

Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды

О.А. Громова¹, В.Н. Серов², И.Ю. Торшин¹

1 Российский сателлитный центр института
Микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

2 ФГУ «Научный центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
им. акад. В.И. Кулакова Федерального
агентства по высокотехнологичной
медицинской помощи»

Первое назначения магния было проведено французским акушером М. Бертраном для снятия судорог при эклампсии в 1906 г. Основной причиной применения магния у беременных всё это время были невынашивание беременности и эклампсия. С развитием клинической нутрициологии обозначилась другая сторона проблемы – хронический магниевый дефицит, часто встречаемый у женщин и, особенно, у беременных. Не следует смешивать эти две проблемы – применение магния как токолитика в виде сульфата магния (или хлорида магния в растворах для в/м и в/в инфузий) и применение магния для нутрициальной поддержки и рационального питания. Рациональное, сбалансированное питание составляет существенную основу для вынашивания здорового плода и рождения здорового ребёнка.

Среди патологий элементного статуса у женщин недостаточность магния занимает лидирующую позицию. По данным проведённого в Германии исследования (H.F. Schimatschek, 2001), включившем 16 000 человек, распространённость гипомagneзиемии в общей популяции составляет 14,5 %, а субоптимальный уровень магния обнаружен у 33,7 % [63]. Согласно недавно опубликованным данным, 30 % россиян получают в день менее 70 % от суточных потребностей железа и магния [12]. Жители Японии и Новой Зеландии, активно использующие в своем рационе продукты-концентраты магния, рыбу, морепродукты, водоросли, отличаются наиболее высокой обеспеченностью магнием. Тем не менее, в любой стране, существует та или иная по численности популяция женщин, имеющих длительный и глубокий дефицит магния: например, пациентки испытывающие состояние хронического количественного и качественного голода, живущие в состоянии повышенной нервной, физической и эмоциональной напряженности, страдающие депрессией, курением, алкоголизмом, инфекционными заболеваниями, бронхиальной астмой, остеопорозом, диабетом, ятрогениями (диуретики такие как гидрохлортиазид или фуросемид, антибиотики класса аминогликозидов, эстрогены и т. п.) [5, 15, 18].

Ятрогении имеют особую роль в дефиците магния. Беременность, наступившая непосредственно после отмены эстрогенсодержащих контрацепти-

вов чаще заканчивается рождением ребенка с недоразвитием нервной трубки [4, 13, 45]. В результате регулярного приёма оральных контрацептивов или средств для заместительной гормональной терапии с эстрогенами возникает относительный дефицит пиридоксина и ионов магния. 12 двойных плацебо-контролируемых исследований показали, что высокая доза оральных контрацептивов приводит к резкому падению концентраций витамина В₆ в течение первых 1–3 мес. их применения [45]. 25 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований подтвердили эффективность использования высоких доз витамина В₆ (до 100 мг/сут) для лечения предменструального синдрома, сочетающегося с депрессией, мигренозной головной болью, гиперчувствительностью и нагрубанием молочных желез [45]. β-адреноблокаторы, простагландин Е1 замедляют поступление магния в клетку. Инсулин, кофеин, теобромин, эуфиллин, эфедрин способствуют выходу внутриклеточного магния во внеклеточную среду.

Среди всех катионов Mg²⁺ занимает 2-е место после K⁺ по содержанию в клетке. Магний составляет 0,027 % по массе, что соответствует у взрослого человека около 21–28 г [2, 3, 5, 7]. Абсорбция магния в основном происходит в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки. В среднем всасывается до 35–50 % поступившего с пищей магния. Почки являются основным регулятором поддержания постоянного уровня магния в организме. В среднем с мочой выводится 30 % магния поступившего с пищей. До 53 % магния концентрируется в костной ткани, дентине и эмали зубов и около 20 % – в тканях с высокой метаболической активностью (мозг, сердце, мышцы, надпочечники, почки, печень, плацента).

Вследствие меньшего радиуса иона и большей энергии ионизации ион Mg²⁺ образует более прочные связи, чем ион Ca²⁺, и поэтому является более активным катализатором ферментативных процессов [14]. Как показывает анализ аннотированных генов человеческого генома, в организме человека существует не менее 500 магний-зависимых белков. В частности, магний необходим для функционирования более 300 ферментов, в том числе ферментов энергетического метаболизма, включая ферменты синтеза АТФ [4, 6, 16]. Магний-содержащие ферменты и свободные ионы Mg²⁺, кроме поддержания разнообразных энергетических и пластических процессов, обеспечивают фазу покоя при проведении нервно-мышечных импульсов [3, 15], участвуют в регулировании осмотического баланса, регулируют синтез ряда нейропептидов головного мозга и, в частности, синтез и деградацию катехоламинов и ацетилхолина [6, 23], являющимися наиважнейшими медиаторами физиологической реакции на стресс.

Стресс и метаболизм магния являются взаимобуславливаемыми процессами: при адекватном снабжении клеток магнием отрицательные эффекты катехоламинов удаётся снизить, в результате чего повышается резистентность к стрессу [17]. Процесс беременности следует рассматривать как стресс вследствие большой (но крайне необходимой) нагрузки на материнский организм. Подобная постановка вопроса позволяет взглянуть на проблему магниевых дефицита у беременных с оригинальной и, в то же время, с весьма продуктивной точки зрения. Соответственно постепенно меняется и отношение высококвалифицированных профессиональных гинекологов к применению препаратов магния в период беременности и родов.

При обсуждении вопроса о роли магния для поддержки беременности наиболее важными являются пять следующих вопросов: 1) дефицит маг-

ния в организме и его клинические проявления; 2) преэклампсия и эклампсия; 3) преждевременные роды, невынашивание беременности; 4) глюкозотолерантность, гестационный диабет, метаболический синдром после родов с избыточной прибавкой массы тела во время беременности; 5) используемые препараты магния, в т. ч. сульфат магния и пероральные формы.

Клиника дефицита магния при беременности

Применение препаратов магния – важное назначение при нормокальциевой тетании. Встречается и гипокальциевая-гипомагниевая тетания. Противорецидивное лечение спазмофилии заключается в продолжительном введении препаратов магния [10, 11]. Следует иметь в виду, что дефицит магния может проявляться в виде обменных нарушений. В то время как непосредственные (быстрые) проявления ограничены, в основном, тетанией, долговременные нарушения приводят не только к нарушению энергетического обмена, но также к гиперчувствительности, к стрессу и дисплазиям соединительной ткани.

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, что является нередкой проблемой при беременности. Аритмия у беременных также часто ассоциирована с дефицитом магния.

Долговременные, преимущественно обменные, нарушения. В первую очередь они формируются под воздействием гипомагниемии в различных органах, биологических жидкостях и тканях. Происходит патологическая компартиментализация элементов. Например, кальцификация плаценты (так называемый феномен старения плаценты), кальцификация суставов, связочного аппарата; старение кости, кальцификация атеросклеротических бляшек аорты и других сосудов. Темпы кальцификации ускоряются при дефиците пиридоксина, витамина В₁₂ и фолатов. Нередко встречается камнеобразование в желчных путях, в почках и мочевом пузыре, а также накопление токсичных элементов: Ni, Pb, Cd, Be, Al. К отдалённым последствиям дефицита магния относится развитие во время беременности артериальной гипертензии, в частности, у женщин с гиперальдостеронизмом. При дефиците магния во время беременности возрастает риск формирования инсулинорезистентности и диабета.

Известно, что дефицит магния во время беременности может вызывать нежелательные материнские и эмбриональные (тератогенные) последствия. У детей магниевый обмен протекает особенно интенсивно. У новорождённых отмечается снижение уровня магния сыворотки крови, что наряду с гипокальциемией может вызывать у ребёнка судороги. Гипомагниемия может наблюдаться у детей, получавших высокие дозы витамина D или при избытке в крови кальция.

Существуют две клинические формы хронических гестационных магниевых дефицитов у женщин: 1) преждевременные схватки, когда хронический материнский Mg-дефицит является причиной повышенной утробной возбудимости; 2) синдром внезапной смерти у младенцев [Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)], вызываемый дефицитом магния и его истощением в организме [34].

При дефиците магния любой этиологии профилактический приём препаратов магния, является, по своей сути, этиопатогенетическим, атоксическим и токолитическим лечением, вспомогательным, но нужным фактором при склонности к преждевременным схваткам. Этот дефицит может вызвать неблагоприятные последствия: замедление внутриутробного роста; повышение риска развития сахарного диабета, метаболического синдрома во взрослой жизни [69].

Нежелательные проявления совместного дефицита пиридоксина и магния проявляются уже в первом триместре беременности, а назначение беременным препаратов магния, начиная с 4–5-й недели беременности, приводит к достоверному снижению уровня спонтанных выкидышей [10, 11, 14]. Гипомагниемия приводит к гипотрофии плода из-за недостаточной передачи магния от матери к плоду через плаценту, а также из-за нарушения объёма циркулирующей плазмы и необходимости синтеза белка. Кроме белковой недостаточности, дефицит магния у плода приводит к нарушению энергообмена клеток и к усилению трансмембранного обмена.

Повышенная потребность в магнии при беременности возникает не только по причине роста плода, но и в силу определённых изменений в организме женщины. Это увеличение массы матки от 100 до 1000 г, увеличение общей массы крови из-за роста количества эритроцитов на 20–30 %, увеличение молочных желез, высокий уровень эстрогенов, повышение уровня альдостерона. Снижение содержания в сыворотке крови ионов магния ниже 1,81 мг даже рассматривается как критерий начала родовой деятельности [11]. Начиная с 37-й недели беременности уровень прогестерона заметно снижается, что позволяет гипомагниемии, вызванной эндогенным альдостероном, стимулировать тонус мускулатуры матки. Доказательная медицина представляет данные высокого уровня достоверности по мета-анализу 5 плацебо-контролируемых исследований по применению органических солей магния 2-го поколения (лактата магния и цитрата магния в дозе 150 мг, 2 раза в день) у беременных. При объективном и независимом анализе доказана полная безопасность и высокая эффективность для купирования судорог икроножных мышц (по 5 ммоль утром и 10 ммоль вечером) [75].

Тканями, наиболее зависящими от магния, являются ткани, имеющие максимальную плотность митохондрий – плацента, матка, мозг, миокард и, несколько меньше – мышечная ткань. В мозге магний имеет более высокую концентрацию в сером веществе фронтальной коры [5]. Оптимальный уровень магниемии является необходимым для нормального функционирования эпифиза и супрахиазматических ядер, играющих роль биологических часов. При этом предполагается наличие центральных механизмов регуляции магниевого гомеостаза. Вызванная различными факторами (работа по ночам, депривация сна, частые авиаперелеты и пересечение часовых поясов, ночной образ жизни) дисфункция «биологических часов» приводит к снижению уровня магния, что создаёт базу для различных хронопатологических заболеваний: фибромиалгия, синдром хронической усталости, диссомнии, бронхиальная астма. Женщины с глубоким дефицитом магния чаще имеют роды в дневные часы, тогда как при нормомагниемии большинство родов укладывается в диапазон 21–8 часов.

В обзоре M.S. Seelig и соавт. (1994) анализируются опубликованные факты о *повышенной потребности организма в магнии при активации симпатической нервной системы*, при активации липолиза и при избыточном расходе АТФ.

Стресс, независимо от этиологии, вызывает снижение внутриклеточной концентрации Mg^{2+} и повышение его уровня в крови, что подтверждено различными исследованиями [17]. Регуляция магниевого гомеостаза на клеточном и организменном уровне осуществляется с помощью белков подсемейства TRP (transient receptor potential) – TRPM6 и TRPM7. Оба этих белка являются бифункциональными, являясь, с одной стороны, ионным каналом для двухвалентных катионов, с другой стороны, обладая киназной активностью. TRPM6 ответственен за магниевый гомеостаз на организменном, а TRPM7 – на клеточном уровне. TRPM6 экспрессируется преимущественно в почках, кишечнике, лёгких, TRPM7 – во всех органах и тканях. Снижение содержания магния в пище приводит к усилению экспрессии гена TRPM6 в почках, что вызывает усиление реабсорбции магния в восходящем колоне петли Генле [66]. Эпидемиологические исследования показали, что материнская депрессия или возбуждение, другие проявления гестационного стресса ассоциируются с эмоциональными проблемами у новорождённых [64]. Стрессу способствуют физические (высокая температура, простуда, случайная или хирургическая травма, ожог) и эмоциональные (боль, возбуждение, волнение, депрессия), факторы, которые повышают потребность организма в магнии [66].

Дефицит магния может усиливаться даже при внешне благоприятных рационах питания, например, при избыточном потреблении жира и кальция.

Соединительная ткань. Магний оказывает значительное влияние на состояние соединительной ткани [16]. В процессе интенсивного роста у плодов, детей, подростков, а также у беременных, недостаток магния нарушает процесс формирования соединительной ткани. Это проявляется в образовании пороков развития митрального клапана сердца, суставов, разнообразных стигм развития соединительной ткани, гипермобильности кожи и т. д. Например, в период быстрого роста (подростковый рывок) у подростков формируются растяжки: у девочек – в области бедер, груди и живота, у мальчиков – в области нижней трети спины, на боках. Впоследствии при беременности, длительный дефицит магния может провоцировать развитие растяжек в области груди и живота у женщины в период быстрого роста груди, увеличения матки. Женщины с дефицитом магния в родах дают более высокую частоту разрывов промежности [10].

Терапию следует начинать с введения препаратов магния в течение 1–2 недель, после чего следует постепенно вводить кальциевые препараты. При назначении важно соблюдать пропорцию Ca : Mg равную 2 : 1 (например 800 мг солей кальция и 400 мг солей магния). В тех случаях, когда причина дефицита магния установлена, ситуацию удаётся нормализовать. Например, иногда большой достаточно прекратить приём диуретиков. При применении пиридоксина ежедневно в дозе до 25–30 мг нет противопоказаний к его применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) [15]. Н.Г. Кошелёва (2003) предлагает выделять акушерские причины гипомagneмии: гестоз, угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность, гипотрофия плода, гиповитаминоз D, ранний возраст первородящих, частые и многократные роды, стресс, антифосфолипидный синдром, массивная или продолжительная диуретическая терапия [11].

Преэклампсия, эклампсия и терапия сульфатом магния

Наиболее драматичным быстроразвивающимся последствием дефицита магния у беременных яв-

ляется *эклампсия*. Она проявляется в виде симптомов поражения центральной нервной системы по типу гипертензивной энцефалопатии. Во время эклампсии уровень магния может падать в несколько раз. Максимально уровень магния при эклампсии может снизиться в 9 раз. В соответствии с определением, данным в Большой медицинской энциклопедии (1978), *эклампсия – это состояние, соответствующее пику гипомagneмии*. В настоящее время, например, в США 18 % случаев смерти беременных связаны с гипертензивными расстройствами и эклампсией. В этой стране женщинам с преэклампсией регулярно предписывался сульфат магния на протяжении почти 3-х десятилетий. Сульфат магния небезопасен для пациентки и плода, может давать осложнения, поэтому остро стоит вопрос об альтернативе этому препарату [21]. Поскольку сульфат магния продолжает широко использоваться в различных странах мира как токолитик (иногда на протяжении длительного времени), его эффективность стала предметом многочисленных исследований. Так, в ходе одного сравнительного исследования одна из групп (78 чел.) получала препарат более 48 ч, контроль (77 чел.) – нет. В группе, получавших сульфат магния, материнская заболеваемость была выше, чем в контроле, а у новорождённых все показатели были одинаковыми [59]. В одной из больниц Нигерии сравнивали эффективность терапии с использованием сульфата магния и кесарево сечение. Изучались периоды 1995–1997 гг. и 2002–2004 гг. (после либерализации кесарева сечения). Результаты проведённого анализа показали, что после расширения показаний к кесареву сечению (от 10 % до 49,7 %) в группе рожениц с кесаревым сечением перинатальная смертность уменьшилась с 54,8 до 24,3 % [49]. С другой стороны, у 7 новорождённых от женщин, перенесших преэклампсию и получавших сульфат магния, профиль липопротеина стал более «атерогенным», что может послужить фактором риска для последующего прогрессирования атеросклероза [74]. Сульфат магния, назначенный матерям, изменяет функциональное состояние нейтрофилов в пуповинной крови у недоношенных. Сульфат магния рассматривают как фактор риска, способствующий возникновению изменений в нейтрофилах и снижению их антимикробной способности [56].

Высокая дозировка токолитика сульфата магния ($MgSO_4$), введённого беременным женщинам в течение преждевременных схваток, может быть токсичной, а и иногда и смертельной для их новорождённых (Cochrane Database of Systematic Reviews), вызывая острое повреждение мозга. Предполагается, что это вызвано ионизацией вводимого магния и возникающим в связи с этим кровоизлиянием в желудочки мозга. Кровоизлияние связано с лентиккулярной васкулопатией и необычным минерализующим повреждением таламуса и базального ганглия [57]. Таким образом, отношение среди акушеров к сульфату магния неоднозначно, особенно при преждевременных схватках и преждевременных родах.

Магния сульфат в/в или в/м назначают беременным для лечения эклампсии. Препарат беспрепятственно проходит через плаценту и при введении в/в струйно или в/в быстро капельно резко повышает концентрации магния в сыворотке крови и у женщины, и у плода. Действие избытка магния на новорождённого имеет ряд отрицательных эффектов, включая развитие гипотонии, гипорефлексии и угнетение дыхания. Препараты магния сульфата категорически запрещены к назначению в сроке за 2 часа до родов, за исключением эклампсии. В случае, если угнетения дыхания у ново-

рождённого связано с гипермагниемией, вводит-ся раствор кальция хлорида в вену пуповины.

Критерии для проведения терапии раствором сульфата магния отличаются в разных странах. Безопасный предел магния в крови для плода, по Российским данным, составляет 2,5–3,75 ммоль/л, в Японии – 1,8–3 ммоль/л. При уровне 3,5–5 ммоль/л возникает угроза для здоровья плода, а при 5–6,5 ммоль/л наступает дыхательный паралич и смерть плода внутриутробно. У плода при гипермагниемии более 3 ммоль/л могут развиваться необратимые, различные по площади поражения головного мозга, в виде микрогеморрагий, преимущественно внутрижелудочковой локализации, мозаичные лейкомаляции.

Дополнительно при проведении введения сернокислой магнезии у беременных следует оценивать следующие обстоятельства: выделение мочи – должно быть не менее 30 мл/ч, частота дыхания – не менее 15–16 в мин, частота пульса – не реже 60 в мин, наличие коленных рефлексов (их угнетение наступает раньше угнетения дыхания).

Невынашивание беременности

Самопроизвольное прерывание беременности в сроки от зачатия до 37 недель, самопроизвольный аборт (самопроизвольное прерывание беременности в сроки до 28 недель), преждевременные схватки, а также преждевременные роды (самопроизвольное прерывание беременности в сроки от 28 до 37 недель) часто происходят на фоне глубокого дефицита магния. Недоношенность беременности, часто развивающаяся на фоне дефицита магния, весьма часто сопровождается нежелательными последствиями для ребенка. Известно, что гипермагниемия токсична для эмбриона и нарушает минерализацию костей [73], а продолжительное лечение матерей повторными введениями сульфата магния при преждевременных схватках вызывает у недоношенных младенцев (10 младенцев) гипермагниемию до $4,5 \pm 0,2$ мг/дл (!), гипокальциемию до $6,0 \pm 0,3$ мг/дл, повышение активности щелочной фосфатазы до 574 ± 96 U/l, диффузную остеопению длинных костей, переломы ребер. Несмотря на то, что показатели обычно нормализуются к 9 месяцам, эти побочные эффекты заставляют врачей взвесить риски гипермагниемии и её последствия [50]. Неслучайно, что практикующие акушеры D.A. Grimes, K. Nanda (2006) в своем обзоре делают упор на том факте, что внутривенное введение сульфата магния (как токолитика) для предотвращения преждевременной родовой деятельности остаётся «североамериканской аномалией». Такой «метод компенсации дефицита магния» основан на слабой научной базе и более на рекомендациях т. н. «авторитетов». В настоящее время считается, что сульфат магния не является токолитиком и даёт много осложнений. Высказываются даже категорические мнения, что его употребление недопустимо при преждевременной родовой деятельности [39].

В обстоятельном обзоре E.C. Tap с соавт. (2006) дана клиническая оценка следующим токолитикам, применяемым при преждевременных схватках: β -блокаторы, ингибиторы простагландин синтетазы, метиндол, блокаторы каналов кальция, нифедипин, блокаторы рецепторов окситоцина и сульфат магния [70]. Побочные эффекты у матерей в виде отёка лёгких, аритмии, гипокалиемии были обусловлены, скорее всего, β -блокаторами; результаты применения антагонистов кальция свидетельствуют об их преимуществе перед β -блокаторами. Результаты применения сульфата магния, метиндола и др. препаратов крайне неоднозначны [70]. Были определены сроки пребывания

в больнице рожениц (основная группа – 24 чел.; контрольная – 30), которым по поводу преждевременных схваток проводился токолизис внутривенным введением сульфата магния, сопровождаемого приёмом нифедипина внутрь. Все женщины получали бетаметазон и профилактически антибиотики. Антропометрические данные младенцев и сроки пребывания в больнице в целом по группам не различались. Таким образом, токолитическая терапия не сократила сроки пребывания младенца и матери в больнице [46].

Анализ публикаций по основным базам данных для оценки эффективности орального применения токолитиков с целью предупреждения развития преждевременных схваток включает 11 рандомизированных испытаний. β -блокаторы сравнивались с тербуталином, сульфатом магния, плацебо. Результаты проведённых исследований свидетельствовали о том, что не было существенного различия между β -блокатором и плацебо, между другими токолитиками и плацебо по показателям заболеваемости и смертности. Авторы исследования полагают, что профилактический приём β -блокатора для предотвращения преждевременных схваток неэффективен [32].

E. Azria и соавт. (2004) проанализировали данные по применению растворов $MgSO_4$ за период 1966–2003 гг. Сульфат магния всегда использовался для профилактики преждевременных родов и профилактики эклампсии (нейропротективный эффект), причём рандомизированные исследования и систематические обзоры демонстрировали эффективность сульфата магния в предотвращении эклампсии у беременных с предэклампсией и эклампсией. По анализу данных складывается впечатление, что сульфат магния малоэффективен для предотвращения преждевременного рождения, то есть тогда когда он используется именно как токолитик. Кроме того, есть доказательства, что высокие курсовые дозы сульфата магния связаны с увеличенной детской смертности. Хотя эффективность терапии сульфатом магния для женщин с эклампсией и предэклампсией может подтверждаться вплоть до настоящего времени, сульфат магния не должен использоваться с целью предотвращения преждевременных схваток [19].

В обзоре J.M. Bourre (2006) анализируется роль Mg в числе элементов (Li, Zn, Cu, I, Mn), наиболее значимых для развития мозга; простой пищевой дефицит магния во время беременности в последствии может приводить к отставанию в физическом и психическом развитии, учёбе и сложностях поведения у ребёнка [22].

Метаболический синдром, глюкозотолерантность

Обсуждается вопрос о взаимосвязи развития избыточной прибавки в массе тела во время беременности, метаболического синдрома в послеродовой период и гестационного диабета с дефицитом магния [37]. Известно, что нормальное потребление пищевого магния обратно пропорционально риску развития артериальной гипертензии и гестационного диабета у беременных. Анализ 608 случаев метаболического синдрома у женщин показал, что выраженность тех или иных проявлений этого синдрома, в т. ч. уровень инсулина, обратно пропорциональна уровню потребления магния с пищей. У молодых женщин с достаточным потреблением магния риск развития метаболического синдрома понижен [42]. В связи с вестернизацией образа жизни, например, у японцев резко уменьшилось потребление магния (снизилась квота зерновых, ячменя, морских водорослей, овощей, орехов) и параллельно увеличилось число больных с метаболи-

ческим синдромом, гипомагнемией, ожирением, гипертензией, гипергликемией, гиперлипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Поэтому в Японии всё более актуальным становится вопрос о профилактическом приёме препаратов магния [51]. Уровень магния в сыворотке крови у женщин с диабетом отрицательно коррелирует с содержанием липидов в крови и жировой массой пациентки [62]. Диабет у беременных сопровождается клеточным и внеклеточным истощением магния. Эпидемиологическими исследованиями убедительно подтверждено наличие гипомагнемии у беременных с диабетом [20]. Ассоциации с диабетом вполне понятны, так как магний – кофактор ряда ключевых ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы. Кроме того, магний необходим для функционирования инсулин-рецепторов в различных тканях. Магний требуется для адекватного использования глюкозы и передачи сигналов инсулину [68]. Полагается, что одним из механизмов данной патологии является тот факт, что недостаточное количество магния не в состоянии активировать тирозинкиназу, которая является рецептором инсулина [44].

Экспериментальный дефицит магния через несколько дней вызывает клинически выраженный воспалительный ответ, характеризующийся лейкоцитозом, активацией макрофагов, выделением воспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления и чрезмерным производством свободных радикалов. Воспаление вносит вклад в проатерогенные изменения в метаболизме липопротеинов, в эндотелиальную функцию и тромбообразование. Таким образом, дефицит магния ухудшает процессы метаболизма, создавая условия для формирования клинически выраженного метаболического синдрома [54]. В результате проведённых исследований было подтверждено известное положение о том, что гипомагнемия характерна для метаболического синдрома с ожирением [40]. Обследовано 290 больных диабетом второго типа. Гипомагнемия была у 143 больных (49,3 %). Исследованием установлено, что уровень ионизированного магния был значительно снижен у больных с избыточной массой тела, высоким артериальным давлением, с протеинурией, с микроальбуминурией, а также с высоким уровнем плазменных триглицеридов [27].

Дефицит магния у беременных женщин часто обусловлен неадекватным или низким потреблением магния. Дефицит магния в течение беременности может вызвать не только материнские и эмбриональные проблемы, но также и последствия, которые сохраняются в потомстве на протяжении всей жизни. К ним относятся, например, внутриматочное замедление роста, связанное с резистентностью к инсулину. В одном исследовании 255 больных с метаболическим синдромом, помимо гипомагнемии, было установлено наличие гипофосфатемии. Повышенная потеря магния с мочой у этих женщин была сопряжена с гиперинсулинемией [48].

Препараты магния

Поскольку, как показывают данные доказательной медицины, внутривенное применение сульфата магния в значительных дозировках или на протяжении определённого срока может быть весьма небезопасно как для матери, так и для ребёнка, актуальным остаётся вопрос перорального использования магния во время беременности в виде его разнообразных препаратов. *Нутрициальную коррекцию органическими препаратами магния рассматривают как самостоятельный вид метаболической терапии и не смешивают с введением высоких доз сульфата магния с токолитиче-*

ской целью. J.L. Caddell (2001) подчёркивает важность материнского диетического магния для роста, развития и выживания потомства. Недостаток магния имеет значение при развитии внезапного младенческого смертельного синдрома (SIDS). Этнические группы с низкими величинами SIDS (ниже 1 случая на 1000 живых рождений) имеют, как правило, богатые диетические источники магния. В то же время в группах с числом случаев SIDS более 5 на 1000, пищевые продукты содержат крайне низкие концентрации магния. Экспериментальные и клинические наблюдения показывают, что гестационный дефицит магния приводит к субоптимальному росту у потомства – дети не выходят на нормальный оптимум роста [24].

При коррекции глубокого магниевых дефицита трудно обойтись только диетой. Разработаны препараты, обеспечивающие нутрициальную поддержку у беременных и детей при дефиците магния. Так, наиболее часто используемым и изученным в акушерстве и гинекологии считается препарат Магне В₆ – комбинация органической соли магния второго поколения (лактат или пидолат) и витамина В₆ (пиридоксина). У девочек в пре- и пубертатном возрасте (8–14 лет) ежедневный приём магния в дозе 300 мг на протяжении 12 месяцев способствовал лучшей, по сравнению с контролем, минерализации костей. В последующем это коррелирует с формированием магниевых депо в костной ткани, что в дальнейшем улучшает магниевый статус в репродуктивно активном возрасте и при беременности [25].

К первому поколению препаратов магния принято относить неорганические композиции: магния оксид, сульфат, хлорид и т. д.; ко второму – органические соединения: магния лактат, пидолат, оротат, глицинат, аспарагинат, цитрат, аскорбинат [5, 14]. Биодоступность органических солей магния почти на порядок выше, чем неорганических. Так, биодоступность лактата, цитрата и оротата в несколько раз (в 5–6 раз) превышает таковую у сульфата магния. Пидолат, цитрат, глюконат, аспартат магния обладают и более высокой экскреторной способностью (с мочой), чем неорганические соли [28]. Неорганические соли магния хуже переносятся и чаще дают диспептические осложнения (диарея, рвота, рези в животе) [38].

В эксперименте на крысах определены возрастные различия всасывания отдельных микроэлементов. С этой целью предварительно 40 крыс различных возрастов (9, 22, 44, и 88 недель) кормились полуочищенной диетой на протяжении 30 дней. Затем они по группам получили устойчивые изотопы: Ca44, Mg25, Zn67 и Cu65. Результаты исследования свидетельствовали о том, что кишечное поглощение Ca44 и Zn67 значительно уменьшилось с возрастом, тогда как поглощение магния уменьшилось только умеренно. Количество магния в крови и в эритроцитах с возрастом не изменилось, однако накопление магния в костях заметно уменьшилось [29].

Коррекция дефицита магния и принципы дозирования. Текущая физиологическая суточная потребность в магнии для взрослых составляет около 400 мг/сут, максимально – до 800 мг/сут. При идеальном состоянии желудочно-кишечного тракта, зубиозе флоры кишечника, и отсутствием полиморфизмов генома, связанных с тяжёлыми нарушениями обмена магния, суточную потребность в магнии можно обеспечить сбалансированным питанием. Необходимое количество рассчитывается исходя из следующего показателя: 5 мг/кг/сут. Некоторым людям необходимо большее количество магния из-за значительных потерь. Детям требуется от 5 до 10 мг/кг/сут; беременным женщинам

(или кормящим матерям) – 10–15 мг/кг/сут; женщинам с установленным дефицитом магния также требуется 10–15 мг/кг/сут.

Для подбора диеты следует учитывать количественное содержание магния в продуктах питания и его биодоступность. Так, свежие овощи, фрукты, зелень (петрушка, укроп, зелёный лук и т. д.), орехи нового урожая обладают максимальной концентрацией и активностью магния. При заготовке продуктов для хранения (сушка, вяление, консервирование и т. д.) концентрация магния снижается незначительно, но его биодоступность резко падает. Эпидемиологически доказано, что дефицит магния летом встречается реже, а у пациента с магнием-дефицитной конституцией он менее глубокий летом, нежели зимой [14]. В одном и том же виде продукта концентрация магния может значительно колебаться. Так, в пшеничных отрубях, выращенных на Российских почвах, средние значения концентрации магния ниже (448 мг/100 г), чем концентрация магния в пшеничных отрубях, выращенных в Европе (590 мг/100 г). Определённое значение при составлении диетической коррекции имеет лечение минеральной водой с ионами и солями магния: Баталинская (Mg – 1,52 г/л), воды Донат, Словения (Mg – 1,26 г/л), воды Лысогорской скважины, Пятигорск (Mg – 0,65 г/л), воды курорта Кука (скважина № 27, Mg – 0,23 г/л), а также Крымский нарзан и Кисловодские нарзаны. Все остальные воды имеют, как правило, очень низкое содержание магния.

Внутримышечное введение некоторых препаратов магния, столь широко распространённое в России, не применяется в развитых странах по этическим соображениям из-за выраженной болезненности в месте введения и реальной угрозе абсцедирования [4]. Парентеральная магнезиотерапия показана лишь в тяжёлых случаях магниевое дефицита, для лечения тяжёлых осложнений (гестоза) или urgentных состояний (угрозы прерывания беременности). С другой стороны, следует подчеркнуть, что пероральные препараты магния должны рассматриваться, прежде всего, как эффективная, если она проводится в адекватной дозе, витаминно- и минералотерапия, а не лечебное средство первой линии при гестозе и невынашивании беременности.

Обычная парентеральная доза составляет 100 мг/час внутривенно капельно или с помощью автоматических шприцев в течение 4–6 часов в сутки. В острой ситуации, например, при эклампсии, допустимо медленное внутривенное введение 25 % магния сульфата в дозе 10–20 мл. Быстрое введение магния чревато гипермагниемией. Парентеральная магнезиотерапия при острой необходимости должна проводиться лишь в стационарных условиях. Лекарственные формы для парентерального введения и уровень элементарного магния в растворах для внутривенного введения существенно отличаются друг от друга по количеству магния и по лиганду [35]. Сохраняет свое значение и физиотерапевтический метод введения магния – аэрозоль с 2 % магния сульфатом (лечение спазма бронхов), ионофорез по Щербакуну на воротниковую зону с 2 % магния сульфатом (расслабляющий и гипотензивный эффект).

Препараты магния для приёма внутрь. Препаратами выбора для лечения хронического дефицита магния и долговременной профилактики осложнений беременности являются лекарственные формы для приёма внутрь. При этом органические соли магния не только значительно лучше усваиваются, но и легче переносятся больными, реже дают побочные эффекты со стороны пищеварительного тракта. Лечение будет эффективнее, если вводить

одновременно и магний, и магнезиофиксатор: витамин группы В (В₆ или В₁); глицин, оротовую кислоту и, особенно, инсулин – строго по необходимости. Витамин В₁ в физиологических дозах 1–1,5 мг/сут улучшает метаболизм магния, а магний входит в состав тиаминзависимых ферментов.

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 клеток. Кроме того, дефициты витамина В₆ и магния часто сочетаются друг с другом, дефицит витамина В₆ сопровождается клиническими симптомами, которые часто наблюдаются при недостаточности магния. Наконец, витамин В₆ с успехом использовался для лечения некоторых состояний, при которых продемонстрирована эффективность магния. Немаловажным является и то, что в отличие, например, от оротовой кислоты, витамин В₆ транспортирует не один атом магния, а образует биокординативную связь сразу с 4 атомами магния, что улучшает его биодоступность. В комплексе с магнием пиридоксин значительно лучше проникает через липидный слой мембраны любых клеток.

Существует несколько хорошо всасывающихся в кишечнике галеновых форм, выпущенных в виде препаратов: магния цитрат, магния глюконат, магния оротат, магния тиосульфат, магния лактат (в составе препарата Магне В₆ в таблетках) и магния пидолат (в составе препарата Магне В₆ в форме раствора для питья). Содержание элементарного магния в лекарственных формах неодинаково. Например, магния глюконат, таб. 0,5 г содержит 27 мг; магния цитрат, таб. шипучие 0,15 г – 24,3 мг; магния оротат, таб. 0,5 г – 32,8 мг; магния тиосульфат, таб. 0,5 г – 49,7 мг; магния лактат (в составе препарата Магне В₆ в табл., таб. 470 мг) – 48 мг. Максимальное содержание элементарного магния в ампульной форме Магне В₆ – 100 мг [18, 60].

Максимальный лечебный эффект коррекции дефицита магния достигается при использовании потенцированных органических форм магния внутрь: Магне В₆ (таблетированная и питьевая формы), Магнерот, магния цитрат, магния глицинат и др. Так, наибольшее число доказательных исследований в области применения магниевых препаратов в нефрологии (профилактика оксалатурии и формирования оксалатных камней) принадлежит Магне В₆ (магния лактат с пиридоксином), комбинации магния оксида в комплексе с пиридоксином, магнию цитрату в комплексе с пиридоксином [6, 8]. 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 не допустимо использовать биологически активные добавки к пище не имеющие специальной рекомендации для беременных.

Разработаны схемы назначения органических солей магния (Магне В₆ в таблетках и Магне В₆ – в ампулах для питья) при различных патологиях беременности – привычном невынашивании, гестозе и у беременных с гипотензией. В отделении профилактики и терапии невынашивания беременности Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова РАМН (Москва) пероральные препараты магния (Маг-

не В₆) много лет успешно применяются в качестве базовой терапии практически у всех пациенток независимо от патогенетических механизмов невынашивания беременности. Используемая схема 4 таблетки в день с 5–6 недели на протяжении длительного времени (возможно, до конца беременности) достоверно снижает уровень осложнений и госпитализаций по сравнению с контрольной группой [14]. При хорошей переносимости перерывов можно не делать. У беременных с гипотензией в средней суточной дозе (4 таблетки в сутки) гипотензия не возникает.

В опубликованном недавно исследовании, проведенном на базе кафедры акушерства и гинекологии ММА им. Сеченова, исследовалось влияние комбинированной терапии с препаратом Магне В₆ на частоту привычных невынашиваний. Через месяц терапии, проводившейся по схеме 6 таблеток в день, в основной группе частота самопроизвольных выкидышей и ранних репродуктивных потерь снизилась в 1,8 раз [76].

Что касается гестоза, то для его профилактики назначают по 4 таблетки в день в течение 10–12, 20–22 и 30–32 недель [10]. Поскольку препарат надо запивать достаточным количеством воды, иногда высказываются опасения по поводу пероральной терапии у этой категории пациенток. Мы считаем, что ограничение водной нагрузки во всем мире признано неэффективным и используется лишь в отдельных странах. Наоборот, современное лечение гестоза рекомендуется начинать с восполнения объема циркулирующей плазмы. Однако если врач продолжает ограничивать жидкость у беременных, то можно назначать питьевой раствор (Магне В₆), или запивать таблетки 2/3 стаканами воды.

Иногда высказывается точка зрения, что при гестозе для лечения нарушения микроциркуляции эффективны лишь антиагреганты и антикоагулянты, а пероральные препараты (например, Магне В₆) обладает лишь опосредованным антиагрегантным и сосудистым действием. Кроме того, по этим препаратам нет крупных рандомизированных клинических исследований, подтверждающих необходимость и эффективность их назначения для лечения гестоза. Представляется, что сравнение пероральных препаратов с антикоагулянтами и антиагрегантами некорректно. Эти препараты относятся к различным группам лекарственных средств, ведь никто не сравнивает витаминные комплексы с гепаринами. Основная задача при пероральном приеме препаратов магния – профилактика дефицита магния, создание депо магния, ликвидация мышечного спазма как в стенках сосудов, так и гладкомышечной мускулатуре, в частности миометрии. Есть российские работы об эффективности назначения препаратов магния с ранних сроков беременности именно для профилактики гестоза, плацентарной недостаточности, задержки развития плода [10, 11]. При развившейся клинической картине тяжелого гестоза и при гестозе средней тяжести ни антикоагулянты, ни антиагреганты, эту проблему не решат. В этом случае речь идет именно о назначении в целях профилактики вышеперечисленных препаратов.

В связи с тем, что усваивается не более 50 % поступившего в организм магния, возникает вопрос об эффективности пероральной терапии. Действительно, если женщина принимает 4–6 таблеток Магне В₆ в день, то суммарно она получает не более 150 мг элементарного вещества (6 таб. × 48 мг = 300 мг, из которых усваивается не более 150 мг). Если потребность в магнии у беременных – 500–700 мг в сутки то для восполнения дефицита потребовалось бы до 5 раз большая суточная дозировка или до 30 таблеток. Вместе с тем, это противоречие явля-

ется мнимым. Нет необходимости принимать столь большое количество препарата, так как в большинстве случаев дефицит магния у беременных не носит ярко выраженного характера и 100–150 мг дополнительного магния вполне компенсирует потребность в нём. Остальное организм получит из пищи. Эффективность подобного подхода, как отмечалось выше, вполне себя оправдал и описан в работах ведущих отечественных акушеров-гинекологов.

Что касается витамина В₆, то согласно Американским нормам [77], пиридоксин безопасен в дозах до 100 мг. В организме отсутствует депо витамина В₆, поэтому необходимо его постоянное поступление. Европейские нормы более строги (25 мг в сутки) и основываются на результатах одного исследования, имевшего явные недостатки с точки зрения методологии. Следует отметить, что указанные предельные дозы были определены для пищевых продуктов, которые используются без контроля врача и в течение неограниченного времени, в отличие от лекарственных препаратов, таких как Магне В₆. Обычно назначаемые в России 4 таблетки препарата Магне В₆ означают поступление 20 мг пиридоксина в сутки; такая практика показала полную безопасность при длительном применении.

Гипермагниемия у беременных. За исключением гипотиреоза, почечной и надпочечниковой недостаточности, а также обезвоживания, гипермагниемия у беременных, как правило, является ятрогенно-спровоцированным состоянием, обуславливающим необходимость исключения приема магний-содержащих антацидов для снижения повышенной кислотности желудка, а также исключение в/в введения сульфата магния.

Противопоказания к магниезальной терапии у беременных: кетоацидоз, диабетическая нефропатия, пролиферирующая нефропатия при сахарном диабете, почечная и надпочечниковая недостаточность. При этом почечная недостаточность у беременной (при невозможности организации мониторинга концентрации магния в крови в режиме одно измерение в 2 часа) – абсолютное противопоказание, в т. ч. и для применения магний-содержащих препаратов 2-го поколения в режиме *per os*. Противопоказано назначение внутривенно растворов сульфата магния при олигурии (при клиренсе креатинина ниже 20 мл/мин), брадикардии, наследственных миопатиях у беременной, при тромбофилии, тромбocyтопении. Приём максимальных лечебных доз магния предполагает диагностированный магниевый дефицит и исключение больных с олигурией, хронической почечной недостаточностью, тромбофилией и тромбоцитопенией.

Заключение

Как показывают данные доказательной медицины и физиологические исследования, терапия препаратами магния играет существенную роль при беременности, в родах, для послеродовой реабилитации, а также для профилактики гестационного диабета и ожирения. Широко используемое лечение сульфатом магния связано с высоким риском развития побочных эффектов при использовании высоких доз магния, быстром введении в вену, не говоря о малой эффективности при профилактике преждевременных родов. Терапия сульфатом магния ограничена весьма узким перечнем нозологий: она сохраняет свои позиции в лечении эклампсии и судорог у беременных. Более того, нет преимуществ магния хлорида перед магнием сульфатом в плане переносимости и токсичности. Накопленный опыт показывает, что хронический дефицит магния, нередко приводящий к серьезным осложнениям беременности, должен быть забла-

современно, не дожидаясь развития urgentных ситуаций, с самых ранних сроков беременности компенсирован приёмом специальных препаратов органического магния, наибольшую доказательную базу из которых имеют лактат и цитрат магния. Терапия современными пероральными препаратами магния (такими как Магне В6) приобретает особое значение во время беременности и в предродовом периоде вследствие высокой биоусвояемости магния в этих препаратах, их высокой эффективности и низкой реактогенности.

Литература

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. (1994). Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина. 496 с.
2. Виноградов А.П. (1935). Химический элементный состав организмов и периодическая система Д.Н. Менделеева. Тр. Биохим. Лаб. АН СССР. Вып. 3. С. 3–30.
3. Воронцов И.М. (1999). Педиатрические аспекты пищевого обеспечения женщин при подготовке к беременности и при её врачебном мониторинге. Педиатрия. 5. С. 87–92.
4. Громова О.А. (2006). Витамины и микроэлементы в прекоцепции, при беременности и у кормящих матерей. Клиническая фармакология. Обучающие программы ЮНЕСКО, Пособие для врачей под ред. В.М. Сидельниковой, Москва, 124 с.
5. Громова О.А. (2006). Магний и пиридоксин: основы знаний ПротоТип, 234 с.
6. Громова О.А., Андреев А.В., Скальный А.В., Быков А.Т. (2000). Влияние препарата Магне В6 на цереброваскулярную реактивность у детей с синдромом дефицита внимания в зависимости от содержания магния в организме. Журн. Клиническая фармакология и терапия. № 5, с. 31–34.
7. Громова О.А., Андреев А.В., Бурцев Е.М., Скоромец А.А. (2000). Применение кавинтона при лечении ранних форм цереброваскулярной патологии у молодых. Эффективность при различных патогенетических вариантах. Геденон Рихтер в СНГ. № 4. с. 29–34.
8. Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. «Алев-В». 2001. 272 с.
9. Громова О.А., Серов В.Н., Уварова Е.В., Торшин И.Ю. Обзор исследований данных библиотеки Кокрейновского общества доказательной медицины по применению магниевых препаратов у беременных, Акушерство и гинекология, 2008 (подано в печать).
10. Кошелева Н.Г. Роль гипомagneмии в акушерской патологии и методы ее коррекции. // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. 1999. № 1. с. 42–46.
11. Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А. Невынашивание беременности: Этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение, СПб, 2003, 70 с.
12. Орлова С.В. Хелатные комплексы в нутрициологии и диетологии, Москва, Издание 3-е, переработанное и дополненное, 2007, с. 72.
13. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. М.: АЛЕВ-В. 2003. 670 с.
14. Сидельникова В.М. Применение препарата Магне В6 в клинике невынашивания беременности // Акушерство и гинекология, 2002, № 6, с. 47–48.
15. Спасов А.А. Магний в медицинской практике / А.А. Спасов. Волгоград, 2000. 272 с.
16. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2008, 1488 с.
17. Торшин И.Ю., Громова О.А. Молекулярные механизмы магния в развитии дисплазии соединительной ткани, Российский медицинский журнал, 2008, № 4, с. 203–209.
18. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С.Л. Магний в медицине. Кишинев. 101 с.
19. Azria E, Tsatsaris V, Goffinet F, Kayem G, Mignon A, Cabrol D. Magnesium sulfate in obstetrics: current data. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2004 Oct; 33(6 Pt 1): 510–7.
20. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. Arch Biochem Biophys. 2007 Feb 1; 458(1): 40–7. Epub 2006 Jun 12.
21. Belfort MA, Clark SL, Sibai B. Cerebral hemodynamics in preeclampsia: cerebral perfusion and the rationale for an alternative to magnesium sulfate. Obstet Gynecol Surv. 2006 Oct; 61(10): 655–65.
22. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. J Nutr Health Aging. 2006 Sep-Oct; 10(5): 377–85.
23. Bruno V. (1995). Antidegenerative effects of Mg²⁺-valproate in cultured cerebellar neurons. Funct. Neurol., 10 (3). P. 121–130.
24. Caddell J.L. The apparent impact of gestational magnesium (Mg) deficiency on the sudden infant death syndrome (SIDS). Magnes Res. 2001 Dec; 14(4): 291–303.
25. Carpenter TO, DeLucia MC, Zhang JH, Bejnerowicz G, Tartamella L, Dziura J, Petersen KF, Befroy D, Cohen D. A randomized controlled study of effects of dietary magnesium oxide supplementation on bone mineral content in healthy girls. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Dec; 91(12): 4866–72. Epub 2006 Oct 3.
26. Comparative study of the antiarrhythmic activity of magnesium aspartate L-, D- and DL-aspartate stereoisomers. Kardiologia. 2006; 46(7): 62–5. [No authors listed].
27. Corica F, Corsonello A, Ientile R, Cucinotta D, Di Benedetto A, Perticone F, Dominguez LJ, Barbagallo M. Serum ionized magnesium levels in relation to metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. J Am Coll Nutr. 2006 Jun; 25(3): 210–5.
28. Coudray C, Rambeau M, Feillecct-Coudray C, Gueux E, Tressol JC, Mazur. Rayssiguier Y. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach. Magnes Res. 2005 Dec; 18(4): 215–23.
29. Coudray C, Feillet-Coudray C, Rambeau M, Tressol JC, Gueux E, Mazur A, Rayssiguier Y. The effect of aging on intestinal absorption and status of calcium, magnesium, zinc, and copper in rats: a stable isotope study. J Trace Elem Med Biol. 2006; 20(2): 73–81. Epub 2005 Dec 20.
30. De Blasio MJ, Dodic M, Jefferies AJ, Moritz KM, Wintour EM, Owens JA. Maternal exposure to dexamethasone or cortisol in early pregnancy differentially alters insulin secretion and glucose homeostasis in adult male sheep offspring. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007 Mar 13.
31. De Block C. (1999). The thymus: a barometer of malnutrition. Br. J. Nutr. May; Vol. 81, P. 345–347.
32. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25; (1).
33. Dolinska B., Ryszka F. Influence of salt form and concentration on the absorption of magnesium in rat small intestine. Boll Chim Farm. 2004 May; 143(4): 163–5.
34. Durlach J, Pages N, Bac P, Bara M, Guet-Bara A. Magnesium deficit and sudden infant death syndrome (SIDS): SIDS due to magnesium deficiency and SIDS due to various forms of magnesium depletion: possible importance of the chronopathological form. Magnes Res. 2002 Dec; 15(3–4): 269–78.
35. Durlach J, Guet-Bara A, Pages N, Bac P, Bara M. Magnesium chloride or magnesium sulfate: a genuine question. 1: Magnes Res. 2005 Sep; 18(3): 187–92.
36. Durlach J, Pages N, Bac P, Bara M, Guet-Bara A. New data on the importance of gestational Mg deficiency. Magnes Res. 2004 Jun; 17(2): 116–25.
37. Feldeisen SE, Tucker KL. Nutritional strategies in the prevention and treatment of metabolic syndrome. Appl Physiol Nutr Metab. 2007 Feb; 32(1): 46–60.
38. Firoz M, Graber M. Bioavailability of US commercial magnesium preparations. Magnes Res. 2001 Dec; 14(4): 257–62.
39. Grimes DA, Nanda K. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. Obstet Gynecol. 2006 Oct; 108(4): 986–9.
40. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. Diabetes Metab Res Rev. 2006 Nov-Dec; 22(6): 471–6.
41. Gulczynska E, Gadzinowski J, Wilczynski J, Zylinska L. Prenatal MgSO₄ treatment modifies the erythrocyte band 3 in preterm neonates. Pharmacol Res. 2006 Apr; 53(4): 347–52. Epub 2006 Feb 14.
42. He K, Liu K, Daviglius ML, Morris SJ, Loria CM, Van Horn L, Jacobs DR Jr, Savage RJ. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. Circulation. 2006 Apr 4; 113(13): 1675–82. Epub 2006 Mar 27.
43. Henriksen EJ. Exercise training and the antioxidant alpha-lipoic acid in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. Free Radic Biol Med. 2006 Jan 1; 40(1): 3–12.
44. Higashiura K, Shimamoto K. Magnesium and insulin resistance. [Article in Japanese]. Clin Calcium. 2005 Feb; 15(2): 251–254.
45. Higdon J. Evidence-Based Approach to Vitamins and Minerals. New York: Stuttgart, 2005.
46. How HY, Zafarani L, Stella CL, Recht K, Maxwell RA, Sibai BM, Spinato JA. Tocolysis in women with preterm labor between 32 0/7 and 34 6/7 weeks of gestation: a randomized controlled pilot study. Am J Obstet Gynecol. 2006 Apr; 194(4): 976–81.
47. Ji Y, Diao J, Han Y, Huang Y, Bai H, Chen Q, Fan L, Ferro A. Pyridoxine prevents dysfunction of endothelial cell nitric oxide production in response to low-density lipoprotein. Atherosclerosis. 2006 Sep; 188(1): 84–94. Epub 2005 Nov 21.
48. Kalaitzidis R, Tsimihodimos V, Bairaktari E, Siamopoulos KC, Elisaf M. Disturbances of phosphate metabolism: another feature of metabolic syndrome. Am J Kidney Dis. 2005 May; 45(5): 851–8.
49. Kamilya G, Bharracharyya SK, Mukherji J. Changing trends in the management of eclampsia from a teaching hospital. J Indian Med Assoc. 2005 Mar; 103(3): 132, 134–5.
50. Kaplan W, Haymond MW, McKay S, Karaviti LP. Osteopenic effects of MgSO₄ in multiple pregnancies. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006 Oct; 19(10): 1225–30.

51. *Kumeda Y, Inaba M.* Metabolic syndrome and magnesium. [Article in Japanese]. *Clin Calcium.* 2005 Nov; 15(11): 97–104.
52. *Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Leveque C, Hellot MF, Benichou J;* PREMAG trial group. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial*. *BJOG.* 2007 Mar; 114(3): 310–8. Epub 2006 Dec 4.
53. *Matxain JM, Ristila M, Strid A, Eriksson LA.* Theoretical Study of the Reaction of Vitamin B(6) with (1)O(2). *Chemistry.* 2007 Mar 9; [Epub ahead of print].
54. *Mazur A, Maier JA, Rock E, Gueux E, Nowacki W, Rayssiguier Y.* Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Arch Biochem Biophys.* 2007 Feb 1; 458(1): 48–56. Epub 2006 Apr 19.
55. *McCarty MF.* High-dose pyridoxine as an 'anti-stress' strategy. *Med Hypotheses.* 2000 May; 54(5): 803–7.
56. *Mehta R, Petrova A.* Intrapartum magnesium sulfate exposure attenuates neutrophil function in preterm neonates. *Biol Neonate.* 2006; 89(2): 99–103. Epub 2005 Sep 26.
57. *Mittendorf R, Dammann O, Lee KS.* Brain lesions in newborns exposed to high-dose magnesium sulfate during preterm labor. *J Perinatol.* 2006 Jan 1; 26(1): 57–63.
58. *Mocci F, Canalis P, Tomasi PA, Casu F, Pettinato S.* The effect of noise on serum and urinary magnesium and catecholamines in humans. *Occup Med (Lond).* 2001 Feb; 51(1): 56–61.
59. *Nassar AH, Sakhel K, Maarouf H, Naassan GR, Usta IM.* Adverse maternal and neonatal outcome of prolonged course of magnesium sulfate tocolysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006; 85(9): 1099–103.
60. *Nogovitsina OR, Levitina EV.* Effect of MAGNE-B₆ on the clinical and biochemical manifestations of the syndrome of attention deficit and hyperactivity in children. [Article in Russian]. *Eksp Klin Farmakol.* 2006 Jan–Feb; 69(1): 74–7.
61. *Ogunyemi D.* Risk factors for acute pulmonary edema in preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Feb 26.
62. *Randell EW, Mathews M, Gadag V, Zhang H, Sun G.* Relationship between serum magnesium values, lipids and anthropometric risk factors. *Atherosclerosis.* 2006 Dec 7; [Epub ahead of print].
63. *Rempis R.* Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16 000 individuals. *Magnes Res.* 2001 Dec; 14(4): 283–90.
64. *Rice F, Jones I, Thapar A.* The impact of gestational stress and prenatal growth on emotional problems in offspring: a review. *Acta Psychiatr Scand.* 2007 Mar; 115(3): 171–83.
65. *Russell R.* Stress signaling in the heart by AMP-activated protein kinase. *Curr Hypertens Rep.* 2006 Dec; 8(6): 446–50.
66. *Seelig MS.* Consequences of magnesium deficiency on the enhancement of stress reactions; preventive and therapeutic implications (a review). *J Am Coll Nutr.* 1994 Oct; 13(5): 429–46.
67. *Sontia B, Touyz RM.* Role of magnesium in hypertension. *Arch Biochem Biophys.* 2007 Feb 1; 458(1): 33–9. Epub 2006 May 24.
68. *Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y.* Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnes Res.* 2004 Jun; 17(2): 126–36.
69. *Takaya J, Yamato F, Kaneko K.* Possible relationship between low birth weight and magnesium status: from the standpoint of «fetal origin» hypothesis. *Magnes Res.* 2006 Mar; 19(1): 63–9.
70. *Tan TC, Devendra K, Tan LK, Tan HK.* Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review. *Singapore Med J.* 2006 May; 47(5): 361–6.
71. *The Maggie Trial:* a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG.* 2007 Mar; 114(3): 289–299. Epub 2006 Dec 12.
72. *The Maggie Trial:* a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years. *BJOG.* 2007 Mar; 114(3): 300–309. Epub 2006 Dec 12.
73. *Wedig KE, Kogan J, Schorry EK, Whitsett JA.* Skeletal demineralization and fractures caused by fetal magnesium toxicity. *J Perinatol.* 2006 Jun; 26(6): 371–4.
74. *Yavuz T, Yavuz O, Ozdemir I, Afsar Y.* Cord blood lipoprotein profile after magnesium sulphate treatment in pre-eclamptic patients. *Acta Paediatr.* 2006 Oct; 95(10): 1224–7.
75. *Young GL, Jewell D.* Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002 (1).
76. *Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Мартиросян Н.Т.* Принципы комплексной терапии угрожающего прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. том 7. № 2.
77. *Institute of medicine (US). Standing Committee on the Scientific Evaluation of dietary reference intakes.* Food and nutrition board. Dietary reference intakes for folate, other B vitamins and choline. Washington DC: National Academy press. 1999. pp 150–195