышечного спазма, спастичности и хронизации боли // *Врач*. – 2012. – № 5. – С. 17–23.
30. Serum concentration of magnesium as an independent risk factor in migraine attacks: a matched case-control study and review of the literature / Assarzadegan F. et al. // *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2016. May 2.
31. Boyle N.B., Lawton C.L., Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress-A Systematic Review // *Nutrients*. 2017 Apr 26; 9(5). pii: E429. doi: 10.3390/nu9050429.
32. Rowe W.J. Correcting magnesium deficiencies may prolong life // *Clin Interv Aging*. 2012; 7: 51-54.
33. Schlingmann K.P., Konrad M., Seyberth H.W. Genetics of hereditary disorders of magnesium homeostasis // *Pediatr Nephrol*. 2004; 19: 13–25.
34. Correlation of magnesium intake with metabolic parameters, depression and physical activity in elderly type 2 diabetes patients: a cross-sectional study / Huang J.H., Lu Y.F., Cheng F.C., Lee J.N., Tsai L.C. // *Nutrition J*. 2012. 11(1). P. 41. doi: 10.1186/1475-2891-11-41.
35. Boyle N.B., Lawton C.L., Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress-A Systematic Review // *Nutrients*. 2017 Apr 26; 9(5). pii: E429. doi: 10.3390/nu9050429.
36. Vink R. Magnesium in the CNS: recent advances and developments // *Magnes. Res.* – 2016. – 29 (3). – P. 95–101. doi:10.1684/mrh.2016.
37. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences // *Magnes Res*. 2005; 18(4): 275–284.
38. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects / Saris N.E., Mervaala E., Karppanen H., Khawaja J.A., Lewenstam A. // *Clin Chim Acta*. 2000; 294: 1–26.
39. Naderi A.S.A., Reilly R.F.Jr. Hereditary etiologies of hypomagnesemia // *Nature Clinical Practice Nephrology*. 2008; 4: 80–89.
40. Schlingmann K.P., Konrad M., Seyberth H.W. Genetics of hereditary disorders of magnesium homeostasis // *Pediatr Nephrol*. 2004; 19: 13–25.
41. Hypomagnesemic hypocalcemia in chronic renal failure / Torralba A., Portoles J., Perez A.J., Barrientos A. // *Am J Kidney Dis*. 1993; 21: 167–171.
42. Vink R, Byard RW. Alcohol intoxication may exacerbate the effects of blunt cranial trauma through changes in brain free magnesium levels // *J Forensic Sci*. 2012; 57: 979-82.
43. Дефицит магния как проблема стресса и дезадаптации у детей / Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Федотова Л.Э. // *ПМЖ*. – 2012. – Т. 20, № 16. – С. 813–21.
44. Altered emotionality, hippocampus-dependent performance and expression of NMDA receptor subunit mRNAs in chronically stressed mice / Costanunes J, Zubareva O, Araújo-Correia M, Valença A, Schroeter CA, Pawluski JL, Vignisse J, Steinbusch H, Hermes D, Philipines M, Steinbusch HM, Strekalova T. // *Stress*. 2014; 17(1): 108-116.
45. Antidepressantlike activity of magnesium in the chronic mild stress model in rats: alterations in the NMDA receptor subunits / Pochwat B, Szweczyk B, Sowa-Kucma M, Siwek A, Doboszewska U, Piekoszewski W, Gruca P, Papp M, Nowak G // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014; 17(3): 393-405.
46. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment / Sartori SB, Whittle N, Hetzenauer A, Singewald N. // *Neuropharmacology*. 2012; 62(1): 30 4-312.
47. Marsden WN. Stressor-induced NMDAR dysfunction as a unifying hypothesis for the aetiology, pathogenesis and comorbidity of clinical depression // *Med Hypotheses*. 2011; 77(4): 508-528.
48. Effectiveness of yoga for menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Cramer H., Lauche R., Langhorst J., Dobos G. // *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012; 2012: 863-905. doi:10.1155/2012/863905.
49. Mishra N, Mishra VN. Exercise beyond menopause: Dos and Don'ts // *J Midlife Health*. 2011; 2(2): 51-56.
50. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / Del Gobbo LC et al. // *Am J Clin Nutr*. 2013 Jul; 98(1): 160-73. doi: 10.3945/ajcn.112.053132.
51. Dietary magnesium intake and the incidence of depression: a 20-year follow-up study / Yary T., Lehto S.M., Tolmunen T., Tuomainen T.-P., Kauhanen J. et al. // *J. Affect. Disord*. 2016. – 193. – P. 94–98. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.056.
52. Rodriguez-Morón M., Guerrero-Romero F. Oral Magnesium Supplementation Improves Insulin Sensitivity and Metabolic Control in Type 2 Diabetic Subjects A randomized doubleblind controlled trial // *Diabetes care* 2003; 26:1147-1152
53. Трицветова Е.Л. Магний в клинической практике // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2012. – № 8 (4). – С. 545–553.
54. Hoy S.M., Scott L.J., Wagstaff A.J. Sodium picosulfate/magnesium citrate: a review of its use as a colorectal cleanser // *Drugs*. 2009; 69 (1): 123-36.
55. Chliladakis J, Stathopoulos C, Davlouros P, et al. Intravenous magnesium sulphate versus diltiazem in paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2001; 79:287-291.
56. Davey M.J., Teubner D.A. Randomized controlled trial of magnesium sulfate in addition to usual care, for rate control in atrial fibrillation // *Annals of Emergency Medicine*. 2005; 45: 347–353.
57. Давыдова С., Яровой С. Препараты магния в лечении и профилактике суправентрикулярных тахикардий у больных урологического профиля // *Врач*. – 2011. – № 9. – С. 44–49.
58. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences // *Magnes Res*. 2005; 18(4): 275–284.
59. Antiarrhythmic effects of increasing the daily intake of magnesium and potassium in patients with frequent ventricular arrhythmias / Zehender M., Meinertz T., Faber T., et al. // *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 1028–1034.
60. Метаболический синдром и дефицит магния: особенности течения и лечения / Шилов А.М., Галанова А.С., Грязнов Д.А. и др. // *Врач*. – 2008. – № 9. – С. 44–48.
61. Пак Л.С. Значение магния в патогенезе и лечении больных пролапсом митрального клапана // *Трудный пациент*. – 2007. – № 5 (5). – С. 13–6.

62. Eby GA, Eby KL. Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis // *Med Hypotheses*. 2010; 74(4): 649-660.
63. Роль дефицита магния в формировании клинических проявлений стресса у женщин / Акарачкова Е.С., Шавловская О.А., Вершинина С.В., Котова О.В., Рябоконь И.В. // *Проблемы женского здоровья*. – 2013. – № 3 (8). – С. 25–32.
- 64 Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial / Tarleton E.K., Littenberg B., MacLean C.D., Kennedy A.G., Daley C // *PLoS One*. 2017 Jun 27. 12(6). e0180067. – doi: 10.1371/journal.pone.0180067.
65. Weglicki WB, Phillips TM. Pathobiology of magnesium deficiency: A cytokine/neurogenic inflammation hypothesis // *Am J Physiol* 1992; 263: R734-7.
66. Kramer JH, Phillips TM, Weglicki WB. Magnesium-deficiency-enhanced post-ischemic myocardial injury is reduced by substance P receptor blockade // *J Mol Cell Cardiol*. 1997; 29: 97-110.
67. Ranade V.V., Somberg J.C. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans // *Am J Ther*. 2001; 8 (5): 345-357.
68. Changes in erythrocyte contents of potassium, sodium and magnesium and Na, K-pump activity after the administration of potassium and magnesium salts / Sriboonlue P., Jaipakdee S., Jirakulsomchok D., Mairiang E., Tosukh Wong P., Prasongwatana V., Savok S. // *J Med Assoc Thai*. 2004; 87 (12): 1506-1512.
69. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach / Coudray C, Rambeau M., Feillet-Coudray C., Gueux E., Tressol J.C., Mazur A., Rayssiguier Y // *Magnes Res*. 2005 Dec; 18 (4): 215-23.
70. Громова О.А., Торшин И.Ю. Гришина Т.Р. Мировой опыт применения цитрата магния в медицине // *Трудный пациент*. – 2010. – № 8. – С. 20–27.
71. Zinc supplementation in oral rehydration solutions: experimental assessment and mechanisms of action / Altaf W., Perveen S., Rehman K.U., Teichberg S., Vancurova I., Harper R.G., Wapnir R.A. // *J Am Coll Nutr*. 2002; 21 (1): 26-32.
72. Bowel preparation for CT colonography: blinded comparison of magnesium citrate and sodium phosphate for catharsis / Borden Z.S., Pickhardt P.J., Kim D.H., Lubner M.G., Agriantonis D.J., Hinshaw J.L. // *Radiology*. 2010; 254 (1): 138-144.
73. Ranade V.V., Somberg J.C. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans // *Am J Ther*. 2001; 8 (5): 345-357.
74. Effect of potassium-magnesium citrate on upper gastrointestinal mucosa / Gonzalez G.B., Pak C.Y., Adams-Huet B., Taylor R., Bilhartz L.E // *Aliment Pharmacol Ther*. 1998; 12 (1): 105-110.
75. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study / Walker A.F., Marakis G., Christie S., Byng M. // *Magnes Res*. 2003; 16 (3): 183-191.
76. Relationship between dietary and biochemical measures of nutritional status in HANES I data / Kerr G.R., Lee E.S., Lam M.K., Lorimor R.J., Randall E., Forthofer R.N., Davis M.A., Magnetti S.M. // *Am J Clin Nutr*. 1982; 35 (2): 294-307.
77. Reappraisal of the quantity and nature of renal calcifications and mineral metabolism in the magnesium-deficient rat. Effects of treatment with potassium citrate or the combination magnesium citrate and potassium citrate / Schmiel A., Schwill P.O., Berg O.B., Markovic M., Dvorak O. // *Urol Int*. 1998; 61 (2): 76-85.
78. Magnesium, citrate, magnesium citrate and magnesium-alkali citrate as modulators of calcium oxalate crystallization in urine: observations in patients with recurrent idiopathic calcium urolithiasis / Schwill P.O., Schmiel A., Herrmann U., Fan J., Gottlieb D., Manoharan M., Wiplinger J. // *Urol Res*. 1999; 27 (2): 117-126.
79. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis / Ettinger B., Pak C.Y., Citron J.T., Thomas C., Adams-Huet B., Vangessel A. // *J Urol*. 1997; 158 (6): 2069-2073.
80. Odvina C.V., Mason R.P., Pak C.Y. Prevention of thiazide-induced hypokalemia without magnesium depletion by potassium-magnesium-citrate // *Am J Ther*. 2006; 13 (2): 101-108.
81. Pak C.Y. Correction of thiazide-induced hypomagnesemia by potassium-magnesium citrate from review of prior trials // *Clin Nephrol*. 2000; 54 (4): 271-275.
82. Schimatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals // *Magnes Res*. 2001; 14 (4): 283-290.
83. Media calcification, low erythrocyte magnesium, altered plasma magnesium, and calcium homeostasis following grafting of the thoracic aorta to the infrarenal aorta in the rat-differential preventive effects of long-term oral magnesium supplementation alone / Schwill P.O., Schmiel A., Schwill R., Brunner P., Kissler H., Cesnjevar R., Gepp H. // *Bio-med Pharmacother*. 2003; 57 (2): 88-97.
84. The effect of oral magnesium therapy on visual field and ocular blood flow in normotensive glaucoma / Aydin B., Onol M., Hondur A., Kaya M.G., Ozdemir H., Cengel A., Hasanreisoglu B. // *Eur J Ophthalmol*. 2010; 20 (1): 131-135.
85. The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura / Koseoglu E., Talaslioglu A., Gonul A.S., Kula M. // *Magnes Res*. 2008; 21 (2): 101-108.
86. Magnesium and acute mountain sickness / Dumont L., Mardirosoff C., Sotodebeuf G., Tassonyi E. // *Aviat Space Environ Med*. 1999; 70 (6): 625.
87. Young G.L. Interventions for leg cramps in pregnancy // *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 1: D000121.
88. Choice of laxatives and colonoscopic preparation in pregnant patients from the viewpoint of obstetricians and gastroenterologists / Vinod J., Bonheur J., Korelitz B.I., Panagopoulos G // *World J Gastroenterol*. 2007; 13 (48): 6549-6552.
89. Short-term oral magnesium supplementation suppresses bone turnover in postmenopausal osteoporotic women / Aydin H., Deyneli O., Yavuz D., Gozu H., Mutlu N., Kaygusuz I., Akalin S // *Biol Trace Elem Res*. 2010; 133 (2): 136-43.
90. Randomised, crossover, placebo controlled trial of magnesium citrate in the treatment of chronic persistent leg cramps / Roffe C., Sills S., Crome P., Jones P. // *Med Sci Monit*. 2002; 8 (5): CR. 326-330.
91. Urinary magnesium excretion in asthmatic children receiving magnesium supplementation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study / Bede O., Suranyi A., Pinter K., Szlavik M., Gyurkovits K // *Magnes Res*. 2003; 16 (4): 262-270.
92. The role of the correction of the hypomagnesemia in restorative treatment of patient with arterial hypertension and concomitant chronic obstructive pulmonary disease / I. Lysyi, O. Voloshyna, T. Dychko, O. Dukova, L. Kovalchuk, V. Samorukova, V. Zbitnieva // *Metabolic syndrome and other categories of dysmetabolism: proceedings of the Republican scientific and practical conference with international participation: abstracts*, 13 Apr 2018. Tashkent. – P. 133.
93. Магніум: Інструкція до застосування/ УА/7038/01/01 від 13.05.2017. /Наказ МОЗ: № 516 від 13.05.2017.
94. Вплив Магне-В6 на вегетативний гомеостаз і психоемоційний статус при вегетативній дисфункції у дітей / В.Г. Майданник, Н.М. Кухта, І.О. Мігуняєва та ін. // *Здоров'я України. Педіатрія*. 2010, квітень. – С. 1–3.
95. Магніум-антистрес: Інструкція до застосування /Наказ МОЗ: № УА/16534/01/01 від 11.01.2018. Наказ № 48 від 11.01.2018.

Статья поступила в редакцию 08.02.2019