

Обоснование к экзогенному восполнению дефицита магния у женщин, планирующих беременность: опыт применения

Е.А. Межевитинова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>, e_mezhevitinova@oparina4.ru

М.В. Юрова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0179-7635>, m_yurova@oparina4.ru

П.Р. Абакарова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8243-5272>, p_abakarova@oparina4.ru

М.А. Кепша¹, <https://orcid.org/0000-0002-4201-1360>, infino-creative@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Во время беременности увеличивается потребность организма в большинстве микронутриентов, в связи с чем обоснованы своевременное выявление и адекватная коррекция дефицитных состояний, начиная с этапа прегравидарной подготовки.

Цель. Представить данные литературы о роли магния в гомеостазе и собственный опыт эффективности применения препарата магния.

Материалы и методы. Проведен обзор литературы за 2018–2023 гг. в базах PubMed (the National Library of Medicine), The Cochrane Library, а также в базах данных научного цитирования (Scopus, Web of Science). Также представлен опыт собственного применения препарата, содержащего магния лактата дигидрат (470 мг) + пиридоксина гидрохлорид (5 мг).

Результаты и обсуждение. Поступление магния в организм человека с пищей является недостаточным. Экзогенное восполнение магния клинически обоснованно при изолированном или связанном с другими состояниями установленном дефиците, в первую очередь при интенсивной эмоциональной и физической нагрузке, депривации сна, а также при эмоциональной лабильности, ощущениях учащенного сердцебиения, фасцикуляции мышц, элиминации магния, обусловленной ятрогенным воздействием или повышенным запросом, например гестационно обусловленным. Регулярное применение препарата «Магне В6®» продемонстрировало свою эффективность при лечении симптомов психологического ежедневного стресса (утомляемость, раздражительность, ухудшение качества сна) у женщин, планирующих беременность.

Заключение. Полученные результаты представляются важными с позиции снижения рисков клинического прогрессирования соматических проявлений, а также снижения рисков потенциальных гестационных осложнений и улучшения качества жизни у женщин детородного возраста, активно планирующих реализацию репродуктивной функции.

Ключевые слова: гипомagneмия, магниевый, окислительный стресс, прегравидарная подготовка, репродукция

Для цитирования: Межевитинова ЕА, Юрова МВ, Абакарова ПР, Кепша МА. Обоснование к экзогенному восполнению дефицита магния у женщин, планирующих беременность: опыт применения. *Медицинский совет*. 2023;17(23):282–293. <https://doi.org/10.21518/ms2023-457>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Justification for exogenous replacement of magnesium deficiency in women planning pregnancy: experienc of using the drug

Elena A. Mezhevitinova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>, e_mezhevitinova@oparina4.ru

Mariia V. Iurova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0179-7635>, m_yurova@oparina4.ru

Patimat R. Abakarova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8243-5272>, p_abakarova@oparina4.ru

Maria A. Kepsha¹, <https://orcid.org/0000-0002-4201-1360>, infino-creative@mail.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. During pregnancy, the body's need for most micronutrients increases, and therefore timely detection and adequate correction of deficient conditions are justified, starting from the stage of pre-gravidar preparation.

Objective. The purpose of the study is to present literature data on the role of magnesium in homeostasis and own experience of the effectiveness of the use of magnesium preparation.

Materials and methods. A review of the literature for 2021–2023 in the databases was conducted in the databases PubMed (the National Library of Medicine), The Cochrane Library, as well as in scientific citation databases (Scopus, Web of Science). The experience of own application of the preparation containing magnesium lactate dihydrate (470 mg) is also presented + pyridoxine hydrochloride (5 mg).

Result and discussion. The intake of magnesium into the human body with food is insufficient. Exogenous magnesium replenishment is clinically justified in isolated or associated with other conditions of established deficiency, primarily with intense emotional and physical exertion, sleep deprivation, as well as with emotional lability, palpitations, muscle fasciculations, with magnesium elimination due to iatrogenic exposure or increased demand, for example, gestational-conditioned. Regular use of Magne B6® has demonstrated its effectiveness in the treatment of symptoms of psychological daily stress (fatigue, irritability, deterioration of sleep quality) in women planning pregnancy.

Conclusions. The results obtained appear to be important in terms of reducing the risks of clinical progression of somatic symptoms and potential gestational complications, as well as improving the quality of life of childbearing age women who are actively planning to implement their reproductive function.

Keywords: hypomagnesemia, magnesium, oxidative stress, pregravidar preparation, reproduction

For citation: Mezhevitinova EA, Iurova MV, Abakarova PR, Kepshe MA. Justification for exogenous replacement of magnesium deficiency in women planning pregnancy: experience of using the drug. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):282–293. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-457>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Магний как функциональный макроэлемент

К основным макроэлементам в организме человека относятся магний, кальций и фосфор [1]. Эти макроэлементы участвуют в регуляции ряда жизненно важных функций организма человека. При этом магний (Mg^{2+}) является вторым внутриклеточным катионом и четвертым по распространенности элементом в организме [2, 3]. Общее количество магния в организме среднестатистического взрослого человека массой 70 кг с содержанием жира 20% составляет около 24 г, и 99% общего количества магния в организме находится во внутриклеточной жидкости (кости, мышцы и мягкие ткани), а 1% присутствует во внеклеточной жидкости. Около 30% общего количества магния плазмы связано с белками, главным образом с альбумином, остальные 70% доступны для клубочковой фильтрации либо в виде катиона Mg, образующего комплекс с анионами, включая оксалат (10%), фосфат и цитрат, либо в виде ионизированного Mg^{2+} (60%) [2], при этом основное депо Mg^{2+} в костной ткани. В плазме крови Mg^{2+} находится в свободном состоянии или в комплексе с альбумином [4]. Поступление магния в организм человека происходит из орехов (миндаля), зеленых овощей, круп и молока. Кишечник поглощает 120 мг/день (30–50%) магния и секретирует 20 мг/день с желчью, поджелудочной железой и кишечным соком, что соответствует чистой абсорбции 100 мг/день. В условиях дефицита магния кишечник может усваивать до 80% поступающего с пищей магния. Почки фильтруют примерно 2400 мг/сут магния, из которых они реабсорбируют 2300 мг/сут (90–95%) с чистой экскрецией 100 мг/сут. При дефиците магния чистая экскреция магния почками снижается до <12 мг/сут [5, 6]. Однако рекомендуемой суточной нормой потребления магния для женщин и мужчин в Российской Федерации является доза 300 мг [7], и восполнение данной потребности исключительно за счет разнообразия пищевого рациона не представляется возможным [5, 8].

Mg^{2+} является кофактором более 600 ферментативных реакций и активатором более 200 ферментов [9].

Он участвует в синтезе белка и функционировании митохондрий, поддерживает нервно-мышечную проводимость, участвует в формировании костей и в поддержании иммунокомпетентной функции организма [10]. Этот катион также участвует в физиологической регуляции работы сердца и нейронов, а также в регуляции артериального давления и уровня сахара в крови [11]. Кроме того, он играет роль кофактора в ряде метаболических процессов, а именно на уровне нервной, репродуктивной, сердечно-сосудистой и иммунной систем [4]. Mg^{2+} также играет ключевую роль в активности Na, K-АТФазы, Са-АТФазы плазматической мембраны, Са-АТФазы саркоэндоплазматического ретикулума и активности АТФ-синтазы, и, таким образом, он является ключевым лигандом во внутриклеточном контроле гомеостаза натрия, калия, кальция и АТФ [12]. Более того, для агрегации рибосом в полисомы требуется Mg^{2+} . Этот катион является одним из кофакторов ферментов рибонуклеиновой кислоты, которые специально координируются для распознавания и расщепления целевой мРНК. Следовательно, Mg^{2+} необходим для синтеза белка [13]. Магний участвует в регуляции функций митохондрий, в том числе в выработке АТФ, как уже говорилось выше, посредством АТФ-синтазы. Одно из ключевых значений отведено магнию в процессе формирования костей благодаря его взаимодействию с холекальциферолом в почках и кальцием в костной ткани [14, 15].

Магний является важным регулятором метаболической активности митохондрий. При этом митохондрии являются внутриклеточными хранилищами Mg^{2+} , которые в ответ на стимулы могут перераспределять митохондриальный Mg^{2+} в достаточной степени, чтобы изменить концентрацию цитозольного Mg^{2+} . Диета во время беременности регулирует доступность питательных веществ во внеклеточном микроокружении, что, в свою очередь, модулирует активность различных метаболических путей, а также митохондриальный метаболизм. Сообщалось, что женщины с более высоким уровнем Mg^{2+} в крови имеют успешный исход беременности после лечения методом экстракорпорального оплодотворения. Было обнаружено,

что митохондриальная активность влияет на способность эмбриона имплантироваться и развиваться [16]. С другой стороны, Mg^{2+} необходим для сохранения структуры и функции митохондриальной мембраны, поскольку сообщалось, что хронический дефицит Mg^{2+} повреждает митохондриальную мембрану [17, 18]. В ходе эмбрионального развития митохондрии претерпевают структурные и функциональные изменения, превращаясь из сферических органелл с плотным матриксом и небольшим количеством крист в длинные нитевидные органеллы с многочисленными поперечными кристами, которые максимизируют функциональную площадь поверхности [16]. «Нокдаун» транспортера Mg^{2+} внутренней мембраны митохондрий (MRS2) был связан с изменениями в морфологии митохондрий и повышенной восприимчивостью к стрессу, что позволяет предположить, что митохондриальный Mg^{2+} регулирует энергетический статус клеток и клеточную сенсibilизацию против клеточного стресса. Таким образом, способность эмбриона реагировать на стресс и регулировать функцию клеток может зависеть от Mg^{2+} -опосредованного поддержания морфологии и функции митохондрий.

Магний и стресс

В 1950-х гг. Н. Selye предложил общую модель адаптационного синдрома для описания стресса как реакции организма на чрезвычайные ситуации [19]. Эта теория делит реакцию на стрессовые стимулы на 3 фазы:

1. Тревога: при восприятии стрессора организм реагирует реакцией «бей или беги», симпатическая нервная система (СНС) стимулируется и ресурсы организма мобилизованы для отражения угрозы.
2. Сопротивление: организм сопротивляется и компенсирует это, поскольку парасимпатическая нервная система (ПНС) пытается вернуть многие физиологические функции на нормальный уровень, в то время как организм остается в состоянии готовности и концентрирует ресурсы против фактора стресса.
3. Истощение: если воздействие стрессора превышает возможности организма, ресурсы истощаются и организм становится восприимчивым к болезням (дистрессу). Более современная концепция, которая лучше описывает кумулятивное воздействие стрессора на состояние здоровья, – это концепция аллостаза. Аллостаз – это процесс, посредством которого постоянные изменения позволяют организму достигать и поддерживать нормальные функции, тем самым отражая способность организма эффективно адаптироваться к повседневным ситуациям, таким как физические упражнения или голод [20]. Однако такое постоянное поддержание требует энергии и ресурсов организма и со временем может привести к появлению симптомов аллостатической нагрузки – функционального и структурного повреждения, вызванного «износом» ресурсов организма в ответ на стресс. Следовательно, реакция на новый стрессор зависит от ресурсов организма, доступных после предыдущей реакции на стресс. Аллостатическая нагрузка характеризуется кумулятивным эффектом, который становится наибольшим при хроническом или интенсивном стрессе.

Гипоталамо-гипофиз-надпочечниковая ось (ГГН) и вегетативная нервная система (включая СНС и ПНС) были идентифицированы как ключевые коллекторы этой модели нейробиологического стресса [21]. Во-первых, кортикотропин-рилизинг-фактор секретируется из паравентрикулярного ядра гипоталамуса; последующая секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) передней долей гипофиза стимулирует высвобождение глюкокортикоидов (главным образом кортизола) из коры надпочечников. Норадреналин (НА) и адреналин также высвобождаются из симпатических нервов и мозгового вещества надпочечников и вместе с глюкокортикоидами регулируют реакцию на стресс. Кортизол также взаимодействует с серотонинергическим путем, регулируя высвобождение нейромедиатора серотонина (5-гидрокситриптамина или 5-HT) в ответ на острые или хронические стрессоры. Серотонинергические нейроны модулируют реакцию на стресс либо посредством прямой нейротрансмиссии в гипоталамус, либо путем стимуляции норадренергических нейронов. Помимо регуляции посредством механизмов обратной связи, ГГН также модулируется другими центральными системами, в частности, за счет ингибирующего действия γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и возбуждающего эффекта глутамата. В этой нейробиологической модели кортизол является хорошо известным медиатором реакции на стресс. Ночная экскреция кортизола с мочой у практически здоровых людей отражает базальный тонус ГГН, и наоборот, концентрация кортизола в крови, измеренная в сложной обстановке, является признаком стрессовой активности.

Первоначально переход от внутриклеточного к внеклеточному содержанию магния после воздействия стрессора играет защитную и регуляторную роль. Обычно магний ингибирует глутаматергическую передачу, одновременно стимулируя активность ГАМК, что приводит в основном к ингибирующему эффекту на центральном уровне. Магний также имеет тенденцию уменьшать реакцию на стресс, опосредованную катехоламинами и глюкокортикоидами. Однако хроническое воздействие стрессорного фактора может привести к истощению различных ресурсов, как описано Н. Selye, включая магний. Прогрессирующая потеря магния из резервуара в кости может в конечном итоге поставить под угрозу его физиологическое ингибирующее действие и привести к чрезмерной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и к гиперактивности нейронов. Влияние стресса на статус магния широко исследовалось как на животных (доклинические данные), так и в результате проведенных клинических исследований. Для выяснения наличия взаимосвязи дефицита магния и стресса K.F. Whyte et al. исследовали влияние введения адреналина на концентрацию макроэлемента в плазме [22]. Они обнаружили, что уровень магния значительно снижался не только во время инфузии, но и через час после прекращения теста без каких-либо признаков восстановления. Различные тесты показали, что на уровень магния как в сыворотке, так и в моче влияет воздействие стрессовых раздражителей. Значительное снижение концентрации

магния в плазме и общей концентрации магния было зарегистрировано в ходе 3-месячного анализа молодых людей, подвергшихся хроническим или субхроническим стрессовым состояниям (например, проявлениям нетерпимости или страха перед военными действиями) [23]. Подобный эффект был также замечен в исследовании, изучавшем влияние временного (один день) и хронического (один месяц) лишения сна на уровень магния; в группе здоровых мужчин хроническое ограничение сна было связано с более значительным снижением концентрации магния в эритроцитах [24]. Студенты университета во время экзамена сообщили об увеличении тревожности, что также было связано с увеличением экскреции магния с мочой [25]. В аналогичном исследовании, проведенном на студентах колледжей в течение 4 нед. после экзаменационного периода, было обнаружено, что содержание магния в эритроцитах значительно снижается [26]. Интересно, что различия в уровнях магния в крови и моче были подтверждены F. Mocci et al., которые изучали влияние шума на катехоламины и выделение магния в сыворотке крови и моче у здоровых мужчин [27]. F. Мосси и его исследовательская группа также отметили, что время возникновения изменений сильно различалось между двумя переменными: уровень магния в сыворотке увеличивался через несколько часов после воздействия шума (вероятно, отражая внеклеточный приток сразу после стресса), а выделение с мочой, достигая пика через несколько часов, но продолжаясь 2 дня. Аналогичный результат был получен H. Ising et al. в исследовании, посвященном влиянию дорожного шума на производительность труда работников. При шумовом стрессе (7 ч) наблюдалось снижение уровня магния в эритроцитах с последующим увеличением его уровня в сыворотке крови и экскреции магния с мочой [28]. Влияние острого стресса на транзиторную гипермагниемия отмечалось и при физическом напряжении. Кратковременные и долгосрочные упражнения (20 мин. против 1 ч соответственно) по-разному влияли на уровень магния в плазме: сообщалось о повышении уровня магния в плазме после кратковременных упражнений, но не после длительных упражнений. Однако после обоих физических тестов уровень магния упал ниже значений до тренировки [29].

Результаты исследований на людях согласуются с данными на животных и показывают низкий уровень магния в группах населения, страдающих стрессом / депрессией. В исследовании, изучающем потенциальную пользу добавок магния у российских женщин, страдающих хроническим эмоциональным стрессом, Е. Акарачкова и соавт. обнаружили, что на исходном уровне большинство женщин страдали от таких симптомов, как раздражительность, усталость и нарушения сна, а у 60% наблюдался дефицит магния [30]. В других исследованиях субклинический хронический дефицит магния был обнаружен у 45% участников, подвергшихся стрессу [31, 32]. F.H. Nielsen et al. обнаружили, что из 96 взрослых американцев, жалующихся на нарушения сна, потенциальный источник стресса, 58% потребляли меньше магния, чем EAR, и имели более высокие уровни С-реактивного

белка (CRP), индикатора воспалительного стресса [31]. Наконец, было показано, что хронический стресс и дефицит магния могут влиять на предрасположенность человека к депрессивным расстройствам [33]. В группе австралийских пациентов, испытывающих депрессию и/или тревогу, анализ состояния их питания показал, что 22% участников не встречали EAR магния. Кроме того, потребление магния (выраженное в % EAR) отрицательно коррелировало со стрессом, депрессией и общими показателями по шкале депрессии, тревоги и стресса (DASS) [34].

За прошедшие годы все больше данных последовательно доказывало, что магний влияет на несколько ключевых физиологических этапов, участвующих в реакции на стрессовые раздражители. Магний напрямую усиливает взаимодействие между 5-НТ и его мембранным рецептором и способствует клеточной передаче серотонинергического сигнала. Кроме того, магний является кофактором триптофангидроксилазы, фермента, участвующего в синтезе 5-НТ. Также магний прямо и косвенно ингибирует глутамат, блокируя рецептор глутамата N-метил-D-аспартата (NMDA) и усиливая его обратный захват в синаптических везикулах посредством стимуляции натрий-калиевой АТФазы соответственно (рис. 1).

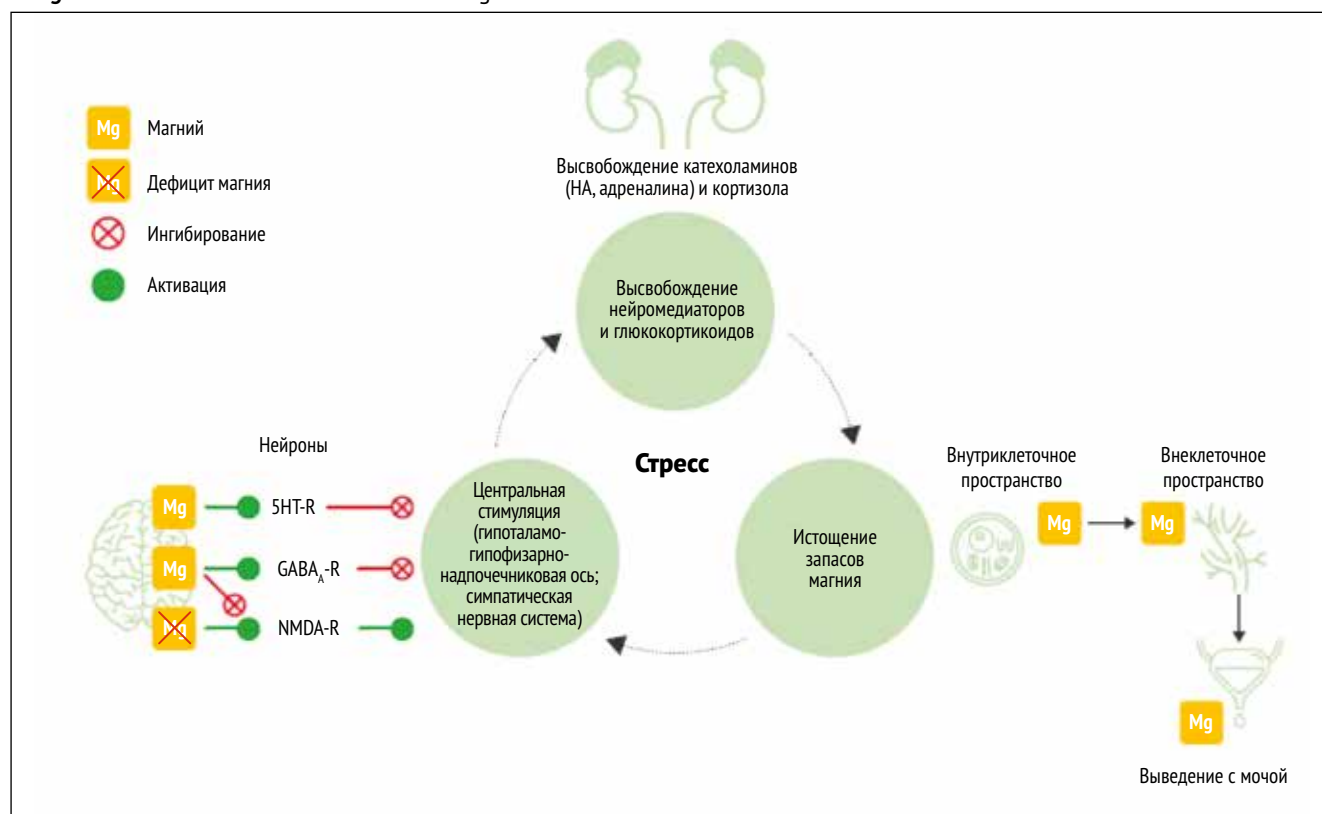
Магний является важным элементом, участвующим в реакциях, регулирующих реакцию организма на стресс на нескольких уровнях. В ответ на стрессовый стимул высвобождаются гормоны стресса, вызывающие повышение внеклеточного уровня магния. Как следствие, более высокие концентрации магния выводятся через почки. Когда стрессор сохраняется в течение долгого времени, этот механизм может способствовать истощению и дефициту катионов магния и запускать порочный круг стресса и магния.

В ответ на умеренный стресс происходит увеличение экспрессии нейротрофического фактора (BDNF), тогда как снижение было связано с высоким уровнем стресса. Исследования антидепрессивного действия магния показали положительное влияние этого минерала на экспрессию BDNF в мозге [35]. Обычно BDNF способствует выживанию и пластичности нейронов. Накопление свободных радикалов и других активных форм кислорода также является признаком аллостатической нагрузки, возникающей в результате дисбаланса между клеточной метаболической активностью и механизмами антиоксидантной защиты. Примечательно, что магний взаимодействует со всеми этими медиаторами стресса, выполняя ингибирующую функцию в регуляции и центральной нейротрансмиссии реакции на стресс [5].

Магний и беременность

Беременность представляет собой комплексный многоэтапный процесс, включающий имплантацию, децидуализацию и плацентацию и многочисленные адаптационные анатомо-физиологические и метаболические изменения в организме, ориентированные на рост и развитие плода и подготовку матери к родам и грудному вскармливанию [36, 37]. Поскольку эти процессы требуют больших затрат энергии для развития и роста плода, митохондрии играют ключевую роль в поддержании этих повышенных

● **Рисунок 1.** Порочный круг стресса и магния
 ● **Figure 1.** The vicious circle of stress and magnesium



Примечание. GABA_A-R – рецептор γ-аминомасляной кислоты-A; Mg – магний; NMDA-R – рецептор N-метил-D-аспартата; NA – норадреналин; СНС – симпатическая нервная система, SHT-R – рецептор 5-гидрокситриптамина.

метаболических потребностей [38]. Успешная имплантация требует эффективной децидуализации [39]. Эндометрий представляет собой микроокружение с низким содержанием кислорода (около 2%) и низким уровнем активных форм кислорода (АФК), необходимых для поддержания физиологической функции на стадии имплантации [40]. Децидуализация является событием ремоделирования, критическим для модуляции инвазии трофобласта и оптимальной плацентации. Он представляет собой трансформацию стромы эндометрия в децидуальный матрикс, который поддерживает имплантацию эмбриона и последующее формирование плаценты. Этот процесс характеризуется дифференцировкой стромальных клеток эндометрия в специализированные децидуальные клетки. Кроме того, децидуализация требует активации АФК-зависимого пути, который включает активацию митохондрий. Количество генов, связанных с митохондриальной активностью, заметно увеличивается в полиплоидных децидуальных клетках во время процесса децидуализации. Фармакологические стратегии и стратегии подавления генов, используемые для ингибирования митохондриальной активности, приводят к подавлению развития полиплоидии во время децидуализации стромальных клеток, что ставит под угрозу успешную имплантацию. АФК и ряд антиоксидантов активно участвуют в регуляции всех этих процессов [41]. Магний может участвовать в подавлении выработки свободных радикалов в различных тканях, включая мозг, а несколько лабораторных исследований показали, что животные

с дефицитом магния более подвержены риску окислительного стресса [42]. На протяжении всего периода беременности наблюдается повышение уровня липидов в сыворотке крови, продуктов перекисного окисления, что уравнивается увеличением активности антиоксидантных систем. Гипомагниемия связана с вялотекущим системным воспалением, повышенными уровнями провоспалительных молекул, митохондриальной дисфункцией, увеличением продукции АФК и гипертриглицеридемией, приводящей к увеличению количества легко окисляемых липопротеинов в кровообращении, – гипомагниемия связана со снижением антиоксидантной защиты [43]. Более того, гипомагниемия может иметь важные последствия на протяжении всей жизни, поскольку она представляет собой важный фактор в широком спектре теории фетального программирования заболеваний во взрослом возрасте [44]. Хотя нет убедительных доказательств, что Mg^{2+} является прямым функциональным компонентом системы антиоксидантной защиты, гипомагниемия связана со снижением антиоксидантной защиты. В связи с этим было высказано предположение, что, поскольку Mg^{2+} является важным фактором активности гамма-глутамилтранспептидазы, фермента, участвующего в синтезе глутатиона, следовательно, именно благодаря этому ферменту Mg^{2+} мог бы обладать умеренным антиоксидантным действием.

Уровни магния в сыворотке крови могут снижаться во время беременности по нескольким причинам. В течение первого триместра вследствие снижения аппетита

и наличия тошноты или рвоты происходит негативное влияние на общую суточную калорийность беременной женщины, что может привести к обезвоживанию организма, электролитному дисбалансу и/или кетонурии [45]. Как правило, эти состояния в первом триместре беременности решаются противорвотными препаратами без доказанных ассоциированных неблагоприятных лекарственных воздействий на организм плода или матери. В конце беременности вследствие нормальных изменений объема крови и расширения внутриклеточных и внеклеточных пространств может произойти общее снижение уровня магния в сыворотке крови вследствие разведения. В сочетании с неадекватным питанием и отсутствием хорошего физического и психического здоровья на этом заключительном этапе беременности может возникнуть гипомагниемия, оказывающая значительное влияние на мать и плод. Следовательно, беременность сама по себе является состоянием повышенной восприимчивости к окислительному стрессу, который уравнивается повышением активности антиоксидантных систем.

Восполнение дефицита

Хотя содержание магния в сыворотке не превышает 1% от его общего ресурса в организме, – концентрация магния в сыворотке колеблется от 1,8 до 2,2 мг/дл (0,75–0,95 ммоль/л, или 1,5–1,9 мг-экв/л), – определение магния в крови используется в клинической практике для исключения дефицита магния в организме [46, 47], особенно при клинической манифестации ряда неспецифических симптомов [6].

Дефицит магния может вызвать широкий спектр острых и хронических клинических проявлений, либо исключительно из-за недостатка магния, либо в сочетании с другими электролитными нарушениями, включая гипокальциемию и гипокалиемию [48]. Нервно-мышечные проявления хорошо изучены, но появляются новые доказательства того, что магний влияет на артериальное давление, в частности, низкий уровень магния приводит к системной гипертензии, хотя исследования неоднозначны [6]. Есть данные, показывающие, что гипомагниемия может способствовать атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеваниям и застойной сердечной недостаточности, которая часто встречается у пациентов

● **Таблица 1.** Степени гипомагниемии в соответствии с общепринятыми терминологическими критериями, используемыми обществами для описания нежелательных явлений

● **Table 1.** Grades of hypomagnesemia according to the common terminology criteria used by societies for adverse events

Степень	Сывороточный магний, мг/дл	Клинические проявления
1-я	1,2–1,7	Легкие симптомы или отсутствие симптомов, усталость
2-я	0,9–1,2	Мышечная слабость, фасцикуляции
3-я	0,7–0,9	Неврологический дефицит, мерцательная аритмия
4-я	<0,7	Психоз, судороги, тетания, нистагм, летальная аритмия

с онкологическими заболеваниями [49]. Также все больше признается вклад гипомагниемии в развитие эндокринопатий и нарушений минерального обмена. Гипомагниемия связана с нарушением гомеостаза глюкозы и может быть фактором риска развития диабета [49]. Легкая и умеренная гипомагниемия может нарушать минеральный обмен, увеличивая секрецию паратиреоидного гормона, который, в свою очередь, может ингибировать гетеротримерные рецепторы G-белков в почках и способствовать реабсорбции магния. Парадоксально, но тяжелая гипомагниемия может также вызывать гипопаратиреоз и вторичную гипокальциемию. Это связано с тем, что тяжелая гипомагниемия препятствует активации α -субъединиц упомянутых рецепторов, имитируя ее активацию. Хроническая гипомагниемия может вызвать деминерализацию костей и остеопороз. Хроническая гипомагниемия также может привести к гиперкальциемии, которая может способствовать нефролитиазу [6].

Гомеостаз магния регулируется активностью многочисленных переносчиков в почках и кишечнике, так что уровни магния в организме являются результатом баланса между его кишечной абсорбцией и почечной экскрецией [4].

Для коррекции гипомагниемии используется введение магния перорально или внутривенно, в зависимости от выраженности и особенностей клинической ситуации. Применение солей магния показано в кардиологической практике, например при аритмиях; также отмечено снижение рисков внезапной сердечной смерти у пациентов с инфарктом миокарда; в акушерской практике соли магния применяются для купирования судорог, в частности при преэклампсии и ее осложненном течении [50]. При этом стоит отметить, что для адекватного восполнения минералов и витаминов необходимо учитывать возраст беременной женщины.

Цель – провести анализ доступной литературы, посвященной изучению роли магния в гомеостазе, а также проанализировать возможности коррекции дефицита макроэлемента с позиций предотвращения клинических рисков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен обзор литературы за 2018–2023 гг. в базах PubMed (the National Library of Medicine), The Cochrane Library, а также в базах данных научного цитирования (Scopus, Web of Science). Дополнительно представлен опыт собственного применения препарата магния на базе научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России. В ретроспективное исследование включены пациенты репродуктивного возраста, обратившиеся с 2021 г. для прегравидарной подготовки. Критерии включения: наличие симптомов у женщин репродуктивного возраста с регулярным менструальным циклом, планирующих беременность; применение препарата, содержащего магния лактата дигидрат (470 мг) + пиридоксина гидрохлорид (5 мг), в течение 2 мес. без перерывов. Критерии

● **Таблица 2.** Рекомендуемые диетические нормы или адекватное потребление и допустимые верхние пределы для беременных. Адаптировано по данным рекомендаций диетологов (США)¹

● **Table 2.** Recommended dietary allowances or adequate intakes and acceptable upper limits for pregnant women. Adapted according to the Dietary Guidelines (USA)¹

Показатель	Женщины вне беременности и лактации	Беременность, возраст, лет			Максимальная доза
		14–18	19–30	31–50	
Макронутриенты					
Белок (в % от ккал)	10–30		10–35		
Белок, г	46	71			
Углеводы (в % ккал)	45–65				
Углеводы, г	130	175			
Волокно, г	25–28	25–34	28–36	25– 34	
Добавленные сахара (% от ккал)	<10%				
Общий жир (% от ккал)	20–35	25–35	20–35		
Насыщенные жиры (% от ккал)	< 10%				
18:3 линоленовая кислота, г	1,1	1,4			
Минералы					
Кальций, мг	1000	1300	1000	1300	2500
Железо, мг	18	27			45
Магний, мг	310–360	400	350	360	350
Фосфор, мг	700	1250	700		4000
Цинк, мг	8	12	11		40
Йод, мкг	150	220			1110
Селен, мкг	55	60			400
Витамины					
Витамин А, мкг	700	750	770		3000
Витамин Д, МЕ	600				4000
Витамин Е, мг	15				1000
Витамин К, мкг	90	75	90		–
Витамин С, мг	75	80	85		2000
Тиамин, мг	1,1	1,4			Нет данных
Рибофлавин, мг	1,1	1,4			Нет данных
Ниацин, мг	14	18			35
Витамин В6, мг	1,3	1,9			100
Витамин В12, мкг	2,4	2,6			Нет данных
Холин, мг	425	450			3500
Фолат, мкг	400	600			1000

исключения: первичное или вторичное бесплодие, применение антидепрессантов, седативных препаратов, алкоголя, табакокурение, ожирение, возраст младше 18 лет и старше 45 лет, прием медикаментов (антигипертензивная терапия по поводу гипертонической

болезни, терапия по поводу мигрени, депрессии и пр.) по поводу установленной соматической патологии, низкая комплаентность (прерывистый режим применения препарата или применение в течение более короткого, чем 2 месяца, периода).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью

¹ Dietary Guidelines for Americans, 2020–2025, 9th ed. Available at: <https://journal.tinkoff.ru/media/vzroslym-mozhno-do-400-mg-koфеina.pdf>.

критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение 2 групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение 2 групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено наблюдение за 55 женщинами репродуктивного возраста, обратившимися на прием для планирования беременности. Всем пациентам был назначен препарат, содержащий магния лактата дигидрат (470 мг) + пиридоксина гидрохлорид (5 мг): 30 женщин отметили высокую комплаентность в применении препарата в течение 2 мес., 25 пациентов, которые не следовали рекомендациям и воздержались от применения препарата, составили группу контроля. Перед началом применения препарата пациентки исследуемой группы были поставлены в известность о необходимости исключить совместное применение Магне В6® с леводопой, с препаратами, содержащими фосфаты, соли кальция или ионы железа, тетрациклинами (для приема внутрь), с хинолонами и осведомлены о необходимости обратиться на прием при возникновении необходимости в применении препаратов перечисленных групп или при возникновении новых симптомов. У всех женщин был подробно собран анамнез, были даны рекомендации по обращению на консультативный прием при подозрении или подтверждении беременности.

Пациентки исследуемой и контрольной групп были сопоставимы по возрасту ($p = 0,638$, *используемый метод: t-критерий Стьюдента*), $M \pm SD$: 32 ± 4 и 31 ± 4 года соответственно. Пациентки обеих групп с одинаковой частотой предъявляли жалобы на усталость ($p = 1,0$, *используемый метод: точный критерий Фишера*), эмоциональную лабильность, оказывающую негативное влияние на качество жизни (вспыльчивость, раздражительность, апатия, плаксивость; $p = 1,0$, *используемый метод: точный критерий Фишера*), ухудшение качества сна ($p = 0,741$, *используемый метод: точный критерий Фишера*), фасцикуляции или судороги в нижних конечностях ($p = 1,0$, *используемый метод: точный критерий*

Фишера), наличие выраженного стрессового фактора на момент обращения (в силу субъективности интерпретации показатель не участвовал в расчетах).

Через 6 мес. от момента назначения препарата нами был проведен ретроспективный сравнительный анализ эффективности купирования симптомов в группах по данным опроса, проведенного через 6 мес. после дня визита в клинику.

Показано, что при оценке эффективности применения препарата у пациентов, предъявлявших жалобы на неконтролируемую раздражительность или излишнюю эмоциональность, в исследуемой группе через 6 мес. регресс симптомов отмечен у 95,8% (23/24), а в контрольной лишь у 15% (3/20); установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$, *используемый метод: точный критерий Фишера*, рис. 2).

В исследуемой группе также отмечено значимое преимущество в частоте улучшения качества сна: 92,3% (24/26) по сравнению с 19% (4/21) в группе контроля ($p < 0,001$, *используемый метод: Хи-квадрат Пирсона*, рис. 3).

Также было показано, что в группе пациентов, получавших препарат, содержащий магния лактата дигидрат (470 мг) + пиридоксина гидрохлорид (5 мг), беременность наступила в статистически значимо более ранние сроки от момента начала регулярных попыток зачатия (рис. 4): 4 (Q_1 – Q_3 : 3–8) мес. по сравнению с 8 (Q_1 – Q_3 : 7–9) мес. ($p < 0,001$, *используемый метод: U-критерий Манна – Уитни*).

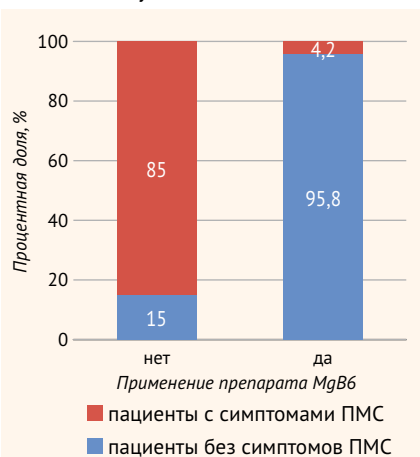
ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя магний часто называют «забытым ионом», он является вторым по распространенности внутриклеточным катионом (после калия), действует как кофактор в сотнях ферментативных реакций и выполняет структурные функции как для белков, так и для нуклеиновых кислот [6]. За последние десятилетия появилось все больше данных, как показано в настоящем описательном обзоре, которые исследовали и подтвердили связь между дефицитом магния и повышенной восприимчивостью к стрессовым факторам, утомляемостью, нарушением нервно-мышечной проводимости, возникновением аритмий, осложнений беременности, а также предположили, что стресс сам по себе может привести к истощению магния.

Стресс также становится все более растущим состоянием во всем мире, и его последствия могут негативно повлиять на состояние здоровья. В целом результаты исследований указывают на двунаправленную связь между уровнем магния и стрессом: дефицит магния может вызывать симптомы и повышать восприимчивость к стрессу, а острый и хронический стресс может спровоцировать дефицит магния. Было доказано, что люди с умственным и физическим стрессом могут получить пользу от ежедневного приема магния [30]. У студентов мужского пола, испытывающих распространенные стрессовые факторы, такие как лишение сна, недоедание и недостаток физической активности, и получающих

● **Рисунок 2.** Анализ эффективности применения препарата в регрессе неконтролируемой раздражительности или излишней сентиментальности

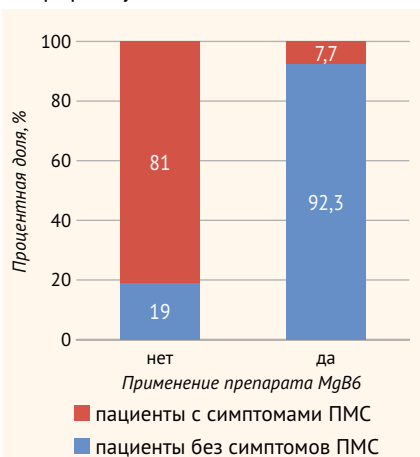
● **Figure 2.** Evaluation of the effectiveness of the drug in the regression of uncontrolled irritability or excessive sentimentality



Примечание. Бокс-плот «нет» – группа контроля (не применяли препарат), бокс-плот «да» – исследуемая группа, применяли препарат в течение 2 мес.

● **Рисунок 3.** Анализ эффективности применения препарата в улучшении качества сна

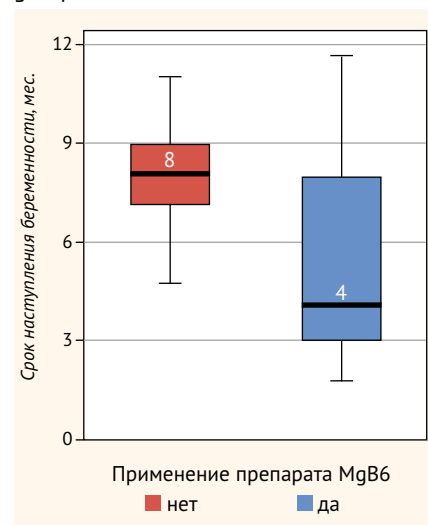
● **Figure 3.** Evaluation of the effectiveness of the drug in terms of improving sleep quality



Примечание. Бокс-плот «нет» – группа контроля (не применяли препарат), бокс-плот «да» – исследуемая группа, применяли препарат в течение 2 мес.

● **Рисунок 4.** Анализ различий сроков наступления беременности в исследуемой (синий бокс-плот) и контрольной (красный бокс-плот) группах

● **Figure 4.** Analysis of differences in pregnancy occurrence time in the study (blue box plot) and control (red box plot) groups



магний по 250 мг/день в течение 4 нед., наблюдалось не только увеличение содержания магния в эритроцитах, но и снижение уровня кортизола в сыворотке [51]. Прием магния в дозе 400 мг/день был связан с явным улучшением вариабельности сердечного ритма, измеряемой как показатель реакции парасимпатической и вагусной систем на стресс, у испытуемых, которых просили выполнять умеренную тренировку мышечной выносливости 1 раз в нед. [52]. Ежедневный прием 300 мг (в сочетании с витамином B6 или без него, 30 мг) давал положительные результаты в снижении стресса [53], особенно у субъектов, сообщавших о тяжелом уровне стресса на исходном уровне, со снижением показателей по шкале депрессии, тревоги и стресса до 45% от базового уровня. Интересно отметить, что в нескольких исследованиях, изучавших потенциальную пользу добавок магния в группах населения с симптомами стресса, сообщалось о субклиническом хроническом дефиците магния или низком уровне магния на исходном уровне у большинства участников [30, 54]. Тем не менее, несмотря на несколько исследований, сообщающих о связи между дефицитом магния и стрессом, влияние добавок магния на стресс менее документировано, чем его влияние на депрессию и тревожные расстройства [55]; поэтому все еще необходимы дальнейшие исследования симптомов стресса. Возможным ограничивающим фактором для проведения таких исследований может быть сложность создания оптимальных экспериментальных условий для изучения влияния стресса; однако эту проблему можно преодолеть в будущих анализах, сосредоточив внимание на четко определенных состояниях (например, психологическом стрессе) и используя надежные и проверенные инструменты для оценки стресса (такие как баллы DASS).

Экзогенное восполнение магния клинически обосновано при изолированном или связанном с другими состояниями установленном дефиците, сопровождающемся такими симптомами, как повышенная раздражительность, нарушения сна, гастроинтестинальные спазмы, ощущения учащенного сердцебиения, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, а также при более интенсивной потребности при стрессовых ситуациях (негативные происшествия, интенсивная эмоциональная и физическая нагрузка, депривация сна), при нефротической потере магния, в частности, при использовании препаратов с диуретическим действием (например, фуросемид), а также в процессе применения препаратов, рутинно используемых в клинической практике, например в процессе платино-содержащей химиотерапии (в первую очередь цисплатин, в меньшей степени оксалиплатин, карбоплатин), лечения такими препаратами, как аминогликозиды (гентамицин), амфотерицин В, ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы HER-2 (например, трастузумаб), ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус), ингибиторы протонной помпы (преимущественно у пожилых и получающих терапию в течение длительного времени; омепразол, эзомепразол, пантопризол, рабепразол) и пр. [5, 6].

Коррекция дефицита макроэлемента возможна пероральным применением, а также парентеральными инфузиями, – выбор пути введения и дозы обоснован выраженностью дефицита, наличием мальабсорбции, неотложностью в необходимости купирования клинических проявлений (судорожный синдром, аритмия и пр.). Недавний метаанализ [56] показал, что пероральный прием магния без указания типа сопутствующего аниона может снизить риск преэклампсии. Роль пероральных

добавок магния может быть наиболее заметной у беременных женщин из группы высокого риска. Таким образом, это исследование предполагает, что пероральный прием магния может быть профилактической стратегией преэклампсии у беременных женщин из группы высокого риска. Единственным препаратом для клинического применения для лечения гипомagneмии, существующим в парентеральной форме, является раствор сульфата магния ($MgSO_4$). Эта соль особенно полезна во время беременности, поскольку она может подавить преждевременные роды, предотвратить или отсрочить преждевременные роды на несколько дней, а также улучшить показатели материнской заболеваемости и смертности у беременных женщин с преэклампсией, в том числе ее тяжелыми проявлениями. Он также помогает защитить мозг плода до начала преждевременных родов, снижая риск развития гипоксически-ишемической энцефалопатии. Существует несколько солей Mg^{2+} , отличных от $MgSO_4$, таких как оксид магния, гидроксид магния, цитрат магния, аспартат магния, глюконат магния, лактат магния, стеарат магния, пидолат магния, пируват магния, глицинат магния и хлорид магния [3]. Каждая соль имеет различную растворимость и биодоступность. От одной трети до половины принятого магния медленно всасывается в кишечнике. В целом известно, что растворимые соли магния легче всасываются на уровне кишечника, чем менее растворимые соли. В группе растворимых солей магния показано, что соли аспартата, хлорида, цитрата и лактата практически полностью всасываются на уровне кишечника и обладают более высокой биодоступностью, чем оксид магния и $MgSO_4$ [57].

Как было сказано нами выше, 95,8% пациентов, принимавших препарат магния, отметили регресс проявлений эмоциональной лабильности (неконтролируемая раздражительность или излишняя сентиментальность), которая беспокоила их на момент обращения к врачу для прегравидарной подготовки. Этот показатель является высоко благоприятным, особенно с учетом того, что в исследуемой группе у части пациентов при контроле через 6 мес. уже была подтверждена беременность, которая гипотетически могла снизить данный процент в связи с более высокой вероятностью возобновления симптомов на фоне прогрессирующей гестации, чего, однако, отмечено нами не было. Аналогичные данные были получены при анализе частоты улучшения качества сна (92,3% в исследуемой группе по сравнению с 19% в группе контроля). Также была отмечена тенденция к купированию проявлений судорожного синдрома (фасцикуляции, спазм икроножных мышц): шансы к купированию в исследуемой группе были выше в 15 раз, по сравнению с группой контроля, однако, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,663–339,548), – возможно, нами не было получено значимых различий в группах при сравнении частоты регресса жалобы пациенток ($p = 0,190$, *используемый метод: точный критерий Фишера*) в связи с исходно малой выборкой пациентов с данной жалобой

(6 человек в исследуемой группе, 4 человека в группе контроля).

Тяжелый дефицит магния встречается редко, но хронический латентный дефицит распространен среди населения в целом и еще чаще среди тех, кто страдает от стресса или ряда хронических заболеваний [8]. Примечательно, что потребление магния отрицательно коррелирует с субъективным стрессом в некоторых группах населения [34], а добавки магния показали пользу у испытывающих стресс, но в остальном здоровых людей [53]. Кроме того, прием магния безопасен и имеет ограниченные побочные эффекты, отмеченные лишь в исключительных случаях хронического чрезмерного потребления². Потенциальные преимущества терапии $MgSO_4$ должны перевешивать возможные риски из-за более сложных побочных эффектов. Поэтому было протестировано несколько солей Mg^{2+} , отличных от $MgSO_4$, для замены $MgSO_4$. Среди них глюконат магния был предложен в качестве заменителя $MgSO_4$ для лечения случаев преэклампсии с тяжелыми проявлениями, в основном из-за его важной активности по улавливанию свободных радикалов [58]. Действительно, никакая другая соль магния существенно не ингибирует образование •ОН в реакционной системе Фентона. Однако следует помнить, применение $MgSO_4$ также может быть сопряжено с риском интоксикации (олигурия, нарушение сознания и подавление рефлексов). Несмотря на несколько важных экспериментальных данных об антиоксидантных свойствах солей магния, показанных в предыдущих разделах, механизм действия этих солей на молекулярном уровне остается загадкой. Для будущих исследований было бы важно провести дальнейшее молекулярное моделирование антиоксидантного эффекта других солей магния (например, лактата или глюконата магния [58]) с использованием более реалистичных моделей клеточных мембран, которые учитывают другие элементы этих мембран, такие как холестерин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами было показано, что экзогенное восполнение магния при условии регулярного применения магниев-содержащего препарата, сопровождается благоприятными клиническими эффектами в виде купирования симптомов эмоциональной лабильности (неконтролируемая раздражительность или излишняя сентиментальность), в улучшении качества сна и тенденции к регрессу проявлений судорожного синдрома. Достигнутые результаты представляются важными с позиции снижения рисков клинического прогрессирования соматических проявлений, а также снижения рисков потенциальных гестационных осложнений и улучшения качества жизни у женщин детородного возраста, активно планирующих реализацию репродуктивной функции. 

Поступила / Received 21.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 18.11.2023

Принята в печать / Accepted 18.11.2023

² Magnesium. Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/#en1>.

Список литературы / References

- Terry J. The other electrolytes: magnesium, calcium, and phosphorus. *J Intraven Nurs*. 1991;14(3):167–176. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2033479/>.
- Jahnen-Dechent W, Kettler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J*. 2012;5(1):i3–i14. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfr163>.
- Romani AM. Magnesium in health and disease. *Met Ions Life Sci*. 2013;13(1):49–79. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_3.
- Mathew AA, Panonnummal R. Magnesium: the master cation as a drug possibilities and evidences. *Biometals*. 2021;34(5):955–986. <https://doi.org/10.1007/s10534-021-00328-7>.
- Pickering G, Mazur A, Troussellard M, Bienkowski P, Yaltsewa N, Amessou M et al. Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited. *Nutrients*. 2020;12(12):3672. <https://doi.org/10.3390/nu12123672>.
- Workeneh BT, Uppal NN, Jhaveri KD, Rondon-Berrios H. Hypomagnesemia in the Cancer Patient. *Kidney360*. 2020;2(1):154–166. <https://doi.org/10.34067/KID.0005622020>.
- Tutelian VA. Norms of physiological requirements in energy and nutrients in various groups of population in Russian Federation. *Vopr Pitan*. 2009;78(1):4–15. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19348278/>.
- DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: A principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018;5(1):e000668. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000668>.
- Caspi R, Billington R, Keseler IM, Kothari A, Krummenacker M, Midford PE, Ong WK, Paley S, Subhraveti P, Karp PD. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes – a 2019 update. *Nucleic Acids Res*. 2020;48(D1):D445–D453. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz862>.
- Al Alawi AM, Al Badi A, Al Huraizi A, Falhammar H. Magnesium: the recent research and developments. *Adv Food Nutr Res*. 2021;96:193–218. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2021.01.001>.
- Bairoch A. The ENZYME database in 2000. *Nucleic Acids Res*. 2000;28(1):304–305. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.304>.
- Apell HJ, Hitzler T, Schreiber G. Modulation of the Na,K-ATPase by Magnesium Ions. *Biochemistry*. 2017;56(7):1005–1016. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.6b01243>.
- Marin R, Abad C, Rojas D, Chiarello DI, Rangel H, Teppa-Garran A et al. Magnesium salts in pregnancy. *J Trace Elements Minerals*. 2023;4. <https://doi.org/10.1016/j.jtemin.2023.100071>.
- Rude RK, Gruber HE, Wei LY, Frausto A, Mills BG. Magnesium deficiency: effect on bone and mineral metabolism in the mouse. *Calcif Tissue Int*. 2003;72(1):32–41. <https://doi.org/10.1007/s00223-001-1091-1>.
- Rude RK, Singer FR, Gruber HE. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency. *J Am Coll Nutr*. 2009;28(2):131–141. <https://doi.org/10.1080/07315724.2009.10719764>.
- Harvey AJ. Mitochondria in early development: linking the microenvironment, metabolism and the epigenome. *Reproduction*. 2019;157(5):R159–R179. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0431>.
- Liu M, Jeong EM, Liu H, Xie A, So EY, Shi G et al. Magnesium supplementation improves diabetic mitochondrial and cardiac diastolic function. *JCI Insight*. 2019;4(1):e123182. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123182>.
- Watanabe M, Nakamura K, Kato M, Okada T, Iesaki T. Chronic magnesium deficiency causes reversible mitochondrial permeability transition pore opening and impairs hypoxia tolerance in the rat heart. *J Pharmacol Sci*. 2022;148(2):238–247. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2021.12.002>.
- Selye H. Stress and the general adaptation syndrome. *Br Med J*. 1950;1(4667):1383–1392. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4667.1383>.
- Clark MS, Bond MJ, Hecker JR. Environmental stress, psychological stress and allostatic load. *Psychol Health Med*. 2007;12(1):18–30. <https://doi.org/10.1080/13548500500429338>.
- Cuciureanu M, Vink R. Magnesium and stress. In: Vink R, Nechifor M (ed.). *Magnesium in the Central Nervous System*. Adelaide, Australia: University of Adelaide Press; 2011. Available at: <https://www.adelaide.edu.au/press/ua/media/251/uap-magnesium-ebook.pdf>.
- Whyte KF, Addis GJ, Whitesmith R, Reid JL. Adrenergic control of plasma magnesium in man. *Clin Sci (Lond)*. 1987;72(1):135–138. <https://doi.org/10.1042/cs0720135>.
- Cernak I, Savic V, Kotur J, Prokic V, Kuljic B, Grbovic D, Veljovic M. Alterations in magnesium and oxidative status during chronic emotional stress. *Magnes Res*. 2000;13(1):29–36. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10761188/>.
- Tanabe K, Osada N, Suzuki N, Nakayama M, Yokoyama Y, Yamamoto A et al. Erythrocyte magnesium and prostaglandin dynamics in chronic sleep deprivation. *Clin Cardiol*. 1997;20(3):265–268. <https://doi.org/10.1002/clc.4960200315>.
- Grases G, Pérez-Castelló JA, Sanchis P, Casero A, Perelló J, Isern B et al. Anxiety and stress among science students. Study of calcium and magnesium alterations. *Magnes Res*. 2006;19(2):102–106. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16955721/>.
- Takase B, Akima T, Uehata A, Ohsuzu F, Kurita A. Effect of chronic stress and sleep deprivation on both flow-mediated dilation in the brachial artery and the intracellular magnesium level in humans. *Clin Cardiol*. 2004;27(4):223–227. <https://doi.org/10.1002/clc.4960270411>.
- 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;51(1):56–61. <https://doi.org/10.1093/occmed/51.1.56>.
- Ising H, Dienel D, Günther T, Markert B. Health effects of traffic noise. *Int Arch Occup Environ Health*. 1980;47(2):179–190. <https://doi.org/10.1007/BF00716376>.
- Joborn H, Akerström G, Ljunghall S. Effects of exogenous catecholamines and exercise on plasma magnesium concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985;23(3):219–226. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1985.tb00217.x>.
- Акарачкова ЕС, Шавловская ОА. Роль дефицита магния в формировании клинических проявлений стресса у женщин. *Проблемы женского здоровья*. 2013;3(8):52–59. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rdremb>.
- Akarachkova ES, Shavlovskaya OA. The role of magnesium deficiency in the formation of clinical manifestation of stress in women. *Problems of Women Health*. 2013;3(8):52–59. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rdremb>.
- Nielsen FH, Johnson LK, Zeng H. Magnesium supplementation improves indicators of low magnesium status and inflammatory stress in adults older than 51 years with poor quality sleep. *Magnes Res*. 2010;23(4):158–168. <https://doi.org/10.1684/mrh.2010.0220>.
- Sales CH, Nascimento AD, Queiroz Medeiros AC, Costa Lima K, Pedrosa LFC, Colli C. There is chronic latent magnesium deficiency in apparently healthy university students. *Nutr Hosp*. 2014;30(1):200–204. <https://doi.org/10.3305/nh.2014.30.1.7510>.
- Eby GA, Eby KL. Magnesium for treatment-resistant depression: A review and hypothesis. *Med Hypotheses*. 2010;74(4):649–660. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.10.051>.
- Forsyth AK, Williams PG, Deane FP. Nutrition status of primary care patients with depression and anxiety. *Aust J Prim Health*. 2012;18(2):172–176. <https://doi.org/10.1071/PY11025>.
- Pochwat B, Sowa-Kucma M, Kotarska K, Misztak P, Nowak G, Szewczyk B. Antidepressant-like activity of magnesium in the olfactory bulbectomy model is associated with the AMPA/BDNF pathway. *Psychopharmacology*. 2015;232(2):355–367. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3671-6>.
- Parrettini S, Caroli A, Torlone E. Nutrition and Metabolic Adaptations in Physiological and Complicated Pregnancy: focus on Obesity and Gestational Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:611929. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.611929>.
- Ochoa-Bernal MA, Fazleabas AT. Physiologic events of embryo implantation and decidualization in human and non-human primates. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):1973. <https://doi.org/10.3390/ijms21061973>.
- Sanchez-Aranguren L, Nadeem S. Bioenergetics adaptations and redox homeostasis in pregnancy and related disorders. *Mol Cell Biochem*. 2021;476(11):4003–4018. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04215-0>.
- Rytönen KT, Heinosalo T, Mahmoudian M, Ma X, Perheentupa A, Elo LL et al. Transcriptomic responses to hypoxia in endometrial and decidual stromal cells. *Reproduction*. 2020;160(1):39–51. <https://doi.org/10.1530/REP-19-0615>.
- Cindrova-Davies T, van Patot MT, Gardner L, Jauniaux E, Burton GJ, Charnock-Jones DS. Energy status and HIF signalling in chorionic villi show no evidence of hypoxic stress during human early placental development. *Mol Hum Reprod*. 2015;21(3):296–308. <https://doi.org/10.1093/molehr/gau105>.
- Lu J, Wang Z, Cao J, Chen Y, Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):80. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0391-5>.
- Pilchova I, Klacanova K, Tatarikova Z, Kaplan P, Racay P. The Involvement of Mg(2+) in Regulation of Cellular and Mitochondrial Functions. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:6797460. <https://doi.org/10.1155/2017/6797460>.
- Zheltova AA, Kharitonova MV, Iezhitsa IN, Spasov AA. Magnesium deficiency and oxidative stress: an update. *Biomedicine (Taipei)*. 2016;6(4):20. <https://doi.org/10.7603/s40681-016-0020-6>.
- Fanni D, Gerosa C, Nurchi VM, Manchia M, Saba L, Coghe F et al. The role of magnesium in pregnancy and in fetal programming of adult diseases. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(10):3647–3657. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02513-0>.
- Bottomley C, Bourne T. Management strategies for hyperemesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(4):549–564. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2008.12.012>.
- Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res*. 2010;23(4):S194–S198. <https://doi.org/10.1684/mrh.2010.0213>.
- Witkowski M, Hubert J, Mazur A. Methods of assessment of magnesium status in humans: a systematic review. *Magnes Res*. 2011;24(4):163–180. <https://doi.org/10.1684/mrh.2011.0292>.
- Pham P-CT, Pham P-AT, Pham SV, Pham P-MT, Pham P-TT. Hypomagnesemia: a clinical perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:219–230. <https://doi.org/10.2147/INRD.S42054>.
- Kostov K, Halacheva L. Role of magnesium deficiency in promoting atherosclerosis, endothelial dysfunction, and arterial stiffening as risk factors for hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1724. <https://doi.org/10.3390/ijms19061724>.

50. Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, Prata C. Magnesium: biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients*. 2021;13(4):1136. <https://doi.org/10.3390/nu13041136>.
51. Zogović D, Pešić V, Dmitrasinović G, Dajak M, Plečas B, Batinić B et al. Pituitary-gonadal, pituitary-adrenocortical hormonal and IL-6 levels following long-term magnesium supplementation in male students. *J Med Biochem*. 2014;33(3):291–298. <https://doi.org/10.2478/jomb-2014-0016>.
52. Wienecke E, Nolden C. Long-term HRV analysis shows stress reduction by magnesium intake. *MMW Fortschr Med*. 2016;158(6):12–16. <https://doi.org/10.1007/s15006-016-9054-7>.
53. Pouteau E, Kabir-Ahmadi M, Noah L, Mazur A, Dye L, Hellhammer J et al. Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesemia: A randomized, single-blind clinical trial. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208454. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208454>.
54. Hermes Sales C, Azevedo Nascimento D, Queiroz Medeiros AC, Costa Lima K, Campos Pedrosa LF, Colli C. There is chronic latent magnesium deficiency in apparently healthy university students. *Nutr Hosp*. 2014;30(1):200–204. <https://doi.org/10.3305/nh.2014.30.1.7510>.
55. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress-A Systematic Review. *Nutrients*. 2017;9(5):429. <https://doi.org/10.3390/nu9050429>.
56. Yuan J, Yu Y, Zhu T, Lin X, Jing X, Zhang J. Oral Magnesium Supplementation for the Prevention of Preeclampsia: a Meta-analysis or Randomized Controlled Trials. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(8):3572–3581. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02976-9>.
57. Cosaro E, Bonafini S, Montagnana M, Danese E, Trettene MS, Minuz P et al. Effects of magnesium supplements on blood pressure, endothelial function and metabolic parameters in healthy young men with a family history of metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(11):1213–1220. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.05.010>.
58. Rangel H, Abad C, Chiarello DI, Rojas D, Proverbio F, Marín R. Can magnesium gluconate be used as an alternative therapy for preeclampsia? *Physiol Mini Rev*. 2022;15(4):39–46. Available at: https://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/140990/Documento_completo.pdf?sequence=1.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова, М.А. Кепша

Написание текста – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова, М.А. Кепша

Сбор и обработка материала – Е.А. Межевитинова, П.Р. Абакарова, М.А. Кепша

Обзор литературы – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова, М.А. Кепша

Перевод на английский язык – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова, М.А. Кепша

Статистическая обработка – М.В. Юрова

Редактирование – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова, М.А. Кепша

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова, М.А. Кепша

Contribution of authors:

Study concept and design – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova, Maria A. Kepscha

Text development – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova, Maria A. Kepscha

Collection and processing of material – Elena A. Mezhevitinova, Patimat R. Abakarova, Maria A. Kepscha

Literature review – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova, Maria A. Kepscha

Translation into English – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova, Maria A. Kepscha

Material analysis – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova, Maria A. Kepscha

Statistical processing – Mariia V. Iurova

Editing – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova, Maria A. Kepscha

Approval of the final version of the article – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova, Maria A. Kepscha

Информация об авторах:

Межевитинова Елена Анатольевна, д.м.н., врач акушер-гинеколог, ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e_mezhevitinova@oparina4.ru

Юрова Мария Владимировна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; m_yurova@oparina4.ru

Абакарова Патимат Рапиевна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; p_abakarova@oparina4.ru

Кепша Мария Александровна, аспирант научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; infino-creative@mail.ru

Information about the authors:

Elena A. Mezhevitinova, Dr. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Leading Researcher of the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e_mezhevitinova@oparina4.ru

Mariia V. Iurova, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Researcher of the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; m_yurova@oparina4.ru

Patimat R. Abakarova, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Senior Researcher of the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; p_abakarova@oparina4.ru

Maria A. Kepscha, Postgraduate Student, of the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; infino-creative@mail.ru