

Е.С. Акарачкова,
к.м.н., ведущий научный сотрудник Лаборатории
патологии вегетативной нервной системы
Научно-исследовательского центра Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

А.Р. Артеменко,
д.м.н., ведущий научный сотрудник Лаборатории
патологии вегетативной нервной системы
Научно-исследовательского центра Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

E.S. Akarachkova,
PhD, senior researcher of the Laboratory of pathology
of autonomic nervous system of the Research Centre
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

A.R. Artemenko,
MD, senior researcher of the Laboratory of pathology
of autonomic nervous system of the Research Centre
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

МАГНИЙ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ МИГРЕНИ

MAGNESIUM IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF MIGRAINE

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Ада Равильевна Артеменко, ведущий научный сотрудник Лаборатории патологии вегетативной нервной системы

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11., стр. 1

Телефон: 8 (499) 248–69–97

E-mail: kgv2006@yandex.ru

Статья принята к печати: 10.12.2012

Аннотация. Магний — внутриклеточный катион — имеет важное значение при многих патологических процессах, в том числе и в патогенезе мигрени. Дефицит магния у пациентов с мигренью может развиться как вследствие генетической неспособности усваивать магний, так и чрезмерных его потерь при стрессах, из-за низкого алиментарного потребления и ряда других причин. При мигрени дефицит магния способствует изменению активности NMDA-рецепторов, распространению корковой депрессии, гиперагрегации тромбоцитов, влияет на функции серотониновых рецепторов и метаболизм многих нейромедиаторов. Внутривенные и пероральные магниесодержащие препараты показывают высокую эффективность в лечении и профилактике мигрени.

Annotation. Magnesium — intracellular cation — is important in many pathological processes including the pathogenesis of migraine. Magnesium deficiency in patients with migraine may be developed as a result of genetic inability to absorb magnesium and its excessive loss with stress because of low nutritional intake and a number of other reasons. Migraine magnesium deficiency contributes in changing the activity of NMDA-receptors, distribution of cortical depression hyperaggregation platelets, affects the function of serotonin receptors and metabolism of many neurotransmitters. Intravenous magnesium-containing drugs show high efficacy in the treatment and prevention of migraine.

Ключевые слова. Мигрень, магний, дефицит магния, NMDA-рецептор, кальций-магниевый антагонизм.

Key words. Migraine, magnesium, magnesium deficiency, NMDA-receptor, calcium-magnesium antagonism.

Дефицит ионов Mg^{2+} рассматривается как один из патогенетических механизмов нескольких типов головной боли, включая головную боль напряжения, кластерную и посттравматическую головную боль, а также мигрень [1–3]. У большинства пациентов с мигренью с аурой и без ауры и в приступе, и в межприступном периоде имеет место системный дефицит магния. Установлено, что чем ниже уровень магния в крови, тем чаще мигренозные приступы [4].

У пациентов с мигренью содержание Mg^{2+} снижено в крови, слюне, эритроцитах, моноцитах, лимфоцитах, цереброспинальной жидкости и головном мозге [5]; в жидкостных средах на 30% и более [6–7], в клетках и тканях — на 40–60% [8].

Клеточный дефицит Mg^{2+} приводит к активации Ca^{2+} -зависимого воспалительного каскада с неконтрольным выделением субстанции P и оксида азота (NO); вызывает спазм церебральных сосудов,

повышение агрегации тромбоцитов и тем самым усиливает вазоактивное действие серотонина и уменьшает влияние простаглин-опосредованной релаксации гладкой мускулатуры сосудов [3, 8].

Ионы Mg^{2+} являются универсальными природными стабилизаторами всех подтипов NMDA-рецепторов, контролируют работу вольтаж-зависимого ионного канала для Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} . Снижение ионизированного Mg^{2+} в головном мозге приводит к росту Ca^{2+}/Mg^{2+} отношения с последующей избыточной гипервозбудимостью клеток, а также способствует повышению чувствительности NMDA-рецепторов к глутамату [9]. При дефиците Mg^{2+} рецепторы к глутамату возбуждаются, ток ионов Ca^{2+} в нейроны усиливается, потенцируется развитие эксайтоксичности [10–12].

Высокие уровни стресса, нерациональная диета и употребление значительного количества искусственных продуктов у большинства людей создали проблему хронического дефицита магния [13]. У 16–43% россиян имеет место дефицит данного микроэлемента [11]. Достаточно часто в ежедневной рутинной практике врача невролога встречаются пациенты с дефицитом магния, требующего фармакологической коррекции [14].

Дефицит магния способствует распространению корковой депрессии, индуцирует спазм церебральных сосудов, гиперагрегацию тромбоцитов, влияет на функции серотониновых рецепторов, синтез и высвобождение различных медиаторов [3].

Однако дефицит Mg^{2+} не просто диагностировать как по клиническим признакам, так и анализу крови. По рекомендациям ВОЗ (2002) норма содержания магния в сыворотке крови у взрослых — 0,75–1,26 ммоль/л [15] при том, что кровь должна быть отцентрифугирована не позднее 2 ч после забора при условии отделения плазмы от форменных элементов крови. Если это условие не соблюдается Mg^{2+} выходит из эритроцитов в плазму, что имитирует повышенный показатель содержания Mg^{2+} . Еще один немаловажный факт: при дефиците Mg^{2+} может высвобождаться из депо костей, тем самым предотвращается первоначальное снижение концентрации магния в сыворотке крови и, следовательно, нормомагниемия не исключает возможного его дефицита. В свою очередь, наличие дефицита магния в крови будет отражать истощение запасов депо [16].

Более достоверные результаты можно получить при сравнении содержания магния в крови и его экскреции с суточной мочой до и после проведения нагрузочных тестов, например с лактатом магния (3000 мг в сутки, разделенные на три приема). Как показывают исследования, на фоне такой нагрузки у пациентов с мигренью отмечается достоверное увеличение содержания Mg^{2+} в крови (с $0,80 \pm 0,04$ ммоль/л до $0,86 \pm 0,7$ ммоль/л, $p < 0,001$), однако уро-

вень его суточной экскреции значительно ниже, чем у здоровых людей ($p = 0,001$). В норме уровень экскреции Mg^{2+} составляет в среднем $3,99 \pm 1,51$ ммоль/сутки, после нагрузки лактатом магния — $5,90 \pm 1,63$ ммоль/сутки ($p < 0,001$). В тоже время у пациентов с мигренью исходный уровень экскреции магния составляет в среднем $3,18 \pm 1,18$ ммоль/сутки, после нагрузки — $4,14 \pm 1,33$ ммоль/сутки ($p < 0,001$), что подтверждает наличие системного дефицита магния у пациентов [5].

Учитывая клиничко-лабораторные особенности диагностики дефицита магния, для оценки его содержания в организме и подбора рациональной терапии рекомендованы скрининг-методы оценки (например, мониторинг содержания в волосах) [8].

Развиться дефицит магния у пациента, страдающего мигренью, может вследствие генетической неспособности усваивать магний, генетических повреждений трансмембранного транспорта и внутриклеточной регуляции магниевого обмена, избыточной потери почками, низкого содержания в потребляемой пище, а также целого ряда других причин, к которым относятся курение, употребление алкоголя, стресс [3, 17]. Физическое перенапряжение и гиподинамия, воздействие высоких температур и избыточное потоотделение (жаркий климат, горячие цеха, регулярное посещение парной бани), гиперкатехоламинемия при стрессе, гормональная контрацепция приводят к активному выходу ионов Mg^{2+} из клетки, что способствует возникновению магниевого дефицита. У женщин значительно выше вероятность развития дефицита магния, чем у мужчин. Половой диморфизм распространенности мигрени с преобладанием у женщин ассоциирован с половыми гормонами, колебания которых в свою очередь обуславливают снижение содержания магния в организме [8].

У пациентов с мигренью магнийсодержащие препараты рекомендованы к применению как для лечения приступа мигрени, так и в качестве средства профилактики.

В ургентной неврологии для купирования приступа острой мигрени с аурой и в качестве адьювантной терапии приступа мигрени без ауры на протяжении многих десятилетий остается внутривенное введение 2 г сульфата магния в 20 мл физиологического 0,9% раствора, эффективность и безопасность которого подтверждена в многочисленных рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях [18–22].

Опираясь на данные, что дефицит магния может присутствовать более чем у половины пациентов с мигренью и что рутинные анализы крови не являются истинным показателем магниевого статуса, эмпирическая терапия пероральными магнийсодержащими препаратами рекомендована у всех пациентов с мигренью [3, 23]. Цитрат магния

в дозе 600 мг/сут входит в перечень средств для профилактического лечения мигрени (доказательный уровень «В») наряду с габапентином, напроксеном, кандесартаном, атенололом, флуоксетином, рибофлавином, коэнзимом Q10 и др. [23–26].

В настоящее время доказано, что наибольшая биодоступность характерна не для неорганических солей (например, оксид магния), а для биоорганических соединений магния (цитрат, пидолат, лактат, оротат), среди которых лидирует цитрат магния, обладающий самой высокой биодоступностью и располагающий самой мощной многолетней (начиная с 1970 года) доказательной базой. Биодоступность цитрата магния составляет 35–38%, в то время как биодоступность неорганических солей магния не превышает 5% (гидроксид магния) [27–29]. Высокая биодоступность цитрата магния подтверждается результатами клинико-фармакологических исследований. У здоровых добровольцев увеличение количества магния после нагрузки в 25 ммоль магния была значительно выше в случае применения цитрата магния, чем оксида магния ($p < 0,05$) [30].

В отличие от неорганических солей, цитрат магния не вызывает поражения слизистой оболочки ЖКТ и характеризуется гораздо лучшей переносимостью [31]. Использование именно цитрата магния также приводит к лучшему усвоению Mg^{2+} при пониженной кислотности желудка по сравнению с лактатом и другими органическими формами магния. В исследовании 46 здоровых добровольцев была проведена оценка биодоступности аминокислотного хелата магния, цитрата магния и оксида магния. Добровольцы принимали по 300 мг элементного магния/сут однократно и/или в течение 60 дней. Оценивалось количество магния в суточной моче в динамике применения препаратов. Органические формы магния (цитрат и аминокислотный хелат) показали большую степень всасывания, чем оксид магния ($p < 0,05$). При этом, цитрат магния привел к наибольшей средней концентрации сывороточного магния по сравнению с другими препаратами как после однократного приема ($p < 0,05$), так и многократного приема ($p < 0,01$). Многократный прием цитрата магния также приводил к наибольшему увеличению концентрации магния в слюне по сравнению с другими исследованными формами магния ($p < 0,05$) [32].

Однако высокая биоусвояемость — далеко не единственная особенность цитрата магния, который также характеризуется рядом специфических молекулярных эффектов. Эти эффекты включают участие цитрата как центрального субстрата цикла Кребса (который даже имеет альтернативное название «цитратный цикл»), взаимодействия с белками-транспортёрами дикарбоксилатов и физико-химические особенности самой молекулы цитрата. Следует подчеркнуть, что все метаболиты цитра-

та — эссенциальные эндогенные молекулы. Практически полная утилизация цитрата (превращение в углекислый газ и воду) делает его идеальным переносчиком магния [13]. Хорошая биодоступность цитрата магния способствует нормализации баланса водной и минеральной фракции мочи, а также уменьшению кристаллообразования в моче. А высокая растворимость и слабощелочная реакция приводят к ощелачиванию крови и, как следствие, мочи, суставной и других жидкостей организма [31].

Рекомендуемая доза цитрата магния для профилактического лечения составляет 600 мг/сутки, разделенные на 2–3 приема. Для достижения клинического эффекта препарат необходимо применять не менее 2–4 месяцев. Следует помнить об антагонизме магния, кальция, фосфора и железа и поэтому избегать одновременного приема препаратов или продуктов питания, содержащих данные микроэлементы.

Высокая эффективность профилактического лечения цитратом магния была продемонстрирована в двойном слепом, рандомизированном, плацебо контролируемом исследовании у пациентов с мигренью без ауры. Эффект перорального приема 600 мг/сут цитрата магния оценивали клинически, а также с помощью зрительных вызванных потенциалов и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии исходно и после 3-х месячного курса лечения. Результаты показали достоверное снижение частоты и тяжести приступов мигрени, а также амплитуды P1 зрительных вызванных потенциалов после лечения по отношению к исходным значениям. Значительно увеличился кортикальный кровоток в лобных, височных областях и в зоне островка. Полученные результаты демонстрируют положительное профилактическое влияние цитрата магния (600 мг/сут в течение 3 мес) как на сосудистые, так и на нейрогенные механизмы при мигрени [33].

Низкий уровень Mg^{2+} рассматривается как один из патогенетических механизмов менструальной формы мигрени [1–2]. Падение магния в сыворотке крови в овуляторную и лютеиновую фазы менструального цикла определяет увеличение соотношения Ca^{2+}/Mg^{2+} . Это предопределяет применение цитрата магния в терапии и профилактике предменструальной и катамениальной головной боли. Клинически эффект применения магния у данных лиц проявляется в снижении частоты боли [34–35].

Длительный прием магнийсодержащих препаратов признан одним из альтернативных способов превентивного лечения мигренозных головных болей у детей [36].

Учитывая ключевую роль ионов Mg^{2+} в реализации гипервозбудимости NMDA-рецепторов, в последние годы обсуждается включение магнийсодержащих препаратов в базовую терапию коморбидных при мигрени тревожных проявлений [37–39]. Де-

фицит магния индуцирует развитие патологической тревоги и дисрегуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при стрессе, что проявляется тревожным поведением и целым спектром сомато-вегетативных симптомов, таких как повышенная раздражительность, нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах [11, 40]. Включение цитрата магния в дозе 300–600 мг/сут, разделенные на 2-3 приема, скорректирует тканевой $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ ионный дисбаланс, что позволит стабилизировать мембраны NMDA-рецепторов и повысить стрессоустойчивость [17].

Важное значение у пациентов с мигренью приобретает профилактика дефицита магния, в том числе основанная на изменении образа питания. Частая причина дефицита магния – модификация пищевого статуса с использованием большого количества поваренной соли, в том числе и «скрытой» (колбаса, сосиски и другие полуфабрикаты), рафинированных продуктов, в которых резко снижено содержание магния и имеет место избыток кальция, фосфора, белка или жира (они существенно снижают поступление микроэлемента в организм из-за образования невсасывающихся комплексов магния), а также алкоголь, психостимуляторы и другие психоактивные вещества [3, 11].

Пациенту следует в первую очередь обеспечить поступление необходимого количества магния с пищей и водой. Средняя суточная потребность взрослого человека составляет 300–400 мг магния [11]. При составлении рекомендаций по питанию следует учитывать не только количественное содержание магния в продуктах питания, но и его биодоступность. Так, свежие овощи, фрукты, зелень (петрушка, укроп, зеленый лук и т.д.), орехи нового урожая обладают максимальной концентрацией и активностью магния. При заготовке продуктов для хранения (сушка, вяление, консервирование и т.д.) концентрация магния снижается незначительно, но его биодоступность резко падает. Следует уделять большое внимание составу потребляемой воды. Применяемые методы очистки питьевой воды во многих городах России неблагоприятно влияют на баланс магния, калия, кальция и других эссенциальных микроэлементов. В то же время, в природе существуют обогащенные магнием минеральные воды: Баталинская (1,5199 г/л); воды Донат, Словения (1,26 г/л); Пятигорск, Лысогорская скважина (0,647 г/л); воды курорта Кука, скважина № 27 (0,2315 г/л); крымский нарзан и кисловодские нарзаны [11].

Таким образом, исследование роли магния в патогенезе мигрени привели к необходимости повышения уровня информированности о том, что, во-первых, дефицит магния у большинства паци-

ентов не развивается за один день, а во-вторых, о важности достаточного потребления магния и его потенциальной терапевтической роли как при лечении приступа мигрени, так и в профилактическом лечении.

Список литературы

1. *Goksel B.K.* et al. Is low blood magnesium level associated with hemodialysis headache? // *Headache*. — 2006. — Vol. 46(1). — P. 40–45.
2. *Lodi R.* et al. Deficient energy metabolism is associated with low free magnesium in the brains of patients with migraine and cluster headache // *Brain Res. Bull.* — 2001. — Vol. 54(4). — P. 437–441.
3. *Mauskop A, Varughese J.* Why all migraine patients should be treated with magnesium // *J. Neural. Transm.* — 2012. — Vol. 119(5). — P. 575–579.
4. *Talebi M.* et al. Relation between serum magnesium level and migraine attacks // *Neurosciences*. — 2011. — Vol. 16(4). — P. 320–323.
5. *Trauninger A., Pfund Z., Koszegi T., Czopf J.* Oral magnesium load test in patients with migraine // *Headache*. — 2002. — Vol. 42(2). — P. 114–119.
6. *Gallai V.* et al. Serum and salivary magnesium levels in migraine. Results in a group of juvenile patients // *Headache*. — 1992. — Vol. 32(3). — P. 132–135.
7. *Samaie A., Asghari N., Ghorbani R., Arda J.* Blood Magnesium levels in migraineurs within and between the headache attacks: a case control study // *Pan. Afr. Med. J.* — 2012. — Vol. 11. — P. 46.
8. *Dhillon K.S., Singh J., Lyall J.S.* A new horizon into the pathobiology, etiology and treatment of migraine // *Med. Hypotheses*. — 2011. — Vol. 77(1). — P. 147–151.
9. *Rosanoff A., Weaver C.M., Rude R.K.* Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? // *Nutr. Rev.* — 2012. — Vol. 70(3). — P. 153–164.
10. *Altura B.T., Altura B.M.* Role of excitatory amino acids in regulation of rat pial microvasculature // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 266. — P. 158–163.
11. *Громова О.А.* Магний и пиридоксин: основы знаний. — М., 2006. — 223 с.
12. *Chen Y.* Advances in the pathophysiology of tension-type headache: from stress to central sensitization // *Curr. Pain Headache Rep.* — 2009. — Vol. 13(6). — P. 484–494.
13. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р.* Мировой опыт применения цитрата магния в медицине // *Трудный пациент*. — 2010. — № 8. — Т. 8. — С. 35–38.
14. *Акарачкова Е.С., Вершинина С.В.* Дефицит магния у неврологических пациентов: миф или реальность? // *РМЖ*. — 2011. — № 15. — Т. 19. — С. 987–991.
15. *Hazardous chemicals in human and environmental health*. — WHO, 2002. — P. 312.
16. *Городецкий В.В., Талибов О.Б.* «Препараты магния в медицинской практике». (Малая энциклопедия магния). — М., 2003. — 44 с.

17. Акарачкова Е.С. Хронический стресс и нарушение профессиональной адаптации // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2011. — Вып. 111(5). — С. 56–59.
18. Corbo J., Esses D., Bijur P.E., Iannaccone R., Gallagher E.J. Randomized clinical trial of intravenous magnesium sulfate as an adjunctive medication for emergency department treatment of migraine headache // *Ann. Emerg. Med.* — 2001. — Vol. 38(6). — P. 621–627.
19. Bigal M.E., Bordini C.A., Tepper S.J., Speciali J.G. Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. A randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Cephalalgia*. — 2002. — Vol. 22(5). — P. 345–353.
20. Cete Y., Dora B., Ertan C., Ozdemir C., Oktay C. A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the Emergency Department // *Cephalalgia*. — 2005. — Vol. 25(3). — P. 199–204.
22. Guerrera M.P., Volpe S.L., Mao J.J. Therapeutic uses of magnesium // *Am. Fam. Physician*. — 2009. — Vol. 80(2). — P. 157–162.
23. Robertson C.E., Black D.F., Swanson J.W. Management of migraine headache in the emergency department // *Semin. Neurol.* — 2010. — Vol. 30(2). — P. 201–211.
24. Pringsheim T. et al. Canadian headache society prophylactic guidelines development group. Canadian headache society guideline for migraine prophylaxis // *Can. J. Neurol. Sc.* — 2012. — Vol. 39. — P. 1–59.
25. Silberstein S.D., Goadsby P.J. Migraine: preventive treatment. — *Cephalalgia*. — 2002. — Vol. 22. — P. 491–512.
26. Snow V., Weiss K., Wall E.M., Mottur-Pilson C. American academy of family physicians. American college of physicians. American society of internal medicine. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 137. — P. 840–849.
27. Modi S., Lowder D.M. Medications for migraine prophylaxis // *Am. Fam. Physician*. — 2006. — Vol. 73(1). — P. 72–78.
28. Ranade V.V., Somberg J.C. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans // *Am. J. Ther.* — 2001. — Vol. 8(5). — P. 345–357.
29. Sriboonlue P. et al. Changes in erythrocyte contents of potassium, sodium and magnesium and Na⁺, K⁺-pump activity after the administration of potassium and magnesium salts // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2004. — Vol. 87(12). — P. 1506–1512.
30. Coudray C. et al. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach // *Magnes Res.* — 2005. — Vol. 18(4). — P. 215–223.
31. Lindberg J.S., Zobitz M.M., Poindexter J.R., Pak C.Y. Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide // *J. Am. Coll. Nutr.* — 1990. — Vol. 9(1). — P. 48–55.
32. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice // *Nova Science*. — 2009. — Vol. 250.
33. Walker A.F., Marakis G., Christie S., Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study // *Magnes Res.* — 2003. — Vol. 16(3). — P. 183–191.
34. Köseoglu E., Talaslioglu A., Gönül A.S., Kula M. The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura // *Magnes Res.* — 2008. — Vol. 21(2). — P. 101–108.
35. Li W., Zheng T., Altura B.M., Altura B.T. Sex steroid hormones exert biphasic effects on cytosolic magnesium ions in cerebral vascular smooth muscle cells: possible relationships to migraine frequency in premenstrual syndromes and stroke incidence // *Brain Res Bull.* — 2001. — Vol. 54(1). — P. 83–89.
36. Mauskop A., Altura B.T., Altura B.M. Serum ionized magnesium levels and serum ionized calcium/ionized magnesium ratios in women with menstrual migraine // *Headache*. — 2002. — Vol. 42(4). — P. 242–248.
37. Evers S. Alternatives to beta blockers in preventive migraine treatment // *Nervenarzt*. — 2008. — Vol. 79(10). — P. 1135–1143.
38. Lakhan S.E., Vieira K.F. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review // *Nutr. J.* — 2010. — Vol. 9. — P. 42.
39. Abumaria N. et al. Effects of elevation of brain magnesium on fear conditioning, fear extinction, and synaptic plasticity in the infralimbic prefrontal cortex and lateral amygdala // *J. Neurosci.* — 2011. — Vol. 31(42). — P. 871–881.
40. Musante V., Summa M., Cunha R.A., Raiteri M., Pittaluga A. Pre-synaptic glycine GlyT1 transporter — NMDA receptor interaction: relevance to NMDA autoreceptor activation in the presence of Mg²⁺ ions // *J. Neurochem.* — 2011. — Vol. 117(3). — P. 516–527.
41. Sartori S.B., Whittle N., Heizenauer A., Singewald N. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment // *Neuropharmacology*. — 2012. — Vol. 62(1). — P. 304–312.