

О.А. ГРОМОВА,
Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ,
И.Ю. ТОРШИН,
И.С. ЮРГЕЛЬ,
О.А. ЛИМАНОВА

Российский спутниковый
центр института
микроэлементов ЮНЕСКО

Ивановская
государственная
медицинская академия РФ

Научный центр
акушерства, гинекологии
и перинатологии им.
академика В.И.Кулакова

Магний, пиридоксин и тромбообразование: молекулярные роли при беременности

Повышенная склонность к тромбообразованию (тромбофилия) играет значительную роль в этиологии различных заболеваний: сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, акушерско-гинекологических. Исследования экспериментальной фармакологии показывают, что баланс микроэлементов (и прежде всего магния) важен для поддержания нормальных уровней свертываемости крови во всех тканях организма. Препараты магния и пиридоксина используются в клинической практике наряду с другими антитромботиками (гепарин, аспирин) для компенсации тромбофилий. В то же время молекулярные механизмы воздействия магния на процессы тромбообразования недостаточно изучены. В данном исследовании рассмотрены основные физиологические механизмы возникновения тромбофилий (синтез тромбосана, гиперкоагуляция, воспаление эндотелия сосудов, антифосфолипидный синдром, нарушения липидного профиля, эндокринные нарушения, структура соединительной ткани) и представляются результаты систематического анализа молекулярных эффектов магния и пиридоксина на тромбообразование. Результаты анализа позволяют предположить, что магний не только является дезагрегантом, но и умеренным антикоагулянтом.

Нормальные уровни магния в тканях тела – фундаментальный параметр, непосредственно влияющий на здоровье женщины. Однако современное питание характеризуется сильными деформациями минерального состава рациона: избыточным потреблением поваренной соли (хлорида натрия) и дефицитом поступления солей калия, кальция и магния. Как следствие, недостаток магния встречается достаточно часто в популяционных группах. Так, 16-42% населения в таких странах, как США, потребляют менее 2/3 рекомендованного количества магния (1). Популяционное исследование около 16000 немцев указало на субоптимальный уровень потребления магния у 33,7% населения, причем 14,8% данной выборки

имели яркую клиническую картину магниевых дефицита и нуждались в магниальной терапии (2). Поэтому с 1995 года Всемирная организация здравоохранения классифицировала патологическое состояние «недостаточность магния» как заболевание, имеющее свой код (код E61.3 по МКБ-10).

Одним из негативных последствий гипомagneмизмии, приводящим к осложнениям беременности (невынашивание, гестоз и др.), является повышенная склонность крови к тромбообразованию (3, 4). И наоборот – препараты магния могут задерживать образование тромбов (5-7), улучшая макроциркуляцию и микроциркуляцию, в т.ч. в сосудах плаценты. Положительные влияния магния на гомеостаз подтверждаются исследованиями на экспери-

ментальных животных: в/в сульфат магния значительно сокращал смертность от тромбоэмболизма у мышей (8, 9). Исследования также показали, что торможение тромбообразования зависимо от дозы магния; ингибирующий эффект на агрегацию тромбоцитов оказывают препараты магния в клинически эффективных концентрациях (5). Предметом настоящей статьи является систематический анализ физиологических и молекулярных механизмов воздействия магния на процессы тромбообразования.

Влияние уровней магния и приема магниевых препаратов на процессы тромбообразования имеет общетерапевтическое значение в кардиологии, неврологии, эндокринологии и др. Традиционно в акушерско-гинекологической практике магниевые препараты используются для снижения повышенного тонуса матки и профилактики преждевременных родов. В данном случае магний понижает тонус мышечной ткани за счет антагонизма с кальцием, обеспечивающим сокращение мышц. Фундаментальные исследования последних 10-20 лет показали и раскрыли многогранность воздействия магния на физиологию. В нашей предыдущей работе (10) мы представили анализ молекулярных функций практически всех известных магниевых зависимых плацентарных белков. Сформулированная молекулярная картина влияния магния на функционирование плаценты указала на непреходящую роль адекватной магниевой поддержки физиологии

ческого течения беременности.

Невынашивание – основное осложнение, отягощающее течение и прогноз беременности. У многих пациенток в основе невынашивания лежат тромбозы в сосудах плаценты. Сама по себе беременность является **гиперкоагуляционным состоянием** (11-18). Нарушения баланса свертывания крови не только является одной из ведущих причин невынашивания, преждевременных родов, но и замедления/остановки роста плода, гестоза и др. (11, 12). Невынашивание (англ. «recurrent pregnancy loss») встречается от 1% до 10% беременных и в 50-60% случаев наследственно обусловлено (13-15).

Слаженное функционирование различных физиологических механизмов (каскада свертывания крови, адгезии тромбоцитов, вазодилатации/вазоконстрикции, ангиогенеза сосудов плаценты и др.) поддерживает нормальное течение беременности. Активно обсуждаются перспективы магниевых препаратов в акушерстве, гинекологии и перинатальной медицине как антагониста кальция в процессах тромбообразования. Углубленное понимание механизмов воздействия магния на тромбофилию при беременности может в значительной степени помочь более осмысленному ведению пациенток. В настоящей статье после детального анализа этих молекулярных механизмов мы кратко рассматриваем данные доказательной медицины по использованию магния для профилактики тромбозов.

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ МАГНИЯ НА ПРОЦЕСС ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ

Основной процесс в тромбообразовании – гемостаз, сложный физиологический процесс, посредством которого происходит переход крови из текучего состояния в нетекучее и обратно. Гемостаз может быть подразделен на четыре основных этапа:

1) локальная вазоконстрикция для ограничения кровяного потока

в месте повреждения;

2) активация тромбоцитов и образование первоначального тромба на месте повреждения;

3) перекрестное сшивание первоначального тромба посредством фибриновых нитей (коагуляция);

4) частичное, а затем полное растворение фибринового сгустка для восстановления нормального потока крови (фибринолиз).

Хотя коагуляция является основным процессом гемостаза, состояние системы коагуляции далеко не единственный фактор, влияющий на формирование тромба. Например, присутствие атеросклеротических бляшек и микроэмболов сужает просвет артерий и артериол и создает возможность для их обструкции (рисунок 1). Противовоспалительные процессы, связанные с атеросклерозом, могут сами по себе инициировать агрегацию тромбоцитов с образованием первоначального тромба.

В целом, механизм тромбообразования может быть описан тремя общеизвестными фундаментальными физиологическими механизмами (т.н. триадой Вирхова (26)). Триада Р. Вирхова (1856) отражает три специфических механизма, которые могут приводить к возникновению тромба:

1) изменения в токе крови (вазоконстрикция);

2) изменения в свертываемости крови (коагуляция, фибринолиз);

3) изменения в стенках сосудов (атеросклероз, воспаление, нарушение структуры соединительной ткани).

Во время беременности слаженная работа системы гемостаза – залог рождения здорового ребенка. Вышеупомянутые патофизиологические процессы, в той или иной мере способствующие тромбообразованию у беременных, суммированы на рисунке 2. Эти процессы взаимосвязаны. Что более важно, практически все эти процессы (за исключением анти-фосфолипидного синдрома, гипергомоцистеинемии и эндокринных нарушений) зависят от уровней магния в крови. Гипергомоцистеинемия в значительной

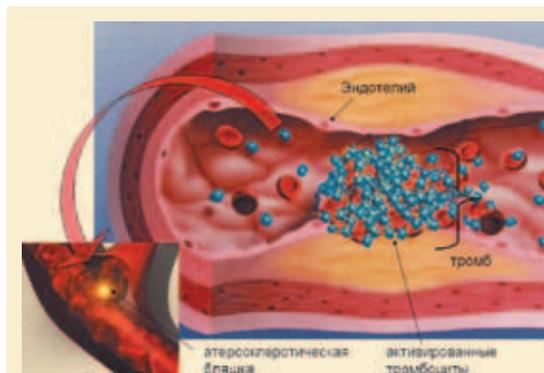


Рисунок 1. Схема формирования тромба и атеросклеротической бляшки в сосуде



Рисунок 2. Основные патофизиологические процессы, вносящие вклад в тромбообразование. Магний оказывает влияние на большую часть упомянутых процессов

степени зависит от витаминов группы В: фолиевой кислоты (B_9), цианокобаламина (B_{12}) и пиридоксина (витамин B_6).

В Российском спутниковом центре института микроэлементов ЮНЕСКО при участии О.А. Громоной, Н.К. Тетраушвили, И.Ю. Торшиной, И.С. Юргель, О.А. Лимановой был проведен анализ возможных механизмов влияния уровней магния на каждый из процессов, стимулирующих тромбообразование:

- синтез тромбоксана;
- коагуляцию;
- воспаление эндотелия сосудов;
- атеросклероз;
- дисплазию соединительной ткани;
- вазоконстрикцию (рисунок 2).

Затем нами были рассмотрены



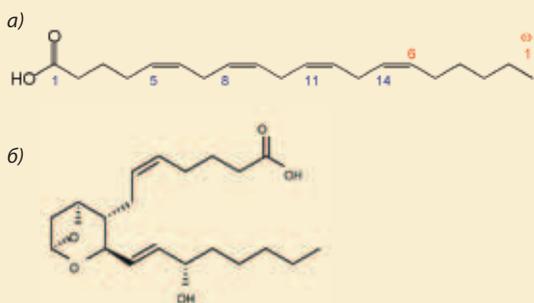


Рисунок 3. Структура молекул арахидоновой кислоты и тромбоксана А2:
а) арахидоновая кислота, б) тромбоксан А2

при беременности, особенно на последнем триместре. Фундаментальные исследования, проводимые более 30 лет, многократно подтверждают, что магний является дезагрегантом (16). Магний ингибирует воздействие многих активаторов агрегации тромбоцитов, и прежде всего тромбоксана А2 (17). Кроме того, магний (сернистая магния, 3 ммоль/л) способствует значительному снижению уровней тромбоксана А2 (5, 18) и соответственно уменьшению поверхности тромба (19). При дефиците магния в крови уровни тромбоксана А2 в плазме крови и в моче повышаются (20). Магний уменьшает активность тромбоцитов и увеличивает среднее время кровотечения, при этом скорость фибринолиза остается неизменной (21).

Тромбоксан А2 является одним из простагоидов, которые образуются в каскаде биотрансформаций арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота (АРК) – незаменимая жирная кислота, метаболиты которой выполняют важные регуляторные функции, такие как поддержание тонуса мускулатуры, сохранение целостности сосудов и остановка кровотечения при небольших травмах. Поэтому среди метаболитов АРК преобладают вещества, обладающие вазоконстрикторными и провоспалительными свойствами

(простагландины F, лейкотриены 4 ряда), и также индукторы коагуляции (тромбоксаны).

На первом этапе АРК синтезируется из фосфолипидов посредством фосфолипаз, катализирующих гидролиз фосфолипидов до жирных кислот. Затем арахидоновая кислота преобразуется в простагоиды (простагландины, простациклины, тромбоксаны) через циклооксигеназу. Пространственные структуры ферментов этих классов представлены на рисунках 5, 6.

Хотя сам факт влияния магния на уровни тромбоксана был доказан десятками независимых исследований, точного молекулярного механизма воздействия не было предложено. Рассмотрение ферментов каскада арахидоновой кислоты позволяет высказать несколько предположений. Каждый из этих ферментов содержит тот или иной ион металла (фосфолипаза – кальций, циклооксигеназа и липоксигеназа – железо). Ионы магния могут ингибировать весь каскад АРК путем вытеснения кальция или железа. Синтез тромбоксанов значительно замедлится при ингибировании магнием фосфолипазы, содержащей два иона кальция в активном центре. Принимая во внимание кальциево-магниевый антагонизм, достаточная дозация магния приведет к замещению кальция в активном центре и падению активности фосфолипазы.

Данная гипотеза построена в соответствии с имеющимися данными о молекулярных эффектах магния на уровни тромбоксанов. Повреждения мембран и в самом деле усиливаются при низких уровнях магния (< 0,25 mM) (3). Низкие уровни магния соответствуют увеличению высвобождения АРК из мембран (т.е. увеличению активности фосфолипаз), что и приводит к увеличению уровней тромбоксана и простациклина (22). Дефицит магния стимулирует биосинтез не только тромбоксана А2, но и других простагоидов – тромбоксана В2, простагландинов Е2, F1 и простациклина (4, 23). Был отмечен синергидный эффект магния и аспирина

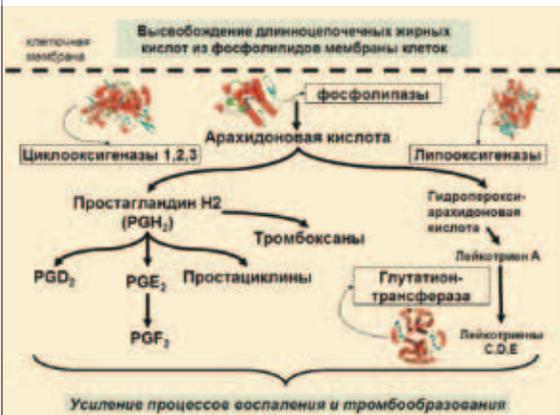


Рисунок 4. Каскад биотрансформаций арахидоновой кислоты

молекулярные эффекты пиридоксина. Мы приводим данные доказательной медицины по антиромботическому действию магния.

МАГНИЙ И СИНТЕЗ ТРОМБОКСАНА, ДЕЗАГРЕГАЦИЯ

Дезагреганты (дипиридамо, ацетилсалициловая кислота и т.д.) – одно из типичных назначений

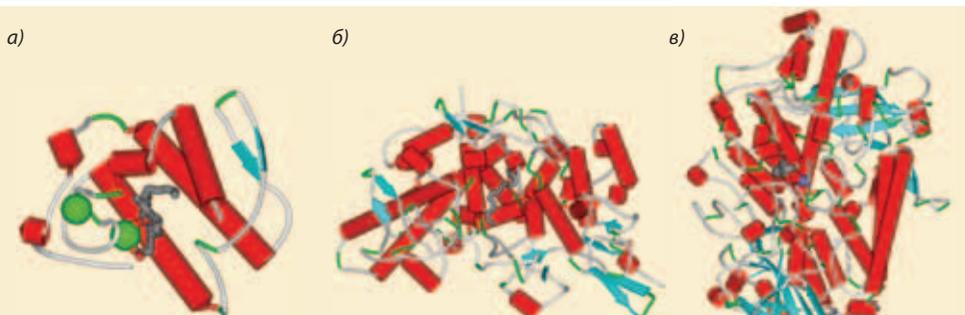


Рисунок 5. Пространственные структуры центральных ферментов каскада арахидоновой кислоты:
а) фосфолипаза (PDB 1j1a). Показаны два иона кальция (зеленая сфера) и жирная кислота;
б) циклооксигеназа. Показана молекула эйкозопентаеновой кислоты в активном центре фермента. Связывание ПНЖК предотвращает связывание арахидоновой кислоты; в) липоксигеназа. Показаны молекула ПНЖК и атом железа (фиолетовая сфера) в активном центре фермента



Магний — женский минерал №1



Магне В₆[®] при состоянии дефицита магния в акушерстве и гинекологии

Для профилактики угрозы прерывания
беременности и гестоза:

- способствует нормализации тонуса матки
- улучшает маточно-плацентарное кровообращение
- способствует предупреждению эндотелиальной дисфункции

Сидельникова В.М. Применение Магне В₆[®] в клинике невынашивания беременности // Акушерство и гинекология, 2002, 6. Кошелева Н.Г. и соавт. Роль гипомagneмии в акушерской патологии. Применение препаратов магния. Метод. рекомендации, 2007.



Эффективно устраняет
симптомы предменструального синдрома:

- раздражительность
- нервозность
- повышенная утомляемость

Прилепская В.М. и соавт. Роль магния в развитии предменструального синдрома. М., 2003.

Рекомендуется для коррекции
психовегетативных расстройств
при климактерическом синдроме

Сметник В.П. и соавт. Магне В₆[®] в коррекции психовегетативных расстройств у женщин в постменопаузе // Фарматека. 2004. 15.



sanofi aventis

Главное – здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11.
www.sanofi-aventis.ru, www.magne-b6.ru

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. Перед началом приема проконсультируйтесь с Вашим врачом.

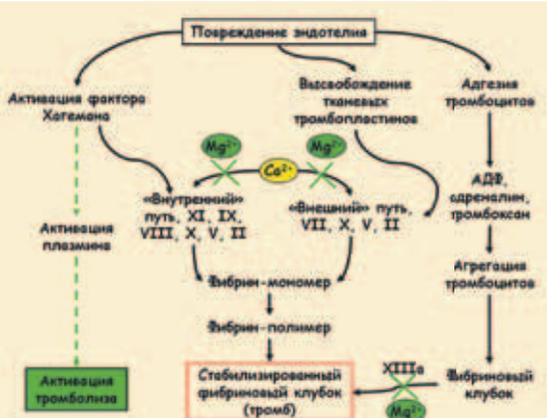


Рисунок 6. Общая схема каскада свертывания крови. Магний препятствует активации кальция внешнего и внутреннего пути коагуляции

активность ферментов через регуляцию гомеостаза кальция путем ингибирования гидролиза фосфоинозитидов. При этом увеличивается внутриклеточная концентрация аденозинмонофосфата (АМФ), регулирующего гомеостаз кальция (5). Следовательно, снижение уровня кальция будет приводить к снижению активности фосфолипаз.

МАГНИЙ И КОАГУЛЯЦИЯ

Так как беременность является гиперкоагуляционным состоянием, антикоагулянты используются в акушерско-гинекологической практике наряду с дезагрегантами. Влияние магния на снижение уровня тромбксана и, как следствие, на уменьшение агрегации тромбоцитов сопровождается отчетливым антикоагуляционным эффектом. На модели магниевого дефицита у свиней наблюдается увеличение уровня тромбксана, параллельное снижению уровня магния и увеличению на 57% активности прокоагулянтного белка С (PROC). В то же время уровни антикоагулянтных белков антитромбина III и белка S (PROS) снижаются на 15-20% (25).

Общие молекулярные механизмы коагуляции крови хорошо изучены. Они включают собственно каскад коагуляции (активация которого приводит к образованию фибриновых волокон и сеток, стабилизирующих структуру тромба) и фибринолитический каскад (осуществляющий деградацию тромба посредством гидролиза фибриновой сетки). Процессы коагуляции и

фибринолиза занимают центральное место в гемостазе, т.к. именно они приводят к образованию устойчивых тромбов, которые при соответствующих условиях и являются непосредственными причинами невынашивания беременности. Схема каскада свертывания крови представлена на рисунке 6 и в таблице 1. Основные молекулярные гены, вовлеченные в каскад коагуляции, приведены на рисунке 7.

Считается, что процесс коагуляции подразделяется на два основных пути: «внешний» механизм инициации коагуляции и «внутренний» механизм инициации коагуляции. «Внешняя» инициация коагуляции происходит при значительном повреждении (разрыве) сосуда, которое ведет к проникновению тканевого фактора свертывания (ген F3) в кровяное русло. Вслед за этим образуется комплекс F3-F7 в комплекс, активирующий факторы F9 и F10. В свою очередь F10a и кофактор F5a образуют протромбиназный комплекс, который затем активирует тромбин – центральный компонент молекулярного каскада коагуляции крови. В результате активированный тромбин катализирует преобразование фибриногена (гены FGB, FGA) в фибрин. Разложение фибринового сгустка – функция фермента под названием плазмина. Плазмин образуется из плазминогена тканевым активатором плазминогена и урокиназой. Действие тканевого активатора плазминогена может быть приостановлено специфическим белком-ингибитором (ген PA11).

«Внутренний» механизм коагуляции срабатывает при отсутствии значительного повреждения ткани и представляет собой реакцию на присутствие любой чужеродной поверхности в кровяном русле или стенке сосуда (например, при контакте с коллагеновыми волокнами соединительной ткани сосудов при микроповреждениях эндотелия). Этот механизм коагуляции включает преобразование прекалликреина в калликреин и активизацию фактора свертывания F12 (т.н. «фактор Хагемана»). F12

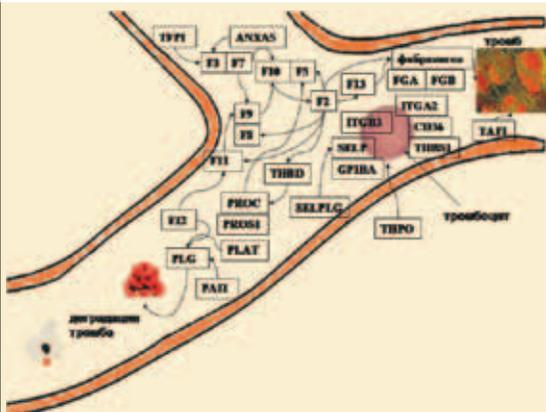


Рисунок 7. Молекулярные гены и белки, вовлеченные в процессы коагуляции/фибринолиза

(24), что косвенно указывает на снижение именно фосфолипазной активности.

Магний также может влиять на

Таблица 1. Биологические функции факторов свертывания крови; роли кальция и магния. Активированные формы факторов обозначены буквой «а»

Фактор	Название	Общие функции
I, Ia	Фибриноген, фибрин	Образует фибриновый гель
II, IIa	Протромбин, тромбин	Конвертирует фибриноген в фибрин
III	Тканевый фактор	Активирует фактор VIII
IV	Кальций	Опосредует взаимодействие тромба с гиалуронатом
V, Va	Проакселерин, акселерин	Активирует комплекс Ха-Са2+
VII, VIIa	Проконвертин, конвертин	Активирует факторы IX и X
VIII, VIIIa	Антигемофильный фактор А	Активирует фактор X
IX, IXa	Антигемофильный фактор В	Активирует фактор X
X, Xa	Фактор Стюарта	Активирует протромбин
XI, XIa	Тромбопластин	Активирует фактор IX
XII, XIIa	Фактор Хагемана	Активирует контактный путь свертывания
XIII, XIIIa	Фибринстабилизирующий фактор	Стабилизация фибринового клубка

Таблица 2. Кальций-зависимые белки коагуляционного каскада

Белок	Ген	Функция	Последствия генетических дефектов
Протромбин	F2	Образует тромбин, превращающий фибрин в фибриноген, также играет роль в поддержании целостности сосудов.	Хронические кровотечения
Фактор VII	F7	Витамин-К-зависимый фактор свертывания VII связывается с F3 и активирует «внешний» механизм коагуляции при значительном повреждении сосудов. Повышенная активность связана с возрастанием риска тромбозов.	Кровотечения, особенно послеоперационные
Фактор VIII	F8	Активирует фактор X, стабилизируется взаимодействием с фактором фон Виллебранда.	Частые спонтанные кровотечения
Фактор IX (Крисмаса)	F9	Активирует фактор X в присутствии кальция, фосфолипидов и фактора VIII.	Частые спонтанные кровотечения
Фактор X (Стюарта)	F10	Преобразует протромбин в тромбин, высокие уровни FX в плазме связаны с возрастающим риском тромбозов.	Хронические кровотечения
Фактор XI	F11	«Внутренний» путь коагуляции, активирует фактор IX.	Избыточные кровотечения
Фактор XIII	F13A1, F13B	Формирует перекрестные связи фибриновых молекул, стабилизируя тромб. Биологически активная форма состоит из глобул двух типов: альфа и бета.	Хронические кровотечения, ухудшенное заживление ран

активирует фактор F11, который, в свою очередь, активирует F9, F8 и F10. Хотя иногда говорится, что внутренний механизм коагуляции имеет «незначительную роль» в гемостазе, абнормальные состояния стенок сосудов (возникающие, например, вследствие атеросклероза или воспаления) могут приводить к активизации свертывания через внутренний механизм и увеличивать вероятность тромботических инцидентов (26).

Недавние исследования показывают, что понятия «внутреннего» и «внешнего» механизмов инициации не более чем просто удобные категории и не отражают реальной сложности физиологии коагуляции. Например, белок-белковый комплекс F3-F7a не только активизирует F10, но также фактор F9 «внутреннего» механизма коагуляции (27). Серьезные кровотечения, связанные с дефицитом F8 и F9, также позволяют предположить, что только «внешний» механизм не является достаточным для поддержания нормального гемостаза (28, 29).

Наиболее вероятным механизмом воздействия магния непосредственно на коагуляцию является замещение кальция в структурах прокоагуляционных белков. Антагонизм между кальцием и магнием хорошо известен. Не менее хорошо известно, что многие прокоагулянтные белки (протромбин F2, факторы свертывания крови F13, F10, F11, F7, F8, F9, белок PROC) являются кальций-зависимыми белками

с достаточно похожими пространственными структурами. Ионы кальция связываются N-концевыми Gla-доменами этих белков и необходимы для поддержания процессов коагуляции. Активность этих белков может падать вследствие генетических дефектов, при дефиците кальция или избытке магния. Соответственно, замещение кальция на магний приводит к уменьшению прокоагулянтной активности этих белков и, следовательно, к уменьшению склонности к тромбообразованию. Краткая информация об этих белках приведена в таблице 2.

Gla-домен (Гла-домен) – эссенциальный фрагмент пространственной структуры коагуляционных факторов F2, F7, F9, F10, PROC и др. Этот фрагмент характеризуется очень близкой пространственной структурой во всех белках (рисунок 5). Гла-домены прокоагулянтных белков связывают гиалууронан внеклеточной матрицы (матрикса) и необходимы для надежной фиксации тромба снаружи от поврежденной части сосуда. Остатки глутамовой кислоты в синтезированной белковой цепи Гла-доменов конвертируются при посредстве витамина К в гамма-карбоксиглутаматы (Гла), которые, собственно, и связывают ионы кальция (30).

Связывание кальция необходимо для поддержания конформации (пространственной структуры) домена, необходимой для взаимодействия с гиалууронаном. Гла-домены также содержат гидрофоб-

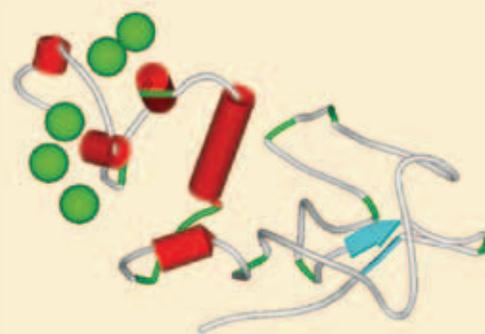


Рисунок 8. Пространственная структура кальций-связывающего Gla-домена прокоагулянтных белков. Показаны ионы кальция, связанные Gla-доменом

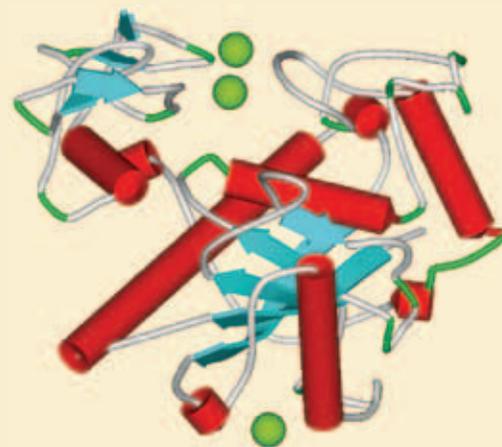


Рисунок 9. Пространственная структура каталитического домена ADAMTS13 протеиназы (модель на основе PDB-файла 2JH), осуществляющей протеолитическую трансформацию фактора фон Виллебранда (ФВ). Ионы магния (сферы) ускоряют протеолитическую обработку ФВ

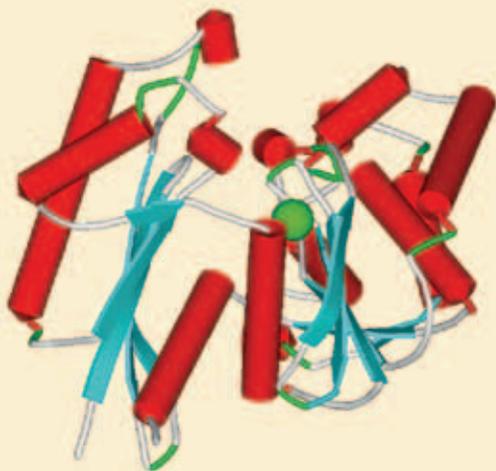


Рисунок 10. Пространственная структура эктонуклеозид дифосфогидролазы (PDB 1t6c). Показан ион магния в активном центре фермента

ные участки, взаимодействующие с клеточной мембраной (31, 32).

Помимо связывания с Гладоменами, магний может влиять на коагуляцию через протеолиз фактора фон Виллебранда (ФФВ) и активность эктонуклеозиддифосфогидролазы. Известно, что сульфат магния уменьшает агрегацию тромбоцитов через ускорение протеолиза и секреции фактора фон Виллебранда (33).

Протеолиз осуществляется посредством ADAMTS-13 протеиназы, известной также как «ФФВ-протеиназа» (рисунок 9). Увеличение активности ADAMTS-13 predisposes к гипокоагуляции вследствие более активной переработки ФФВ (34, 35).

Эктонуклеозид трифосфатдифосфогидролаза (ген ENTPD1) гидроли-

зует АТФ и другие нуклеотиды. Этот фермент требует магний в качестве кофактора и экспрессируется в основном на активированных лимфоцитах и эндотелиальных клетках. В нервной системе активность этого фермента важна для регуляции нейротрансмиссии (36).

В сердечно-сосудистой системе активность ENTPD1 соответствует пониженной агрегации тромбоцитов (37).

Схемы терапии беременных обязательно должны включать разрешенные в применении у беременных препараты, содержащие органические соли магния (цитрат магния, лактат магния – например, препарат Магне В6), особенно если лечение Курантилом (дипиридамол) и Фраксипарином (гепарин) зашло в тупик.

Литература

- Engstrom A.M., Tobelmann R.C. Nutritional consequences of reducing sodium intake. *Ann Intern Med.* 1983. 98 (5 Pt 2): 870-872.
- Schimatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16000 individuals. *Magnes Res.* 2001. 14 (4): 283-290.
- Vormann J., Gunther T., Hollriegel V., Schumann K. Pathobiochemical effects of graded magnesium deficiency in rats. *Z Ernährungswiss.* 1998. 37 Suppl 1: 92-97.
- Soma M., Cunnane S.C., Horrobin D.F., Manku M.S., Honda M., Hatano M. Effects of low magnesium diet on the vascular prostaglandin and fatty acid metabolism in rats. *Prostaglandins.* 1988. 36 (4): 431-441.
- 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. 119 (4): 1033-1041.
- Maier J.A., Malpuech-Brugere C., Zimowska W., Rayssiguier Y., Mazur A. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *Biochim Biophys Acta.* 2004. 1689 (1): 13-21.
- Bloom S. Effects of magnesium deficiency on the pathogenesis of myocardial infarction. *Magnesium.* 1986. 5 (3-4): 154-164.
- 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. 77 (4): 414-419.
- Mussoni L., Sironi L., Tedeschi L., Calvio A.M., Colli S., Tremoli E. Magnesium inhibits arterial thrombi after vascular injury in rat: in vivo impairment of coagulation. *Thromb Haemost.* 2001. 86 (5): 1292-1295.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Сухих Г.Т., Рудаков К.В. Молекулярные механизмы регуляции магнием плацентарных белков // *Росс. вестн. акуш. гинекол.* 2008; 6. С. 9-16.
- Gates S., Brocklehurst P., Davis L.J. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002. (2): CD001689.
- Di Micco P., D'Uva M., Strina I., De Placido G., Di Fiore R., Quaranta S., Castaldo G. Recurrent pregnancy loss and thrombophilia. *Clin. Lab.* 2007. 53 (5-6): 309-314.
- Baek K.H., Lee E.J., Kim Y.S. Recurrent pregnancy loss: the key potential mechanisms. *Trends Mol Med.* 2007. 13 (7): 310-7.
- Rodger M.A., Paidas M. Do thrombophilias cause placenta-mediated pregnancy complications? *Semin Thromb Hemost.* 2007. 33 (6): 597-603.
- Gupta S., Agarwal A., Banerjee J., Alvarez J.G. The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2007. 62 (5): 335-47; quiz 353-4.
- 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. 135(1): 100-103.
- Shechter M. The role of magnesium as anti-thrombotic therapy. *Wien Med Wochenschr.* 2000. 150 (15-16): 343-347.
- Ravn H.B., Vissing H., Kristensen S.D., Husted S.E. Magnesium inhibits platelet activity – an in vitro study. *Thromb Haemost.* 1996. 76 (1): 88-93.
- Toft G., Ravn H.B., Hjortdal V.E. Intravenously and topically applied magnesium in the prevention of arterial thrombosis. *Thromb Res.* 2000. 99 (1): 61-69.
- Nadler J.L., Buchanan T., Natarajan R., Antonipillai I., Bergman R., Rude R. Magnesium deficiency produces insulin resistance and increased thromboxane synthesis. *Hypertension.* 1993. 21 (6 Pt 2): 1024-1029.
- Ravn H.B., Vissing H., Kristensen S.D., Wennmalm A., Thygesen K., Husted S.E. Magnesium inhibits platelet activity – an infusion study in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 1996. 75 (6): 939-944.
- Zhou Q., Zhou Y., Liu W., Kummerow F.A. Low magnesium stimulated prostacyclin generation in cultured human endothelial cells. *Magnes Res.* 2008. 21 (3): 177-184.
- Nigam S., Averdunk R., Gunther T. Alteration of prostanoid metabolism in rats with magnesium deficiency. *Prostaglandins Leukot Med.* 1986. 23 (1): 1-10.
- Ravn H.B., Kristensen S.D., Vissing H., Husted S.E. Magnesium inhibits human platelets. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996. 7 (2): 241-244.
- Serebruany V.L., Herzog W.R., Edenbaum L.R., Shustov A.R., Gurbel P.A. Changes in the haemostatic profile during magnesium deficiency in swine. *Magnes Res.* 1996. 9 (3): 155-163.
- Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. Nova Biomedical Books. NY. USA. 2007. ISBN: 1600217524. P. 35-67.
- Bajaj S.P., Joist J.H. New insights into how blood clots: implications for the use of APTT and PT as coagulation screening tests and in monitoring of anticoagulant therapy. *Semin Thromb Hemost.* 1999. 25 (4): 407-418.
- Gitschier J., Drayna D., Tuddenham E.G., White R.L., Lawn R.M. Genetic mapping and diagnosis of haemophilia A achieved through a Bcl polymorphism in the factor VIII gene. *Nature.* 1985. 314 (6013): 738-740.
- Green P.M., Bentley D.R., Mibashan R.S., Nilsson I.M., Giannelli F. Molecular pathology of haemophilia B. *EMBO J.* 1989. 8 (4): 1067-1072.
- Friedman P.A., Przysiecki C.T. Vitamin K-dependent carboxylation. *Int J Biochem.* 1987. 19 (1): 1-7.
- Freedman S.J., Furie B.C., Furie B., Baleja J.D. Structure of the metal-free gamma-carboxyglutamic acid-rich membrane binding region of factor IX by two-dimensional NMR spectroscopy. *J Biol Chem.* 1995. 270 (14): 7980-7987.
- Freedman S.J., Blosein M.D., Baleja J.D., Jacobs M., Furie B.C., Furie B. Identification of the phospholipid binding site in the vitamin K-dependent blood coagulation protein factor IX. *J Biol Chem.* 1996. 271 (27): 16227-16236.
- Dong J.F., Cruz M.A., Aboufatova K., Martin C., Choi H., Bergeron A.L., Martini S.R., Kroll M.H., Kent T.A. Magnesium maintains endothelial integrity, up-regulates proteolysis of ultra-large von Willebrand factor, and reduces platelet aggregation under flow conditions. *Thromb Haemost.* 2008. 99 (3): 586-593.
- Levy G.G., Motto D.G., Ginsburg D. ADAMTS13 turns 3. *Blood.* 2005. 106 (1): 11-7. Epub 2005 Mar.
- Furlan M., Lammle B. Aetiology and pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome: the role of von Willebrand factor-cleaving protease. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2001. 14 (2): 437-454.
- Wang T.F., Guidotti G. CD39 is an ecto-(Ca²⁺, Mg²⁺)-ATPase. *J Biol Chem.* 1996. 271 (17): 9898-9901.
- Krotz F., Sohn H.Y., Keller M., Gloe T., Bolz S.S., Becker B.F., Pohl U. Depolarization of endothelial cells enhances platelet aggregation through oxidative inactivation of endothelial NTPDase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002. 22 (12): 2003-2009.