

# Способны ли препараты магния снижать риск рецидивирования мочекаменной болезни?

## Are medicines containing magnesium able to reduce the risk urolithiasis of recurrence?

*Golovanov S.A., Sivkov A.V.*

Using of magnesium medications in anti-relapse treatment of calcium urolithiasis is still in the center of urologists' debates.

Recurrent calcium urolithiasis is often characterised by hyper excretion of magnesium in urine, which however is not a protective feature referring to calculi relapse, as far as in these patients have more severe recurrence clinical manifestation.

Oversaturation of urine towards calcium oxalate in patients with recurrent calcium oxalate is commonly lower, and towards hydroxyapatite is higher than in normal. It's supposed that hydroxyapatite crystals are able to induce heterogeneous nucleation of calcium oxalate crystals, promoting further growth of crystals and calculi formation this way. This fact indicates on a participation of other mechanisms in pathogenesis of recurrent calculi formation, that are not connected directly with concentration of magnesium in urine and needs further investigation.

Publications analysis witnesses increase of calciuria under the influence of magnesium medications (magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium citrate) as a monotherapy in patients with calcium calculi. Combination of these medications with potassium citrate stimulates urine alkalization and decreases the undesirable effect of hypercalciuria. That's why in choosing of clinical tactics it's preferable to recommend magnesium medications not as a monotherapy, but in combination with pyridoxine, potassium citrate, alkali and / or thiazide diuretics. Such schemes of calcium metaphylaxis are to be the objective of further clinical trials.

*С.А. Голованов, А.В. Сивков*

*НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва*

**П**о содержанию в организме магний занимает четвертое место среди катионов организма и второе после калия среди внутриклеточных катионов. Общий магний организма составляет приблизительно 2000 мэкв или 25 г. Аналогично кальцию лишь небольшая часть магния (около 1%) находится во внеклеточной жидкости. Приблизительно 60% общего магния человеческого организма находится в костной ткани, где большая часть его связана с кристаллами апатита. Значительное количество магния костной ткани представлено в виде ионов, способных активно обмениваться с ионами сыворотки крови.

Ежедневно с пищей поступает приблизительно 360 мг (15 ммоль) магния. Значительную часть магния поставляют зеленые овощи. Минимальное поступление магния в количестве 0,3 мэкв/кг массы тела необходимо для поддержания магниевых балансов у человека. Приблизительно одна треть всего поступившего с пищей магния выводится с мочой, остальное – с калом.

Таким образом, при нахождении на обычной диете, содержащей примерно 360 мг магния, 30-40% поступившего с пищей магния всасывается в основном в тонком кишечнике.

Небольшое количество магния, примерно 40 мг (1,7 ммоль) секретуруется в желудочно-кишечном тракте в составе пищеварительных соков и около 20 мг (0,8 ммоль) всасывается обратно в толстом кишечнике [1].

Всасывание пищевого кальция из желудочно-кишечного тракта является активным процессом, тогда как магний всасывается в основном за счет ионной диффузии, а также за счет простого обратного тока воды, без участия клеточных ионных насосов и мембранных транспортных белков. Гипермагниемия угнетает выработку паратгормона, а острая гипомагниемия стимулирует секрецию этого гормона, усиливающего всасывание магния из желудочно-кишечного тракта [1].

В то же время, клинические наблюдения показывают, что у большинства пациентов с хроническим дефицитом магния, проявлявшимся гипомагниемией и гипокальциемией, уровень паратгормона крови в норме или слегка снижен, что указывает на неадекватно низкую секрецию паратгормона в условиях хронического дефицита магния [2-4].

Почки фильтруют приблизительно 2 г магния за сутки, около 100 мг выделяется с мочой. В отличие от других ионов, реабсорб-

ция магния в почках протекает не в проксимальных канальцах, а в толстом восходящем участке петли Генле, где реабсорбируется до 60-70% магния [5, 6].

Таким образом, большая часть профильтрованного магния реабсорбируется и лишь около 5% его экскретируется с мочой. В состоянии дефицита магния почки способны уменьшить количество экскретируемого с мочой магния до 0,5% и ниже от профильтрованного количества. С другой стороны, во время инфузии магния или у больных с далеко зашедшей почечной недостаточностью, почки способны выводить 40-70% профильтрованного количества магния. Концентрация магния в плазме крови является главным физиологическим регулятором его экскреции с мочой [5, 6].

Гипермагниемия ингибирует почечную реабсорбцию магния (и кальция) в петле Генле, тогда как гипомагнемия стимулирует этот процесс, предотвращая тем самым потерю магния из организма. В свою очередь, гиперкальциемия также ингибирует реабсорбцию магния (и кальция), приводя к гипермагниурии и гиперкальциурии. Отмечено, что метаболический алкалоз усиливает, а метаболический ацидоз, гипокалиемия и потери фосфатов угнетают реабсорбцию магния в почках [5].

Количество экскретируемого с мочой кальция находится под регулирующим влиянием целого комплекса факторов. К ним относятся кальцитропные гормоны, объем внеклеточной жидкости, состояние кислотно-щелочного баланса, концентрация различных ионов в моче и плазме крови [7].

Гиперкальциурия, как один из главных факторов риска мочекаменной болезни, обнаруживается достаточно часто у пациентов с уролитиазом и больных с остеопорозом [8].

Концентрация в моче ионов маг-

ния, также как и кислотность мочи, способна влиять на экскрецию с мочой кальция. Однако механизмы, объясняющие эту взаимосвязь, пока мало изучены.

Первое описание эффекта магния в отношении кальциурии было сделано еще в 1909 г. Mendel и Benedict [9]. Они обнаружили увеличение экскреции кальция и снижение его концентрации в кишечном содержимом при парентеральном введении магния различным видам экспериментальных животных. Подобные результаты были позже получены при лечении сульфатом магния женщин с преэклампсией и у здоровых лиц после введения им этого препарата [10, 11]. Причем, как было показано, кальциурический эффект связан не с сульфатом, а с ионом магния [12].

Экспериментальные исследования подтвердили усиление кальциурии после внутривенного введения растворов магния у собак с нормальной и нарушенной функцией почек [13]. Использование микропункционной техники в эксперименте на крысах, получавших инфузии хлорида магния, позволило установить участие петли Генле в развитии кальциурии, индуцируемой ионами магния [14, 15].

Другим важным метаболическим фактором, способным влиять на экскрецию кальция, является рН мочи. Известно, что большая аминокислотная нагрузка, вызванная высоким потреблением животного белка с пищей, снижает рН мочи и повышает экскрецию кальция [16-18]. В противоположность этому, подщелачивание мочи препаратами калия (бикарбонатом или цитратом калия) снижает экскрецию кальция с мочой [19, 20].

Имеются данные, указывающие на то, что повышение кислотности мочи увеличивает выделение кальция с мочой благодаря ингибированию протонами кальциевых каналов почечного эпителия TRPV5 и TRPV6, ответственных за реаб-

сорбцию кальция в дистальных отделах нефрона [21, 22]. Полагают, что ионы магния воздействуют на те же звенья регуляции экскреции кальция. Отмечено, что микромолярные концентрации магния также способны ингибировать активность кальциевых каналов TRPV5 [23, 24].

Возможность клинического применения препаратов магния при кальциевом уролитиазе продолжает оставаться предметом обсуждения.

Некоторые данные литературы косвенно указывают на возможный протективный эффект магния в отношении кальциевого уролитиаза. Так, известно, что магний способен образовывать комплексы с оксалатами в просвете кишечника и моче [25-28], ингибировать образование кристаллов оксалата кальция *in vitro* [25, 29, 30] и увеличивать экскрецию цитратов с мочой, в случае применения магния в виде цитратных солей [31].

Этим, по-видимому, можно объяснить уверенность многих клиницистов в том, что магний является эффективным средством, предупреждающим образование кальциевых мочевого камней у больных уролитиазом. Так, некоторые авторы предлагают использовать в качестве индикатора риска камнеобразования и рецидивирования камней величину соотношения концентраций в моче магния и кальция (Mg/Ca индекс) [32-34]. По их мнению, соотношение концентраций в моче Mg/Ca ниже 0,7 указывает на повышение риска камнеобразования.

Однако при обследовании 155 пациентов с неинфекционным рецидивирующим оксалатным уролитиазом не было обнаружено снижения экскреции магния с мочой [35]. Аналогичные данные были получены и при исследовании концентрации магния в моче здоровых лиц и больных рецидивной формой кальциевого уролитиаза [36].

Кроме того, результаты обследования 2147 больных с камнями, представленными чистым окса-

латом кальция, показали, что только 11% пациентов имели сниженную суточную экскрецию магния, тогда как у остальных 89% больных этот показатель находился в пределах нормальных значений. При этом частота рецидивирования камней в группе больных с гипомагниурией обнаруживала только слабую статистически незначимую тенденцию к повышению по сравнению с группой пациентов с нормомагниурией [37]. В результате положительный клинический эффект, зависящий от концентрации в моче магния, достигнут не был.

Таким образом, не получено убедительных доказательств того, что дефицит магния является одной из главных причин развития кальций-оксалатного уролитиаза.

Особого внимания заслуживает анализ результатов 17 клинических испытаний по изучению эффективности применения препаратов магния и солей калия, с использованием базы данных Реестра по уролитиазу Юго-западного медицинского Центра Техасского университета [19, 25, 26, 38-46].

В испытаниях участвовали здоровые волонтеры и пациенты с мочекаменной болезнью, не имевшие признаков дефицита магния, гипомагниемии, нарушений кислотно-щелочного баланса, патологически измененного уровня калия и кальция крови. В группе из 4-х клинических испытаний (группа I, среднее время наблюдения 2 недели, 47 человек), пациенты которых принимали оксид магния (MgO) или

цитрат магния (Mg<sub>3</sub>Citrate<sub>2</sub>), наблюдалась высокая экскреция с мочой кальция, магния при незначительном изменении pH мочи (табл.1). В группе из 8-ми клинических испытаний (группа II, среднее время наблюдения 2 недели, 89 человек) пациенты принимали бикарбонат калия (KHCO<sub>3</sub>) или цитрат калия (K<sub>3</sub>Citrate). При этом наблюдалась противоположная динамика: выраженное подщелачивание мочи, отсутствие повышенной экскреции магния и заметное снижение гиперкальциурии. В группе из 5-ти клинических испытаний (группа III, среднее время наблюдения 2,6 недели, 102 человека) пациенты принимали комбинированный препарат калия-магния цитрат (K<sub>4</sub>MgCitrate<sub>2</sub>). Прием препарата повышал экскрецию магния с мочой, но менее выраженную, чем в группе I испытаний и вызывал подщелачивание мочи в той же степени, что наблюдалась в группе II испытаний. Увеличение экскреции кальция было статистически недостоверным.

Приведенные данные дают основание полагать, что препараты магния в виде оксида магния (MgO) или цитрата магния (Mg<sub>3</sub>Citrate<sub>2</sub>), способны индуцировать гиперкальциемию у пациентов с уролитиазом, тогда как калиевые цитраты обладают противоположным действием. Экспериментальные исследования показали, что кальциурический эффект магния связан с угнетением реабсорбции кальция в дистальных извитых канальцах нефрона, возможно, из-за ингибирования

апикальных кальциевых каналов TRPV5 и не зависит от влияния паратгормона [47].

Очевидно, применение магния или его цитратов не может быть рекомендовано в качестве монотерапии рецидивного кальциевого уролитиаза. Тогда как совместный прием цитратов магния и калия достоверно снижает частоту рецидивов кальций-оксалатного уролитиаза, как это было показано в 3-х летнем рандомизированном исследовании на 64 пациентах [48].

Идиопатический рецидивирующий кальциевый уролитиаз – заболевание с неясной этиологией и патогенезом. Роль магния в камнеобразовании у таких пациентов остается малоизученной. Результаты одновременного обследования 284 пациентов (cross-sectional study) с идиопатическим рецидивирующим кальциевым уролитиазом (ИРКУ) показали, что повышенная экскреция магния ассоциирована с усилением экскреции кальция, калия, натрия, белка, и, в меньшей степени, цитратов. При этом у пациентов с гипермагниурией отмечалась более высокая перенасыщенность мочи по гидроксипатиту и клинически более активная форма рецидивирования уролитиаза [49]. Таким образом, повышенная экскреция магния с мочой не является протективным фактором в отношении развития кальциевого уролитиаза.

В другой работе [50] отмечено, что у 12 мужчин с ИРКУ содержание в сыворотке крови общего магния и его фракций (свободного, ионизи-

Таблица 1. Характеристика групп клинических испытаний по эффективности препаратов магния и калия\*

Параметры	Группа I	Группа II	Группа III
Препараты	MgO или Mg <sub>3</sub> Citrate <sub>2</sub>	KHCO <sub>3</sub> или K <sub>3</sub> Citrate	K <sub>4</sub> MgCitrate <sub>2</sub>
Число клинических испытаний	4	8	5
Доза (мкЭкв/день)			
магний	46,7 (24,5 – 82,2)	0	23,8 (21,0 – 24,5)
калий	0	60 (40 – 80)	48 (42 – 49)
Продолжительность курса лечения (недели)	2,0 (0,9 – 3,0)	2,0 (1,0 – 4,0)	2,6 (1,0 – 3,0)
Число участников	47 (4 – 21)	89 (5 – 21)	102 (10 – 30)
*Данные Реестра по уролитиазу Юго-западного медицинского Центра Техасского университета (цит. по Bonny O., Rubin A., Huang Ch.-L., Frawley W.H., Pak C.Y.C., Moe O.W. – J. Am. Soc. Nephrol 19: 1530-1537, 2008).			

рованного и связанного с белками) не отличалось от здоровых мужчин контрольной группы. При этом у больных уровень альбумина сыворотки и магния в эритроцитах был ниже, чем в контроле, а показатели экскреции магния с мочой соответствовали аналогичным показателям контрольной группы. Соотношение в моче магний/креатинин у больных также не отличалось от здоровых лиц. Однако моча больных имела более высокие значения концентраций белка, глюкозы и величины рН.

Следует отметить, что перенасыщенность мочи по отношению к оксалату кальция у больных с ИРКУ была ниже (1,5 vs 2,2), а по отношению к гидроксиапатиту выше (3,3 vs 1,8), чем у здоровых лиц. Последнее заслуживает внимания в том аспекте, что кристаллы гидроксиапатита способны индуцировать гетерогенную нуклеацию кристаллов оксалата кальция [51], способствуя тем самым дальнейшему росту кристаллов и камнеобразованию. Это свидетельствует об участии других механизмов патогенеза ИРКУ, не связанных непосредственно с концентрацией в моче магния.

Полагают, что при ИРКУ роль дефицита Mg мочи, как фактора риска образования кальциевых камней можно подвергать сомнению или совсем отрицать. Однако отмечаемая связь между внутриклеточным дефицитом Mg и тубулярными функциональными расстройствами, в виде нарушения реабсорбции глюкозы, белков и ацидификации мочи указывает на необходимость дальнейшего изучения этого вопроса.

Для повышения экскреции магния с мочой обычно применяют такие препараты, как оксид или гидроксид магния, цитрат калия-магния и аспарат магния. Повышение концентрации магния в моче ведет

к снижению величины произведения ионной активности оксалата кальция, ингибированию роста кристаллов фосфата кальция, снижению риска образования брушита [52].

Тем не менее, согласно последним Рекомендациям по уролитуазу, принятым в 2011 г. Европейской урологической ассоциацией, в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства, позволяющие рекомендовать препараты магния в качестве монотерапии для предупреждения образования кальциевых камней [52]. В большинстве работ, посвященных вопросу клинического применения препаратов магния, исследовались физико-химические и биохимические изменения в моче пациентов с уролитуазом [25, 29-31] без оценки отдаленных результатов в виде частоты рецидивирования камней.

Существует всего два рандомизированных контролируемых исследования по изучению клинического эффекта магния при уролитуазе. В одном из исследований применялся гидроксид магния в сравнении с контрольной группой, получавшей плацебо [53]. В другом исследовании применялся оксид магния в сравнении с контрольной группой, не получавшей никакого лечения [54]. Ни одно из этих исследований не показало статистически значимого эффекта в отношении образования мочевых камней, несмотря на длительный период наблюдения в 4 и 3 года, соответственно.

Положительный эффект приема магния был описан в более ранних работах [55, 56], но не подтверждается в контролируемых исследованиях последних лет [57].

В указанных работах применялся магний в виде оксида или гидроксида. Очевидно, отсутствие видимого противорецидивного эффекта этих

препаратов свидетельствует о том, что сам магний не может быть использован в качестве монотерапии при кальциевых камнях. В последнее время все чаще его применяют в виде солей лимонной кислоты – магния цитрата ( $K_3Citrate$ ) или калия-магния цитрата ( $K_4MgCitrate_2$ ), учитывая выраженный ингибиторный эффект цитрат-иона в отношении кальций-оксалатного и кальций-фосфатного кристаллообразования [29-31].

Экспериментальные лабораторные исследования, проводимые *in vitro* в искусственной или человеческой моче, показывают, что магний проявляет свои ингибирующие свойства в отношении образования кальций-оксалатных кристаллов только при высоких концентрациях, значительно отличающихся от физиологических значений [37, 58-63]. К тому же показано, что ингибирующий эффект цитрата магния в отношении образования кристаллов оксалата кальция обусловлен только цитратом, а не ионами магния [64].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты клинических испытаний свидетельствуют об усилении кальциурии под влиянием препаратов магния (оксид магния, гидроксид магния, цитрат магния) применяемых как монотерапия без калийных цитратов. Однако одновременное подщелачивание мочи способно снижать нежелательный эффект гиперкальциурии [46]. Можно полагать, что для предупреждения рецидивов кальциевых камней следует применять препараты магния не как монотерапию, а в комбинации с пиридоксином, калийными щелочными цитратами и/или тиазидными диуретиками. Это должно стать целью дальнейших клинических испытаний. ■

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, минеральный обмен, кальциевый уролитуаз, метафилактика, препараты магния.

**Keywords:** urolithiasis, mineral metabolism, calcium urolithiasis, metaphylaxis, drugs of magnesium.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Slatopolk E. et al. In: Homeostasis of phosphate and other minerals. Massry S., Ritz E., Rapado A. (eds). Plenum Press. N.Y., 1978.
2. Chase L.R., Slatopolsky E. Secretion and metabolic efficiency of parathyroid hormone in patients with severe hypomagnesemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1974 - 38:P.363.
3. Connor T.B., Toskes P., Mahaffey J., Martin L.G., Williams J.B., Walser M. Parathyroid function during chronic magnesium deficiency // *Johns Hopkins Med. J.* 1972. Vol. 131, № 2. P. 100-117.
4. Rude R.K., Oldham S.B., Singer F.R. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1976. Vol.5, № 3. P. 209-24.
5. Quamme G.A. Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems // *Kidney Int.* 1997. Vol. 52, № 5. P.1180-95.
6. al-Ghamdi S.M., Cameron E.C., Sutton R.A. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview // *Am. J. Kidney Dis.* 1994. Vol.24, № 5. P.737-52.
7. Friedman P.A. Renal calcium metabolism // In: *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 3rd Ed., edited by Giebisch G., Seldin D.W., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000. P.1749-1778.
8. Robertson W.G., Morgan D.B. The distribution of urinary calcium excretions in normal persons and stone-formers // *Clin. Chim. Acta.* 1972. Vol. 37. P. 503-508.
9. Mendel L., Benedict S. The paths of excretion for inorganic compounds: The excretion of magnesium // *Am. J. Physiol.* 1909. XXV. P. 1-22.
10. Chesley L.C., Tepper I. Some effects of magnesium loading upon renal excretion of magnesium and certain other electrolytes // *J. Clin. Invest.* 1958. Vol. 37. P. 1362-1372.
11. Cruikshank D.P., Pitkin R.M., Donnelly E., Reynolds W.A. Urinary magnesium, calcium, and phosphate excretion during magnesium sulfate infusion // *Obstet. Gynecol.* 1981. Vol. 58. P. 430-434.
12. Suzuki K., Nonaka K., Kono N., Ichihara K., Fukumoto Y., Inui Y., Miyagawa J., Onishi T., Hayashi C., Tarui S. Effects of the intravenous administration of magnesium sulfate on corrected serum calcium level and nephrogenous cyclic AMP excretion in normal human subjects // *Calcif. Tissue Int.* 1986. Vol. 39. P.304-309.
13. Massry S.G., Ahumada J.J., Coburn J.W., Kleeman C.R. Effect of MgCl<sub>2</sub> infusion on urinary Ca and Na during reduction in their filtered loads // *Am. J. Physiol.* 1970. Vol. 219. P. 881-885.
14. Le Grimellec C., Roinel N., Morel F. Simultaneous Mg, Ca, P, K, Na and Cl analysis in rat tubular fluid. II. During acute Mg plasma loading // *Pflugers Arch.* 1973. Vol. 340, № 3. P.197-210.
15. Carney S.L., Wong N.L., Quamme G.A., Dirks J.H. Effect of magnesium deficiency on renal magnesium and calcium transport in the rat // *J. Clin. Invest.* 1980. Vol. 65: P.180-188.
16. Amanzadeh J., Gitomer W.L., Zerwekh J.E., Preisig P.A., Moe O.W., Pak C.Y., Levi M. Effect of high protein diet on stone-forming propensity and bone loss in rats // *Kidney Int.* 2003. Vol. 64. P. 2142-2149.
17. Breslau N.A., Brinkley L., Hill K.D., Pak C.Y. Relationship of animal protein rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988. Vol. 66. P.140-146.
18. Reddy S.T., Wang C.Y., Sakhaee K., Brinkley L., Pak C.Y. Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 40. P. 265-274.
19. Sakhaee K., Nicar M., Hill K., Pak C.Y. Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts // *Kidney Int.* 1983. Vol. 24. P. 348-352.
20. Sebastian A., Harris S.T., Ottaway J.H., Todd K.M., Morris R.C. Jr. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 330. P. 1776-1781.
21. Bindels R.J., Hartog A., Abrahamse S.L., Van Os C.H. Effects of pH on apical calcium entry and active calcium transport in rabbit cortical collecting system // *Am. J. Physiol.* 1994. Vol. 266. P.620-627.
22. Yeh B.I., Yoon J., Huang C.L. On the role of pore helix in regulation of TRPV5 by extracellular protons // *J. Membr. Biol.* 2006. Vol. 212. P.191-198.
23. Vennekens R., Preenen J., Hoenderop J.G., Bindels R.J., Droogmans G., Nilius B. Modulation of the epithelial Ca<sup>2+</sup> channel ECAc by extracellular pH // *Pflugers Arch.* 2001. Vol. 442. P. 237-242.
24. Nilius B., Vennekens R., Preenen J., Hoenderop J.G., Droogmans G., Bindels R.J. The single pore residue Asp542 determines Ca<sup>2+</sup> permeation and Mg<sup>2+</sup> block of the epithelial Ca<sup>2+</sup> channel // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. P. 1020-1025.
25. Fetner C.D., Barilla D.E., Townsend J., Pak C.Y. Effects of magnesium oxide on the crystallization of calcium salts in urine in patients with recurrent nephrolithiasis // *J. Urol.* 1978. Vol. 120. P. P. 399-401.
26. 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. P.48-55.
27. Barilla D.E., Notz C., Kennedy D., Pak C.Y. Renal oxalate excretion following oral oxalate loads in patients with ileal disease and with renal and absorptive hypercalciurias: Effect of calcium and magnesium // *Am. J. Med.* 1978. Vol. 64. P. 579-585.
28. Zimmermann D.J., Voss S., von Unruh G.E., Hesse A. Importance of magnesium in absorption and excretion of oxalate // *Urol. Int.* 2005. Vol. 74. P. 262-267.
29. Guerra A., Meschi T., Allegri F., Prati B., Nourvenne A., Fiacadori E., Borghi L. Concentrated urine and diluted urine: The effects of citrate and magnesium on the crystallization of calcium oxalate induced in vitro by an oxalate load // *Urol. Res.* 2006. Vol. 34. P. 359-0364.
30. Schwille P.O., Schmiedl A., Herrmann U., Fan J., Gottlieb D., Manoharan M., Wipplinger J. Magnesium, citrate, magnesium citrate and magnesium-alkali citrate as modulators of calcium oxalate crystallization in urine: Observations in patients with recurrent idiopathic calcium urolithiasis // *Urol. Res.* 1999. Vol. 27. P. 117-126.
31. Nicar M.J., Hill K., Pak C.Y. Inhibition by citrate of spontaneous precipitation of calcium oxalate in vitro // *J. Bone Miner. Res.* 1987. Vol. 2. P. 215-220.
32. Mukai T., Howard J.E. Some observations on the calcification of rachitic cartilage by urine // *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1963. Vol. 112. P. 279-290.
33. Bastian H.P., Vahlensieck W. The value of standard diet in urolithiasis // *Eur. Urol.* 1975. Vol.1, № 5. P. 235-237.
34. Gershoff S.N., Prien E.L. Effect of daily MgO and vitamin B6 administration to patients with recurring calcium oxalate kidney stones // *Am. J. Clin. Nutr.* 1967. Vol. 20. №5. P. 393-399.
35. Resnick M.L., Munday D., Boyce W.H. Magnesium excretion and calcium oxalate urolithiasis // *Urology.* 1982. Vol. 20, № 4. P. 385-389.
36. Morita N., Moriyama M., Miyazawa K., Tanaka T., Suzuki K. Evolution of strategy to measure urinary supersaturation // *Hinyokika Kyo.* 2011. Vol. 57, № 1. P. 35-38.
37. Schwartz B.F., Bruce J., Leslie S., Stoller M.L. Rethinking the Role of Urinary Magnesium in Calcium Urolithiasis // *Journal of Endourology.* 2001. Vol. 15, № 3. P. 233-235.
38. Pak C.Y., Koenig K., Khan R., Haynes S., Patalino P. Physicochemical action of potassium-magnesium citrate in nephrolithiasis // *J. Bone Miner. Res.* 1992. Vol. 7. P.281-285.
39. Pak C.Y., Oh M.S., Baker S., Morris J.S. Effect of meal on the physiological and physicochemical actions of potassium citrate // *J. Urol.* 1991. Vol. 146. P. 803-805.
40. Ruml L.A., Gonzalez G., Taylor R., Wuermser L.A., Pak C.Y. Effect of varying doses of potassium-magnesium citrate on thiazide-induced hypokalemia and magnesium loss // *Am. J. Ther.* 1999. Vol. 6. P. 45-50.
41. Ruml L.A., Pak C.Y. Effect of potassium magnesium citrate on thiazide induced hypokalemia and magnesium loss // *Am. J. Kidney Dis.* 1999. Vol. 34. P. 107-113.
42. Ruml L.A., Wuermser L.A., Poindexter J., Pak C.Y. The effect of varying molar ratios of potassium-magnesium citrate on thiazide-induced hypokalemia and magnesium loss // *J. Clin. Pharmacol.* 1998. Vol. 38. P. 1035-1041.
43. Sakhaee K., Alpern R., Jacobson H.R., Pak C.Y. Contrasting effects of various potassium salts on renal citrate excretion // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991. Vol. 72. P.396-400.
44. Sakhaee K., Maalouf N.M., Abrams S.A., Pak C.Y. Effects of potassium alkali and calcium supplementation on bone turnover in postmenopausal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 3528-3533.
45. Wabner C.L., Pak C.Y. Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors // *J. Urol.* 1993. Vol. 149. P. 1405-1408.
46. Wuermser L.A., Reilly C., Poindexter J.R., Sakhaee K., Pak C.Y. Potassium-magnesium citrate versus potassium chloride in thiazide-induced hypokalemia // *Kidney Int.* 2000. Vol. 57. P. 607-612.
47. Bonny O., Rubin F., Huang Ch.-L., Frawley W.H., Pak C.Y.C. Mechanism of Urinary Calcium Regulation by Urinary Magnesium and pH // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. P. 1530-1537.
48. Ettinger B., Pak C.Y., Citron J.T., Thomas C., Adams-Huet B., Vangessel A. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis // *J. Urol.* 1997. Vol. 158, № 6. P. 2069-2073.
49. Schmiedl A., Schwille P.O. Is magnesium a marker of disordered mineral metabolism in males with idiopathic recurrent calcium urolithiasis? Observations focussing on fasting magnesiumuria and magnesemia, protein and other substances in urine and plasma // *Magnes. Res.* 2003. Vol.16, № 3. P. 192-205.
50. Schmiedl A., Schwille P.O. Magnesium status in idiopathic calcium urolithiasis--an orientational study in younger males // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1996. Vol. 34, № 5. P. 393-400.
51. Hojgaard I., Fornander A.M., Nilsson M.A., Tiselius H.G.. Crystallization during volume reduction of solutions with a composition corresponding to that in the collecting duct: the influence of hydroxyapatite seed crystals and urinary macromolecules // *Urol. Res.* 1999. Vol. 27, № 6. P. 417-425.
52. Türk C., Knoll T., Petrik A., Sarica K., Straub M., Seitz C. Guidelines on urolithiasis // *European Association of Urology (EAU).* 2011. 104 p.
53. Ettinger B., Citron J.T., Livermore B., Dolman L.I. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not // *J. Urol.* 1988. Vol. 139, № 4. P. 679-684.
54. Wilson D.R., Strauss A.L., Manuel M.A. Comparison of medical treatments for the prevention of recurrent calcium nephrolithiasis // *Urol. Res.* 1984. Vol. 12. P. 39-40.
55. Johansson G., Backman U., Danielson B.G., Fellström B., Ljunghall S., Wikström B. Effects of magnesium hydroxide in renal stone disease // *J. Am. Coll. Nutr.* 1982. Vol. 1, № 2. P. 179-185.
56. Prien E.L. Sr., Gershoff S.F. Magnesium oxide - pyridoxine therapy for recurrent calcium oxalate calculi // *J. Urol.* 1974. Vol. 112, № 4. P. 509-512.
57. Pearl M.S., Roehrborn C.G., Pak C.Y. Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis // *J. Endourol.* 1999. Vol. 13, № 9. P. 679-685.
58. Berg W., Hesse A., Schneider H.J. A contribution to the formation mechanism of calcium oxalate urinary calculi. III. On the role of magnesium in the formation of oxalate calculi // *Urol. Res.* 1976. Vol. 4. P.161-167.
59. Elliott J.S., Ribeiro M.E. The effect of varying concentrations of calcium and magnesium upon calcium oxalate solubility // *Invest. Urol.* 1973. Vol. 10. P. 295-297.
60. Kok D.J., Papapoulos S.E., Blomen L.J., Bijvoet O.L. Modulation of calcium oxalate monohydrate crystallization kinetics in vitro // *Kidney Int.* 1988. Vol. 34. P. 346-350.
61. Robertson W.G., Scurr D.S. Modifiers of calcium oxalate crystallization found in urine. I. Studies with a continuous crystallizer using an artificial urine // *J. Urol.* 1986. Vol. 135. P. 1322-1326.
62. Su C.J., Shevock P.N., Khan S.R., Hackett R.L. Effect of magnesium on calcium oxalate urolithiasis // *J. Urol.* 1991. Vol. 145. P. 1092-1095.
63. Wunderlich W. Aspects of the influence of magnesium ions on the formation of calcium oxalate // *Urol. Res.* 1981. Vol. 9. P. 157-161.
64. Schwille P.O., Schmiedl A., Herrmann U., Fan J., Gottlieb D., Manoharan M., Wipplinger J. Magnesium, citrate, magnesium citrate and magnesium-alkali citrate as modulators of calcium oxalate crystallization in urine: observations in patients with recurrent idiopathic calcium urolithiasis // *Urol. Res.* 1999. Vol. 27, № 2. P. 117-126.