

doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-40-49

Обзорная статья / Review article

Обоснование применения современных препаратов магния с целью профилактики акушерских осложнений

Е.В. Мозговая, ORCID: 0000-0003-0352-6465, e-mail: elmozg@mail.ru

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

Резюме

В обзоре рассмотрена биологическая роль магния в обеспечении многочисленных физиологических процессов, происходящих в организме человека, а также в физиологическом течении беременности. Дано определение магниевому дефициту. Установлено, что ткани с высокой концентрацией магния – это головной мозг, миокард, соединительная ткань, мышцы, матка и особенно плацента – при беременности. Обсуждены причины высокой частоты дефицита магния в популяции и у беременных в частности.

Представлены современные референсные значения уровня магния в различных биологических средах и целесообразность комплексной оценки обеспеченности организма магнием.

Определены группы риска беременных с гипомagneмией, нуждающихся в проведении курсов магниевой терапии. Показана эффективность профилактики преэклампсии у беременных, получавших три месячных курса перорального магния в течение беременности. Обоснована целесообразность профилактики распространенных осложнений беременности (привычное невынашивание беременности и др.) с применением витаминно-минеральных комплексов, содержащих магний и компоненты синергичного действия. При диагностике дефицита магния требуется его восполнение средствами, содержащими органические соли магния в сочетании с пиридоксином в адекватных дозах. Рассмотрена проблема биодоступности различных органических соединений магния в составе лекарственных препаратов.

Представлены последние данные отечественной и зарубежной научной литературы, в том числе с позиций доказательной медицины, показывающие эффективность применения пероральных препаратов магния с целью профилактики акушерских осложнений.

Обоснована безопасность и предпочтительность применения цитрата магния как наиболее биоусвояемого субстрата для магниевой терапии у беременных, даны рекомендации по применению лекарственных препаратов.

Ключевые слова: лактат магния, пиридоксина гидрохлорид, дефицит магния, витаминно-минеральные комплексы, беременность, профилактика

Для цитирования: Мозговая Е.В. Обоснование применения современных препаратов магния с целью профилактики акушерских осложнений. *Медицинский совет.* 2020;(13):40–49. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-40-49.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Justification of modern magnesium preparations for the prevention of obstetric complications

Elena V. Mozgovaya, ORCID: 0000-0003-0352-6465, e-mail: elmozg@mail.ru

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3, Mendeleevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia

St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

Abstract

The review examined the biological role of magnesium in providing numerous physiological processes occurring in the human body, as well as in the physiological course of pregnancy. Magnesium deficiency is defined. It was found that tissues with a high concentration of magnesium are the brain, myocardium, connective tissue, muscles, uterus and especially placenta – in pregnancy. The reasons for the high incidence of magnesium deficiency in the population and in pregnant women in particular were discussed.

Modern reference values of magnesium level in different biological environments and expediency of complex evaluation of the body magnesium supply are presented.

Risk groups of pregnant women with hypomagnesemia in need of magnesium therapy courses have been determined. Efficiency of preeclampsia prevention in pregnant women who received three monthly courses of oral magnesium during pregnancy was shown. Reasonability of prophylaxis of widespread complications of pregnancy (recurrent pregnancy loss, etc.) with application of vitamin-mineral complexes containing magnesium and components of synergistic action is justified. When diagnosing magnesium deficiency, it is necessary to replenish it by means containing organic magnesium salts in combination with pyridoxine in adequate doses. The problem of bioavailability of various organic magnesium compounds in medicinal preparations is considered.

The latest data of domestic and foreign scientific literature, including those from the point of view of evidence-based medicine, showing the effectiveness of oral magnesium preparations for the prevention of obstetric complications, are presented. Safety and preference of magnesium citrate use as the most bioavailable substrate for magnesium therapy in pregnant women is justified, recommendations on use of medicines are given.

Keywords: magnesium lactate, pyridoxine hydrochloride, magnesium deficiency, vitamin-mineral complexes, pregnancy, prophylaxis

For citation: Mozgovaya E.V. Justification of modern magnesium preparations for the prevention of obstetric complications. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(13):40–49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-40-49.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Роль магния (Mg) в организме человека переоценить невозможно, этот макроэлемент является одним из главных минералов в организме. Ткани с высокой концентрацией магния – это головной мозг, миокард, соединительная ткань, мышцы, матка и особенно плацента – при беременности. Основная часть магния содержится внутри клетки (99%), преимущественно в митохондриях, и чем выше метаболическая активность клетки, тем больше в ней магния.

Всесторонне и подробно, на основании анализа данных фундаментальных исследований по молекулярной биологии и биохимии, физиологические эффекты магния обобщены в монографиях ведущего отечественного клинического фармаколога профессора О.А. Громовой [1–3]. Это книги, которые должны быть в библиотеке каждого клинициста и особенно акушера-гинеколога.

Магний участвует в формировании более 300 ферментов, в том числе ферментов, регулирующих каскад синтеза АТФ; влияет на энергетический обмен, окислительное фосфорилирование, синтез белка, липидов, нуклеиновых кислот, предопределяет влияние на пластические процессы. Магнийсодержащие ферменты и свободные ионы Mg²⁺ обеспечивают фазу покоя при проведении нервно-мышечных импульсов, участвуют в регулировании осмотического баланса, синтеза нейропептидов в головном мозге, синтеза и деградации норадреналина и ацетилхолина, баланса фракций липопротеидов высокой и низкой плотности и триглицеридов, восстанавливают чувствительность к инсулину (*табл.*). Кроме того, оптимальный уровень магнезии является необходимым для нормального функционирования эпифиза и супрахиазматических ядер, играющих роль биологических часов; магний защищает ткани от повреждения тяжелыми металлами (при нехватке магния происходит дефицит цинка, меди, кальция, калия, кремния и дальнейшее их замещение токсичными тяжелыми металлами: свинцом, кадмием, алюминием) [4].

Весьма значима роль магния в обеспечении физиологического течения беременности. Являясь кофактором ряда ферментов, Mg играет значительную роль в обеспечении нормального функционирования эндотелиальных клеток. Он входит в состав клеток и оказывает выраженное действие на систему свертывания крови, подавляя тромбосан А2 и, активируя синтез простаглицина, подавляет агрегацию тромбоцитов, стабилизирует фибри-

нолиз, т. е. тормозит факторы свертывания крови, угнетает выработку и выброс катехоламинов из депо и блокирует рецепторы к ним. Все это приводит к повышению перфузии тканей, в частности к улучшению маточно-плацентарного кровообращения, что способствует нормальному росту и внутриутробному развитию плода [5, с. 3–176].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЭТИОЛОГИЯ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ

В современном мире недостаток магния в организме является одним из наиболее часто встречающихся дефицитных состояний человека. По данным разных авторов, распространенность дефицита магния составляет около 15%, а субоптимальный уровень наблюдается более чем у 30% людей в общей популяции. В популяции беременных женщин распространенность дефицита магния значительно выше: согласно результатам многоцентрового исследования MAGIC, проходившего в 2012 г. в 10 городах России с участием 1 130 женщин, данный показатель составил 81,2%. Это подтверждено и результатами более крупного исследования MAGIC 2, завершившегося в 2013 г. (12 городов России, 2 127 беременных), – в нем распространенность дефицита магния у беременных составила 80,9% [6].

● **Таблица.** Основные функции магния [5]

● **Table.** Main functions of magnesium [5]

Повышение энергетического потенциала клетки	Усиление метаболических процессов	Антагонизм с кальцием
Образование комплексов с молекулами АТФ и активация более 500 ферментов, в том числе и всех АТФаз	Участие в синтезе белков: <ul style="list-style-type: none"> • поддерживает баланс между распадом и синтезом 	Обеспечение расслабления мышечных волокон
Противодействие разобщению окисления с фосфорилированием: <ul style="list-style-type: none"> • снижение риска атеросклероза • нормализация обмена белков 	Участие в синтезе жирных кислот и липидов: <ul style="list-style-type: none"> • снижение уровня ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов 	Торможение высвобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний: <ul style="list-style-type: none"> • фаза отдыха клетки
Регуляция гликолиза: <ul style="list-style-type: none"> • существенно снижает риск диабета и ожирения 	Защита от генетически обусловленных заболеваний, связанных с питанием	Удерживает катехоламины в депо, предупреждая их избыточный выброс: <ul style="list-style-type: none"> • защита от стресса

Для обозначения нарушений обмена магния в настоящее время используют два термина: «магниевый дефицит» – снижение общего содержания магния в организме и «гипомагниемия» – снижение концентрации магния в сыворотке менее 0,8–1,2 ммоль/л. Дефицит магния может быть первичным (генетически обусловленным) и вторичным (приобретенным).

Высокая частота распространенности приобретенного дефицита магния объясняется многими причинами:

1. Одна из основных причин – острый и хронический стресс, астенический синдром. В состоянии стресса увеличивается выведение магния с мочой: выработка адреналина и кортизона (адренергические эффекты стресса) индуцируют переход магния во внеклеточное пространство, магниурию и выведение элемента из депо. В свою очередь, при дефиците магния усиливается реакция на стресс, парадоксально усугубляя его последствия, поскольку Катехол-О-метилтрансфераза – фермент, отвечающий за естественное разрушение катехоламинов, неактивен без магния. Недостаток магния, соответственно, приводит к накоплению катехоламинов.
2. За последние десятилетия в индустриально развитых странах существенно изменились сельскохозяйственные технологии. Их интенсификация для получения высоких урожаев привела к тому, что многие сельскохозяйственные культуры выращивают на обедненной магнием почве. Вследствие этого падает содержание магния во фруктах, овощах и зелени.
3. Пищевые потери. Соленая пища, которая приводит к увеличению экскреции в первую очередь магния, а также калия и кальция с мочой. Употребление рафинированных продуктов (сахар-рафинад, мука высшего сорта, манная крупа, белый шлифованный рис и др.). Искусственные напитки (кока-кола, спрайт), содержащие ортофосфорную кислоту, способствуют выводу магния из организма. Злоупотребление кофе, крепко заваренный чай (фитаты и танины), щавелевая кислота. Алкоголь и табакокурение выводят из организма магний быстро и неотвратно.
4. Ятрогенные причины. Лидеры по увеличению потерь магния и калия – диуретики, воздействующие как на проксимальные, так и на дистальные отделы нефрона, повышающие экскрецию ионов Mg^{2+} . Эстроген-содержащие препараты способствуют задержке ионов Mg^{2+} в твердых компартментах (в костях, волосах, ногтях, сухожилиях, связках). Возникает относительный дефицит ионов Mg^{2+} в крови. Гиперэстрогения повышает потребность в витамине B₆, выполняющего транспортную функцию для доставки магния в клетки, что потенцирует гипомагниемия. Теобромин, никотин, кокаин, морфин, героин, производные амфетамина, марихуана способствуют выходу магния из клеток во внеклеточную среду, усиливают экскрецию ионов Mg^{2+} с мочой. Снижают всасывание магния железо, кальций, фосфор.
5. Потеря с потоотделением: у людей, регулярно посещающих сауну, спортсменов, лиц тяжелого физического

труда потери магния с потом могут стать достаточно ощутимыми (до 15% общего количества). Потребность в магнии возрастает в среднем на 150 мг в сутки при физических нагрузках; в то же время малоподвижный образ жизни также приводит к дефициту магния, поскольку его всасывание в кишечнике основано на пьезоэлектрическом эффекте. Холодовые нагрузки (жизнь в условиях Крайнего Севера, плавание, моржевание) также магниязатратны.

6. Нарушение физиологических биоритмов. Частые авиаперелеты, пересечение часовых поясов, ночной образ жизни (дискотеки, инверсия сна/бодрствования), работа по ночам, яркий мигающий свет и громкий шум.
7. Период беременности и лактации. Потребность в магнии возрастает при беременности в 2–3 раза, что обусловлено увеличением массы матки от 100 до 1000 г, молочных желез, общей массы крови из-за роста количества эритроцитов на 20–30%, высоким уровнем эстрогенов и повышением уровня альдостерона. Нормальный рацион питания (субоптимальный по содержанию магния для человека) не может удовлетворить эту потребность [5].

ВЫЯВЛЕНИЕ И УСТРАНЕНИЕ МАГНИЕВОГО ДЕФИЦИТА

Определение достаточности уровня магния должно опираться на клиническую симптоматику, оценку поступления магния с пищей по верифицированным опросникам диеты. Наиболее часто используется определение уровней магния в плазме и сыворотке крови. Однако значения уровней магния в плазме или сыворотке не всегда позволяют установить истощенность магниевое депо у пациента. Поэтому лабораторная диагностика содержания магния должна по возможности включать определение уровней магния в нескольких биосубстратах (в цельной крови, эритроцитах, плазме и сыворотке крови, слюне, суточной моче, ногтях и волосах). Наиболее часто используется определение магния именно в сыворотке, что обусловлено не тем, что это самый «информативный» биосубстрат, а тем, что это технически удобно, ведь уровни других электролитов (натрия, кальция, хлора) определяются именно в сыворотке. Определение уровня магния в плазме более физиологично, т.к. магний взаимодействует с белками плазмы крови. В отличие от референтных значений магния в сыворотке (0,66–1,07 ммоль/л для взрослых), референтные значения магния в плазме выше и должно быть не менее 0,80–0,85 ммоль/л [7].

Следует иметь в виду, что дефицит магния может проявляться в виде так называемых быстрых или непосредственных проявлений (судороги, ком в горле, мышечные подергивания, аритмия) и отдаленных, преимущественно обменных нарушений.

Непосредственные проявления дефицита: чаще всего быстро развившийся недостаток магния в организме приводит к состоянию повышенной нервной возбудимости клетки. Это особенно заметно на мышечных клетках,

у которых деполяризация является основной функцией. При дефиците магния они испытывают нарушение деполяризации, что проявляется в избыточности процессов сокращения по отношению к процессам расслабления. Клинически – это мышечные подергивания и судороги, чаще в икроножных мышцах, аритмия.

Отдаленные, преимущественно обменные нарушения: в первую очередь они формируются под воздействием гипомagneмии в различных органах, биологических жидкостях и тканях, при этом происходит патологическая компартментализация (от англ. compartmentalization – отделение) элементов. Причем этот процесс потенцируется дефицитом пиридоксина, витамина B12, фолатов, витамина D. Нередко на фоне недостаточности магния в питании, особенно при сопутствующем накоплении токсичных элементов – антагонистов магния (Ni, Pb, Cd, Be, Al), формируются камни в желчных путях, в почках и мочевом пузыре, суставах [8].

Влияние дефицита магния на репродуктивную систему (рис. 1):

- задержка полового развития
- формирование в подростковом возрасте предрасположенности к алкоголю, наркотикам и табакокурению
- нарушение менструального цикла (относительная гиперэстрогения)
- СПКЯ (инсулинорезистентность)
- ПМС и тяжелая форма климактерического синдрома
- дисменорея и т.д.
- симптомы гиперандрогении
- возникновение патологии шейки матки и замедленное ее заживление после лечения
- нарушение развития соединительной ткани и возникновение недифференцированной ее дисплазии (пролапс митрального клапана, нарушение роста и созревания плода, разрывы промежности в родах, опущение стенок влагалища, стрии и растяжки в области бедер, живота, молочных желез)

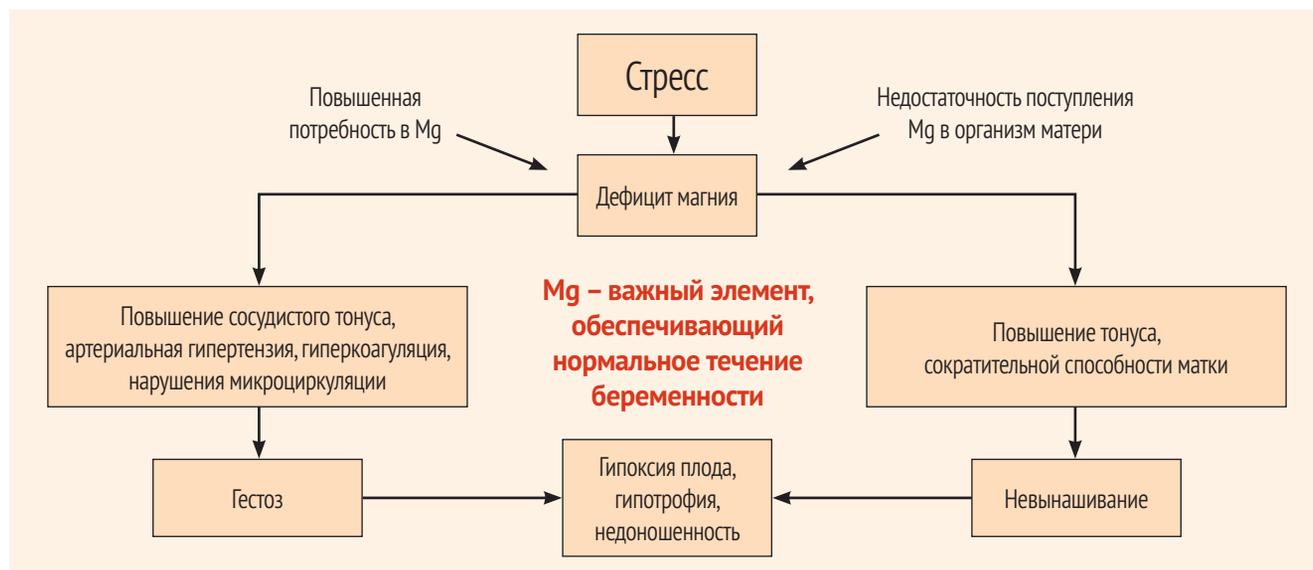
■ невынашивание беременности, преэклампсия, плацентарная недостаточность и другие акушерские осложнения [5].

Большая заслуга в обосновании необходимости дотации магния беременным принадлежит замечательному отечественному ученому акушеру-гинекологу, заслуженному деятелю науки РФ, профессору Н.Г. Кошелевой. Суммируя многолетний опыт применения магния на базе отделения патологии беременности в НИИ АГиР им. Д.О. Отта, в клинических рекомендациях указаны состояния, при которых ожидается гипомagneмия у беременных, и необходим прием препаратов магния:

- Преэклампсия.
- Плацентарная недостаточность.
- Антифосфолипидный синдром.
- Угроза прерывания беременности.
- Ожирение.
- Бронхиальная астма.
- Стрессы различной природы.
- Предменструальный синдром.
- Прием оральных контрацептивов.
- Спазмофилия.
- Гиповитаминоз D.
- Частые и многократные роды.
- Внутривенное введение жидкости с низким содержанием магния.
- Диуретическая терапия.
- Рвота, диарея.
- Хирургические операции на кишечнике.
- Голодание и низкобелковая диета.
- Гиперкальциемия.
- Первичный альдостеронизм.
- Неадекватная секреция антидиуретического гормона.
- Инсулинорезистентность.
- Алкоголизм, табакокурение.
- Для коррекции гипомagneмии в регионах с низким содержанием магния в почве и воде [9].

● **Рисунок 1.** Проявления дефицита магния у беременных [5]

● **Figure 1.** Magnesium deficiency manifestations in pregnant women [5]



Применение перорального таблетированного препарата магния, содержавшего лактат магния, первоначально применявшихся в НИИ АГПР им. Д.О. Отта с целью профилактики невынашивания, показали благотворное комплексное воздействие на организм беременной. Так, было выявлено, что трехкратный месячный курс приема таблеток лактата магния, содержащих 48 мг Mg²⁺ (в дозировке 2 таблетки 3 раза в день), у беременных с привычным невынашиванием привел к четырехкратному снижению частоты развития преэклампсии (рис. 2) [10].

- **Рисунок 2.** Частота развития ПЭ у беременных женщин, принимавших лактат магния в таблетках
- **Figure 2.** PE development rate in pregnant women who received magnesium lactate in pills [5]



ПРОФИЛАКТИКА АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Патогенетическое обоснование предиктивного воздействия магния на развитие преэклампсии можно объяснить его комплексным эндотелиопротекторным воздействием: активацией выработки простаглицина, активацией выработки NO, подавлением тромбоксана ТхА₂, уменьшением внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, участием в опорно-сократительной системе тромбоцитов за счет активации фермента актомиозина, участием в ретракции тромбоцитарно-фибринового сгустка – финальном этапе гемостаза [5, 11].

Отдельно следует отметить влияние магния на состояние соединительной ткани. В отличие от эпителия, в котором клетки плотно связаны вместе посредством механизмов межклеточной адгезии посредством интегринов и кадхеринов, соединительная ткань демонстрирует избыток внеклеточного матрикса (ВКМ) при достаточно небольшом числе клеток. Именно ВКМ (протеогликаны, коллагены и эластин) помогает держать клетки и ткани вместе. Только матрикс обеспечивает организованную среду, в пределах которой мигрирующие клетки могут перемещаться и взаимодействовать друг с другом. ВКМ состоит из принципиально необходимых компонентов: гелеобразной среды и волокон клеток (фибробластов, остеобластов или хондробластов в зависимости от конкретного типа соединительной ткани). Дефицит Mg²⁺

инактивирует транспортную РНК, что может замедлять синтез соединительно-тканых белков – эластина и коллагена. Дефицит магния приводит к понижению активности гиалуранансинтеаз и в то же время к повышению активности гиалуронидаз (так как ингибиторы перестают действовать при недостатке магния). Оба этих процесса приведут к ухудшению механических свойств нитей гиалуронана и частичной деградации гелеобразной среды, образующей ВКМ. Поэтому дефицит магния приводит к недостатку гелеобразной среды и, как следствие, ухудшению качества всех соединительно-тканых прослоек организма. Клинически это проявляется в старении сосудов (артерий и вен), ускоренном старении кожи, старении межпозвоночных дисков [12]. При этом магнидефицитные ткани подвержены кальцификации, например кальцификации плаценты (так называемый феномен старения плаценты), кальцификации суставов, связочного аппарата, старения кости, кальцификации атеросклеротических бляшек аорты и других сосудистых образований. Показано, что при дефиците магния в 2,5 раза чаще у акушерских пациенток наблюдаются striae gravidarum и разрывы мягких родовых путей [13].

Дотация магния может нивелировать многие патологические состояния, обусловленные его дефицитом, в том числе, что особенно важно для любого человека, разорвать порочный круг хронического стресса и нормализовать адаптацию к стрессу. Способность магния увеличивать устойчивость организма к стрессу является крайне важным его свойством в условиях современной жизни и подчеркивается как российскими, так и зарубежными авторами [14].

Многолетние разработки отечественных ученых показали, что применение препаратов магния с целью восполнения его дефицита необходимо для профилактики таких осложнений, как угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность, преэклампсия и эклампсия, и может быть эффективным средством в комплексном лечении данных заболеваний. Восполнение дефицита магния у беременных пациенток позволяет положительно влиять на течение беременности и родов, а также улучшить перинатальные исходы. Еще в начале XXI в. в Кохрейновском исследовании, проведенном для оценки влияния добавок магния во время беременности на ее исход и состояние беременной и плода, было включено 7 исследований (2 689 женщин). По результатам объединенного анализа, имевшего кластерный дизайн, было выявлено, что прием магния до 25-й нед. беременности (по сравнению с плацебо) снижает частоту преждевременных родов и рождение детей с низкой массой тела. Более того, женщины, принимавшие магний, реже были госпитализированы, и у них реже наблюдались явления угрозы прерывания беременности [15].

Использование неорганических солей магния для пролонгирования беременности и в комплексной терапии преэклампсии хорошо изучено. Однако их применение может проявляться рядом серьезных и грозных осложнений, таких как приливы жара, тошнота, головная боль, урежение сердцебиения, острое повреждение мозга

у новорожденных. Неорганические соли и оксид магния плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте и вызывают диспепсию [16].

Важно отметить, что практически во все витаминно-минеральные комплексы для беременных магний включен в низкодоступных и плохо усваивающихся соединениях неорганического магния. Предложенные в последнее время натуральные препараты для коррекции кальция и магния, полученные из костей животных и доломитной муки, скорлупы устриц, раковин, оставляют желать лучшего в плане очистки от вредных примесей, в частности от свинца. У беременных недопустимо использовать биологически активные добавки к пище, не имеющие специальной рекомендации для беременных.

В последнее время препаратами выбора для лечения хронического дефицита магния и долговременной профилактики осложнений беременности являются органические соли магния для перорального приема, которые лучше усваиваются, легче переносятся большими и дают меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [17].

Существует несколько хорошо всасывающихся в кишечнике галеновых форм, выпущенных в виде препаратов: магния цитрат, магния глюконат, магния оротат, магния тиосульфат, магния лактат и магния пидолат (в форме раствора для приема внутрь). Содержание элементного магния в лекарственных формах неодинаково. Например, магния глюконат, таблетки 0,5 г содержат 27 мг магния 2+; магния цитрат – 618,43 мг, что соответствует 100 мг магния 2+; магния оротат, таблетки 0,5 г – 32,8 мг; магния тиосульфат, таблетки 0,5 г – 49,7 мг; магния лактат (в таблетках 470 мг) – 48 мг. Максимальное содержание элементарного магния в растворе для приема внутрь содержит магния пидолат – 936 мг, магния лактата дигидрат – 186 мг, что эквивалентно суммарному содержанию магния 2+ 100 мг. При этом пидолат магния применяется в виде раствора, поэтому эффект достигается через 2 ч. Таким образом, максимальный лечебный эффект коррекции дефицита магния достигается при использовании потенцированных органических форм магния внутрь: например, пидолат магния (раствор для приема внутрь) и магния цитрат в таблетках. Разработаны схемы назначения органических солей магния (лактат магния, цитрат магния, пидолат магния в комбинации с витамином В6) при установленном дефиците магния и при различных патологиях беременности – привычном невынашивании, преэклампсии. Наиболее часто используется в акушерстве и гинекологии комбинация органической соли магния второго поколения (магния лактат или пидолат) и витамина В6 (пиридоксин). Магнезиофиксатор пиридоксин (витамин В6) очень удачен для усиления эффекта органической соли. Пиридоксин улучшает биодоступность магния: магний образует комплексы с витамином, которые всасываются лучше, чем сам магний. Витамин В6 способствует проникновению магния в клетки и его сохранению внутри них. Кроме того, дефициты витамина В6 и магния часто сочетаются друг с другом. В акушерских отделениях Научного центра акушерства,

гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова (Москва) пероральные препараты магния много лет успешно применяются в качестве базовой терапии практически у всех пациенток независимо от патогенетических механизмов невынашивания беременности. Используемая схема (магния лактат): 4 таблетки в сутки с 5–6-й нед. на протяжении длительного времени (возможно, до конца беременности) достоверно снижает уровень осложнений и госпитализаций по сравнению с контрольной группой. При хорошей переносимости перерывов можно не делать. За исключением гипотиреоза, почечной и надпочечниковой недостаточности, а также обезвоживания; гипермагниемия у беременных, как правило, является ятрогенно-спровоцированным состоянием, обуславливающим необходимость исключения приема магниесодержащих антацидов для снижения повышенной кислотности желудка, а также исключение в/в введения сульфата магния. Противопоказания к магниальной терапии у беременных: кетоацидоз, диабетическая нефропатия, пролиферирующая нефропатия при сахарном диабете, почечная и надпочечниковая недостаточность. Прием максимальных лечебных доз магния предполагает диагностированный магниевый дефицит и исключение больных с олигурией, хронической почечной недостаточностью, тромбофилией и тромбоцитопенией [18].

Недавнее многоцентровое исследование в России, включавшее 2 000 пациентов, показало, что среднее значение уровня магния в плазме крови у здоровых пациентов без каких-либо диагнозов составило $0,92 \pm 0,07$ ммоль/л, в эритроцитах – $2,45 \pm 0,66$ ммоль/л, а при наличии даже одного диагноза по МКБ-10 уровни магния были значительно снижены ($0,86 \pm 0,19$ ммоль/л, эритроциты – $1,74 \pm 0,57$ ммоль/л). Важно отметить, что высокие уровни магния в плазме ($>1,3$ ммоль/л) не были связаны с какими-либо патологиями, а соответствовали нормализации электролитного баланса (уровни К в пределах нормы, отсутствие гипернатриемии). Более низкие уровни магния соответствовали более высокой степени дефицита пиридоксина по опроснику ($r = -0,53$), что косвенно подтверждает роль пиридоксина как синергиста магния. Убедительно подтвержденная в ходе исследования широкая распространенность дефицита магния (а также сопутствующего дефицита пиридоксина – витамина В6), ассоциированная со множеством серьезных заболеваний и патологических состояний, с позиций доказательной медицины диктует необходимость применения лекарственных средств, содержащих органические соли магния вместе с витамином В6 для устранения и предупреждения дефицита магния [8].

К сожалению, несмотря на накопленный многолетний опыт по эффективности применения препаратов магния с целью профилактики и лечения акушерских осложнений, в современных отечественных клинических протоколах рекомендации по применению пероральных препаратов магния отсутствуют. Клинические протоколы базируются на данных доказательной медицины, в первую очередь зарубежных. Однако уже за первое десятилетие XXI в. появились данные по изучению применения органиче-

ских солей магния (лактата магния, цитрата магния, аспартата магния, пидолата магния) с целью профилактики преждевременных родов, профилактики рождения детей с низкой массой тела, задержкой внутриутробного развития, а также для профилактики и лечения судорог икроножных мышц у беременных, которые основаны на наблюдении за значительной когортой (более 11 000 женщин). Негативные результаты кохрейновских метаанализов относились к внутривенному пути введения сульфата магния и включали отсутствие эффектов в профилактике преждевременных родов, терапии легочной гипертензии новорожденных, использовании комбинации кальция, магния и калия в лечении эссенциальной гипертонии [19].

В зарубежных работах последнего времени показано, что существует связь между недостаточностью магния и определенными состояниями во время беременности, связанными с высокой смертностью и заболеваемостью, такими как гестационный диабет, преждевременные роды, преэклампсия и небольшие ограничения гестационного возраста или внутриутробного роста. Представлены рекомендации для дальнейшего исследования и улучшенного тестирования дефицита магния с использованием измерения его уровня в эритроцитах. Беременным женщинам следует посоветовать увеличить потребление богатых магнием продуктов и/или дополнять пероральными препаратами магния на безопасном уровне [20].

Еще одно рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование было проведено у 70 женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД). Пациенты были случайным образом распределены для получения либо 250 мг оксида магния ($n = 35$), либо плацебо ($n = 35$) в течение 6 нед. Изменение концентрации магния в сыворотке было больше у женщин, употребляющих магний, чем в группе плацебо ($+0,06 \pm 0,3$ против $-0,1 \pm 0,3$ мг/дл, $P = 0,02$). Изменения уровня глюкозы в плазме натощак ($-9,7 \pm 10,1$ против $+1,8 \pm 8,1$ мг/дл, $P < 0,001$), концентрация инсулина в сыворотке ($-2,1 \pm 6,5$ против $+5,7 \pm 10,7$ мкМЕ/мл, $P = 0,001$), модель гомеостаза оценочной инсулинорезистентности ($-0,5 \pm 1,3$ против $+1,4 \pm 2,3$, $P < 0,001$), модель гомеостаза оценочной функции β -клеток ($-4,0 \pm 28,7$ против $+22,0 \pm 43,8$, $P = 0,006$) и количественный индекс проверки чувствительности к инсулину ($+0,004 \pm 0,021$ против $-0,012 \pm 0,015$, $P = 0,005$) у дополненных женщин значительно отличались от женщин в группе плацебо. Изменения в сывороточных триглицеридах ($+2,1 \pm 63,0$ против $+38,9 \pm 37,5$ мг/дл, $P = 0,005$), высокой чувствительности С-реактивного белка ($-432,8 \pm 2521,0$ против $+783,2 \pm 2470,1$ нг/мл, $P = 0,03$) и концентрации малондиальдегида в плазме. Добавки магния привели к более низкой частоте гипербилирубинемии новорожденных (8,8% против 29,4%, $P = 0,03$) и госпитализации новорожденных (5,9% против 26,5%, $P = 0,02$). Таким образом, сделан вывод, что добавки магния среди женщин с ГСД оказали благотворное влияние на метаболический статус и исходы беременности [21].

В рандомизированном двойном слепом исследовании первобеременным вводили перорально 300 мг

магния в виде цитрата или плацебо с 25-й нед. беременности. Артериальное давление регистрировалось во время беременности, а также исхода беременности. В группе с добавлением магния среднее диастолическое артериальное давление на 37-й нед. было значительно ниже, чем в группе плацебо (72/1,4 среднее/SEM против 77/1,4, $p = 0,031$). Число женщин с повышением диастолического артериального давления на ≥ 15 мм рт. ст. было значительно ниже в группе магния по сравнению с женщинами, получавшими плацебо ($p = 0,011$). Была обратная связь между экскрецией магния с мочой во время беременности и диастолическим артериальным давлением ($p = 0,005$). Таким образом, было показано, что добавки магния предотвращали повышение диастолического артериального давления в течение последних недель беременности. Связь между диастолическим артериальным давлением и выводом магния из мочи предполагает, что магний участвует в регуляции артериального давления, и что повышение диастолического артериального давления во время беременности может быть связано с недостатком магния [22].

В другом исследовании сравнили частоту задержки развития плода (ЗРП), преждевременных родов, низкой массы тела при рождении, преэклампсии, ГСД, судорог икроножных мышц, оценки новорожденного по Апгар, мертворождения и преждевременного разрыва плодных оболочек между тремя группами. Во всех исходах беременности группа, которая получала пероральный магний плюс мультиминеральный препарат, показала лучший результат, чем другие, и частота осложнений беременности была достоверно меньше, чем у двух других групп [23]. В другом исследовании было отмечено, что низкие дозировки перорального препарата магния у пациенток с низким риском преэклампсии не показали существенно-го снижения частоты развития преэклампсии [24].

Обзор 2014 г. показал, что пероральное применение препаратов магния имеет вероятную эффективность в улучшении течения бронхиальной астмы, предотвращении сердечных аритмий, снижении уровня холестерина и артериального давления, контроле уровня глюкозы в крови и предотвращении риска сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических расстройств и лечении мигрени. Также показана вероятность предотвращения риска преэклампсии/эклампсии, возможность снижения инсулинорезистентности и синдрома беспокойных ног. Установлена безопасность приема препаратов магния для беременных и кормящих в дозах до 350 мг в день [25].

Многочисленные зарубежные исследования последних лет показали эффективность пероральными препаратами магния, преимущественно его цитратной солью, при антистрессовой терапии, коррекции метаболических нарушений, снижении риска сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа, гипотензивной терапии и купировании синдрома беспокойных ног у беременных [26–30].

В одну из последних публикаций в Кохрейновской базе включено семь исследований с участием 2 689 жен-

щин. В шести из этих исследований женщины случайным образом распределялись либо в группу получавшую пероральную магниевую добавку, либо в контрольную группу, при этом самое крупное исследование (985 женщин) имело кластерный дизайн. Анализ показал, что пероральное лечение магнием до 25-й нед. беременности было связано с более низкой частотой преждевременных родов (относительный риск (ОР) 0,73, 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,57 до 0,94), более низкой частотой рождения маловесных детей (RR 0,67, 95% CI от 0,46 до 0,96) и с ЗРП (ОР 0,70, 95% ДИ от 0,53 до 0,93) по сравнению с плацебо. Кроме того, у женщин, получавших магний, было меньше госпитализаций во время беременности (ОР 0,66, 95% ДИ от 0,49 до 0,89) и меньше случаев послеродового кровотечения (ОР 0,38, 95% ДИ от 0,16 до 0,90), чем у женщин, получавших плацебо. Однако только одно из семи исследований, включенных в обзор, было признано высококачественным, что привело к выводу о недоказанности положительного эффекта магния. Был также сделан крайне важный вывод, что повышенный уровень Mg (>2,5 ммоль/л) связан с повышенным риском смертности, частоты необходимости интенсивной терапии, гипотонии и угнетения дыхания у новорожденных, тогда как концентрация Mg до 2,0 ммоль/л хорошо переносилась новорожденными [31].

В целом анализ исследований, представленных в Кохрейновской базе данных, для всех изучаемых эффектов содержит как положительные, так и отрицательные результаты. Помимо строгой научной оценки исследований, как в Cochrane, должна быть также персонализированная интерпретация имеющихся данных и оценка рисков, связанных с пероральной дотацией магния, взвешенная информация о возможных преимуществах. В отличие от аспирина, исследованного для профилактики презкламписии, магний является природным веществом и совершенно безвредным, за исключением случайных случаев диареи. Это подразумевает, что при принятии решения о назначении препарата магния следует также учитывать данные исследований, которые могут быть неидеальными в соответствии с современными стандартами. Следует также взвесить огромную экономию, которая может снизить страдания детей и матерей, а также расходы на уход и лечение презкламписии и экламписии. С имеющимися данными и отсутствием риска от применения препаратов магния, отсутствие консенсуса в отношении лечения магнием не должно мешать врачу предлагать эти препараты, особенно женщинам с ранними симптомами, такими как спазмы ног, отеки и др. [32].

И наконец, последний вопрос для обсуждения: какой препарат среди большого спектра представленных на фармакологическом рынке предпочтительнее?

Безусловно, на основании ранее представленных данных выбор должен фокусироваться на пероральных препаратах органических солей магния. Однако анион, соединенный с магнием (окись, хлорид, глюконат, лактат, цитрат, пидолат и т.д.), влияет на процесс биоусвоения магния и тем самым приводит к различиям в фармакодинамике.

Цитрат магния – одна из органических солей, используемых для изготовления современных магниесодержащих препаратов. Так как цитрат является органической и хорошо растворимой формой магния, это в значительной степени обуславливает его высокую биоусвояемость. Однако хорошая растворимость в воде – далеко не единственная особенность цитрата магния, который также характеризуется рядом специфических молекулярных эффектов. Эти эффекты включают участие магния как центрального субстрата цикла Кребса (который даже имеет альтернативное название «цитратный цикл»), взаимодействия с белками-транспортерами дикарбоксилатов и физико-химические особенности самой молекулы цитрата. Следует подчеркнуть, что все метаболиты цитрата – эссенциальные эндогенные молекулы. Практически полная утилизация цитрата (превращение в углекислый газ и воду) делает его идеальным переносчиком магния. В некотором роде цитрат – идеальная, полностью биodeградирующаяся, «экологически чистая тара» для транспорта магния внутрь клетки, которая к тому же еще служит эффективным топливом.

Использование именно цитрата магния также приводит к лучшему усвоению магния при пониженной кислотности желудка по сравнению с лактатом и другими органическими формами магния.

Кроме того, известно, что дисбаланс магния и кальция (Ca^{2+} , Mg^{2+}) в моче потенцирует камнеобразование в почках. Почечные камни часто содержат заметное количество нерастворимых солей кальция – оксалата и фосфата. Магний и цитрат-анион выступают ингибиторами кристаллизации оксалатов в моче. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что именно совместный прием цитрата магния и цитрата калия – эффективное средство торможения роста почечных камней и предотвращения рецидивов камнеобразования.

Доказательная база по цитрату магния включает 54 исследования. Систематический анализ мировой литературы по фармакологии и клиническим исследованиям цитрата магния показал высокую эффективность цитрата магния, применяемого в терапии и для профилактики образования почечных камней, для компенсации гипомagneмии, в лечении сосудистых заболеваний, для нормализации минеральной плотности костей, лечения синдрома беспокойных ног и бронхиальной астмы [33].

Нефрологическая направленность препаратов на основе цитрата магния представляется весьма перспективной для профилактики презкламписии и лечения отеков, вызванных беременностью. Препараты на основе цитрата магния в комбинации с витамином B6 состоят из синергидной фармакологической комбинации цитрата магния (как правило, 618,43 мг солей цитрата магния, что эквивалентно 100 мг элементного магния) и пиридоксина гидрохлорида (в количестве 10 мг). Такое дозирование позволяет проводить лечение препаратом по простой схеме: 3–4 таб. в сутки, разделенные на 2–3 приема. Обычно продолжительность лечения составляет 1 мес. Длительность курса терапии гипомagneмией составляет 1 мес.; профилактическое назначение или поддерживающая терапия может быть от 2 мес. и более [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных показал, что поступление магния с пищей не всегда достаточно и не покрывает потребностей организма беременной. Показанием для назначения препаратов, содержащих магний, является установленный дефицит магния. Препаратами выбора для профилактики дефицита магния и коррекции магниевое статуса являются лекарственные формы, содержащие органические соли магния (магния цитрат, пидолат, лактат). Преимущества выбора цитрата магния по сравне-

нию с другими солями обусловлены его высокой биодоступностью, доставкой магния внутрь клеток, полной утилизацией в цикле Кребса. Препараты, содержащие магний, необходимо сочетать с пиридоксинами (витамин В6), поскольку они являются синергистами и лучше усваиваются при совместном применении. Терапию препаратами, содержащими органические соли магния и пиридоксин, целесообразно проводить до восполнения дефицита магния.



Поступила / Received 2.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2020
Принята в печать / Accepted 20.09.2020

Список литературы

1. Громова О.А. *Витамины и микроэлементы у беременных и кормящих. Обучающие программы ЮНЕСКО*. М.; 2009. 130 с.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамины и минералы: между Сциллой и Харибдой: о мискоцепциях и других чудовищах*. М.: МЦНМО; 2013. 693 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01006596407>.
3. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Магний и «болезни цивилизации»*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 800 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=52304253>.
4. Есенова И.И. В центре внимания препараты магния. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011;7(4):487–491. doi: 10.20996/1819-6446-2011-7-4-487-491.
5. Громова О.А. *Магний и пиридоксин: основы знаний. Новые технологии диагностики и коррекции дефицита магния. Обучающие программы ЮНЕСКО*. М.: РСЦ Института микроэлементов; 2006.
6. Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобова Э.М. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2014;(6):33–41. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Rezultaty-issledovaniya-rasprostranennosti-deficita-magniya-u-beremennyh.html>.
7. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Грустливая У.Е., Прозорова Н.В., Егорова Е.Ю. и др. О диагностике дефицита магния. Часть 1. *Архив внутренней медицины*. 2014;(2):5–10. doi: 10.20514/2226-6704-2014-0-2-5-10.
8. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Юдина Н.В. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013;(6):116–129. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/en/archive/article/11665>.
9. Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Назарова С.И. и др.; Кошелева Н.Г. (ред.). *Роль гипомagneмии в акушерской патологии. Применение препаратов магния*. СПб.: Н-Л; 2007. 36 с.
10. Мозговая Е.В., Кошелева Н.Г. Эффективность использования препаратов магния с целью профилактики гестоза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2007;7(5):73–75. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9604128>.
11. Кошелева Н., Аржанова О., Комаров Е., Ковалева Т., Никологорская Е.; Айламазян Э.К., Кошелева Н.Г. (ред.). *Применение препаратов магния при сочетанных формах гестоза, профилактика и лечение*. СПб.: Н-Л; 2012. 35 с. Режим доступа: <https://www.eco-vector.com/books/primeneniye-preparatov-magniya-pri-sochetannykh-for>.
12. Torshin I. Yu., Gromova O.A. *Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice*. NY: Nova Science; 2009. 196 p. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101503279>.
13. Торшин И.Ю., Егорова Е.Ю., Громова О.А. Механизмы воздействия магния и пиридоксина на структуру и свойства соединительной ткани как основание для магнезиальной терапии дисплазий соединительной ткани. *Лечащий врач*. 2010;(8):71–76. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2010/08/15434259>.
14. Громова О.А., Гоголева И.В. Применение магния в зеркале доказательной медицины и фундаментальных исследований в терапии. Дефицит магния и концепция стресса. *Трудный пациент*. 2007;11(5):29–38. Режим доступа: <http://t-pacient.ru/articles/6225>.
15. Хофмейер Д.Ю., Нейлсон Д.П., Алфиревич Э., Кроутер К.А. Гюльмецоглу А.М., Ходнетт Э.Д. и др.; Сухих Г.Т. (ред.). *Кокрановское руководство: беременность и роды*. М.: Логосфера; 2010. 410 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19555093>.
16. Хашукоева А.З., Хлынова С.А., Карелина Л.А. Роль магния в жизни женщины. *Акушерство и Гинекология*. 2014;(12):37–41. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Rol-magniya-v-jizni-jenshiny.html>.
17. Кудинова Е.Г. Профилактика акушерских осложнений. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017;(26):1952–1957. Режим доступа: http://wchjournal.com/articles/ginekologiya/Profilaktika_akusherskih_oslozhneniy/#ixzz6WnP0k7KM.
18. Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Твердикова М.А. Применение препаратов магния в акушерской практике. *РМЖ*. 2011;(5):352. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Primeneniye_preparatov_magniya_v_akusherskoj_praktike.
19. Громова О.А., Лисицына Е.Ю., Торшин И.Ю., Грачева О.Н. Магниево-таины библиотеки Кохрана: современный взгляд на проблему. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2011;11(5):20–27. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2011/5/031726-6122201155/annotation>.
20. Dalton L.M., Nifhloinn D.M., Gaydazhieva G.T., Mazurkiewicz O.M., Leeson H., Wright C.P. Magnesium in pregnancy. *Nutr Rev*. 2016;74(9):549–557. doi: 10.1093/nutrit/nuw018.
21. Asemi Z., Karamali M., Jamilian M., Foroozanfar F., Bahmani F., Heidarzadeh Z. et al. Magnesium supplementation affects metabolic status and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(1):222–229. doi: 10.3945/ajcn.114.098616.
22. Bullarbo M., Ödman N., Nestler A., Nielsen T., Kolisek M., Vormann J., Rylander R. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288:1269–1274. doi: 10.1007/s00404-013-2900-2.
23. Zarean E., Tarjan A. Effect of Magnesium Supplement on Pregnancy Outcomes: A Randomized Control Trial. *Adv Biomed Res*. 2017;6:109. doi: 10.4103/2277-9175.213879.
24. De Araújo C.A.L., de Sousa Oliveira L., de Gusmão I.M.B., Guimarães A., Ribeiro M., Alves J.G.B. Magnesium supplementation and preeclampsia in low-income pregnant women – a randomized double-blind clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):208. doi: 10.1186/s12884-020-02877-0.
25. Makrides M., Crosby D.D., Bain E., Crowther C.A. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(4):CD000937. doi: 10.1002/14651858.CD000937.pub2.
26. Boyle N.B., Lawton C., Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress-A Systematic Review. *Nutrients*. 2017;26:9(5). doi: 10.3390/nu9050429.
27. Verma H., Garg R. Effect of magnesium supplementation on type 2 diabetes associated cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet*. 2017;30(5):621–633. doi: 10.1111/jhn.12454.
28. Zhang X., Li Y., Del Gobbo L.C., Rosanoff A., Wang J., Zhang W., Song Y. Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trials. *Hypertension*. 2016;68(2):324–333. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07664.
29. Guerrero-Romero F., Jaquez-Chairez F.O., Rodríguez-Morán M. Magnesium in metabolic syndrome: a review based on randomized, double-blind clinical trials. *Magnes Res*. 2016;1;29(4):146–153. doi: 10.1684/mrh.2016.0404.
30. Zhou K., West H.M., Zhang J., Xu L., Li W. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11(8):CD010655. doi: 10.1002/14651858.CD010655.pub2.
31. Rigo J., Pieltain C., Christmann V., Bonsante F., Moltu S.J., Iacobelli S., Marret S. Serum Magnesium Levels in Preterm Infants Are Higher Than Adult Levels: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(10):1125. doi: 10.3390/nu9101125.
32. Rylander R. Treatment with Magnesium in Pregnancy. *AIMS Public Health*. 2015;2(4):804–809. doi: 10.3934/publichealth.2015.4.804.
33. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р. Мировой опыт применения цитрата магния в медицине. *Трудный пациент*. 2010;8(8):35–38. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16910839>.
34. Кошелева Н.Г. Роль дефицита магния в акушерской патологии: профилактика и лечение. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010;9(6):36–41. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16652752>.

References

- Gromova O.A. *Vitamins and micronutrients in pregnant and breastfeeding women. UNESCO training programs*. Moscow; 2009. 130 p. (In Russ.)
- Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Vitamins and minerals: between Scylla and Charybdis: about mis-concepts and other monsters*. Moscow: Moscow Center for Continuous Mathematical Education; 2013. 693 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006596407>.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Magnesium and "diseases of civilization"*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 800 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32304253>.
- Esenova I.I. Focus on magnesium based drugs. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(4):487–491. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2011-7-4-487-491.
- Gromova O.A.. *Magnesium and pyridoxine: basics of knowledge. New technologies for diagnostics and correction of magnesium deficiency. UNESCO training programs*. Moscow: RSC "Institute of Trace Elements"; 2006.
- Serov V.N., Blinov D.V., Zimovina U.V., Dzhobava E.M. Results of an investigation of the prevalence of magnesium deficiency in pregnant women. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2014;(6):33–41. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Rezultaty-issledovaniya-rasprostranennosti-deficita-magniya-u-beremennyh.html>.
- Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Grustlivaya U.E., Prozorova N.V., Egorova E.Yu. et al. About the diagnosis of magnesium deficiency. Part 1. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2014;(2):5–10. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2014-0-2-5-10.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Rudakov K.V., Grustlivaya U.E., Kalacheva A.G., Yudin N.V. et al. Magnesium deficiency – a significant risk factor for comorbidity: results of large-scale screening of magnesium status in Russian regions. *Farmateka*. 2013;(6):116–129. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/en/archive/article/11663>.
- Kosheleva N.G., Arzhanova O.N., Nazarova S.I. et al.; Kosheleva N.G. (ed.). *The role of hypomagnesemia in obstetric pathology. The use of magnesium preparations*. St Petersburg: N-L; 2007. 36 p.
- Mozgovaya E.V., Kosheleva N.G. Efficacy of magnesium therapy for prophylaxis of gestosis. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2007;7(5):73–75. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9604128>.
- Kosheleva N., Arzhanova O., Komarov E., Kovaleva T., Nikologorskaya E.; Aylamazyan E.K., Kosheleva N.G. (ed.). *Application of magnesium preparations in combined forms of gestosis, prevention and treatment*. St Petersburg: N-L; 2012. 35 p. (In Russ.) Available at: <https://www.eco-vector.com/books/primeneniye-preparatov-magniya-pri-sochetannykh-for>.
- Torshin I. Yu., Gromova O.A. *Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice*. NY: Nova Science; 2009. 196 p. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101503279>.
- Torshin I.Yu., Egorova E.Yu., Gromova O.A. Mechanisms of magnesium and pyridoxine effect on the structure and properties of connective tissue as the basis for magnesium therapy of connective tissue dysplasia. *Lechashchiy vrach*. 2010;(8):71–76. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2010/08/15434259>.
- Gromova O.A., Gogoleva I.V. Application of magnesium in the mirror of evidence-based medicine and fundamental research in therapy. Magnesium deficiency and stress concept. *Trudnyy patients = Difficult Patient*. 2007;11(5):29–38. (In Russ.) Available at: <http://t-patient.ru/articles/6225>.
- Hofmeyr G.J., Neilson J.P., Alfirevic Z., Crowther C.A., Duley L., Gulmezoglu M. et al. *Pregnancy and Childbirth: A Cochrane Pocketbook*. Wiley; 2008. 446 p. Available at: <https://www.ovid.com/product-details.9451.html>.
- Khashukoeva A.Z., Khlynova S.A., Narimanova M.R., Karelina L.A. Role of magnesium in a woman's life. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2014;(12):37–41. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Rol-magniya-v-jizni-jenshiny.html>.
- Kudinova E.G. Prevention of obstetric complications. *RMZH. Mat i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2017;(26):1952–1957. (In Russ.) Available at: http://wchjournal.com/articles/ginekologiya/Profilaktika_akusherskih_oslozhneniy/#ixzz6WnPk07KM.
- Serov V.N., Tyutyunnik V.L., Tverdikova M.A. Use of magnesium preparations in obstetrical practice. *RMZH = RMJ*. 2011;(5):352. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Primeneniye_preparatov_magniya_v_akusherskoy_praktike.
- Gromova O.A., Lisitsyna E.Iu., Torshin I.Iu., Gracheva O.N. Magnesium secret of the Cochrane database: current view of the problem. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2011;11(5):20–27. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2011/5/031726-6122201155/annotation>.
- Dalton L.M., Nifhloinn D.M., Gaydazhieva G.T., Mazurkiewicz O.M., Leeson H., Wright C.P. Magnesium in pregnancy. *Nutr Rev*. 2016;74(9):549–557. doi: 10.1093/nutrit/nuw018.
- Asemi Z., Karamali M., Jamilian M., Foroozfar F., Bahmani F., Heidarzadeh Z. et al. Magnesium supplementation affects metabolic status and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(1):222–229. doi: 10.3945/ajcn.114.098616.
- Bullarbo M., Ödman N., Nielsen T., Kolisek M., Vormann J., Rylander R. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288:1269–1274. doi: 10.1007/s00404-013-2900-2.
- Zarean E., Tarjan A. Effect of Magnesium Supplement on Pregnancy Outcomes: A Randomized Control Trial. *Adv Biomed Res*. 2017;6:109. doi: 10.4103/2277-9175.213879.
- De Araújo C.A.L., de Sousa Oliveira L., de Gusmão I.M.B., Guimarães A., Ribeiro M., Alves J.G.B. Magnesium supplementation and preeclampsia in low-income pregnant women – a randomized double-blind clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):208. doi: 10.1186/s12884-020-02877-0.
- Makrides M., Crosby D.D., Bain E., Crowther C.A. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*; 2014(4):CD000937. doi: 10.1002/14651858.CD000937.pub2.
- Boyle N.B., Lawton C., Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress-A Systematic Review. *Nutrients*. 2017;26;9(5). doi: 10.3390/nu9050429.
- Verma H., Garg R. Effect of magnesium supplementation on type 2 diabetes associated cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet*. 2017;30(5):621–633. doi: 10.1111/jhn.12454.
- Zhang X., Li Y., Del Gobbo L.C., Rosanoff A., Wang J., Zhang W., Song Y. Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trials. *Hypertension*. 2016;68(2):324–333. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07664.
- Guerrero-Romero F., Jaquez-Chairez F.O., Rodriguez-Morán M. Magnesium in metabolic syndrome: a review based on randomized, double-blind clinical trials. *Magnes Res*. 2016;1;29(4):146–153. doi: 10.1684/mrh.2016.0404.
- Zhou K., West H.M., Zhang J., Xu L., Li W. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11(8):CD010655. doi: 10.1002/14651858.CD010655.pub2.
- Rigo J., Pieltain C., Christmann V., Bonsante F., Moltu S.J., Iacobelli S., Marret S. Serum Magnesium Levels in Preterm Infants Are Higher Than Adult Levels: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(10):1125. doi: 10.3390/nu9101125.
- Rylander R. Treatment with Magnesium in Pregnancy. *AIMS Public Health*. 2015;2(4):804–809. doi: 10.3934/publichealth.2015.4.804.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Grishina T.R. World experience of magnesium citrate application in medicine. *Trudnyy patients = Difficult Patient*. 2010;8(8):35–38. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16910839>.
- Kosheleva N.G. The role of magnesium deficiency in obstetric pathology: prevention and treatment. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2010;9(6):36–41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16652752>.

Информация об авторе:

Мозговая Елена Витальевна, д.м.н., врач высшей категории, руководитель отдела акушерства и перинатологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; e-mail: elmozg@mail.ru

Information about the author:

Elena V. Mozgovaya, Dr. of Sci. (Med.), Board Certified in Medicine, Head of the Department of Obstetrics and Perinatology, Federal State Budgetary Scientific Institution "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott"; 3, Mendeleevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology of the Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St Petersburg University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; e-mail: elmozg@mail.ru