РОЛЬ МАГНІЮ І ДЕЯКИХ ВІТАМІНІВ у профілактиці прееклампсії

КИРИЛЬЧУК М.Є., д.м.н., головний науковий співробітник
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна

Резюме. *У статті розглянуто зв'язок дефіциту магнію, піридоксину, тіаміну й вітаміну Е з ризиком розвитку прееклампсії у вагітних жінок. Наведено сучасні можливості мікронутрієнтної профілактики виникнення й прогресування гіпертензивних порушень у вагітних.*
Ключові слова: *вагітність; прееклампсія; магній; вітаміни*

Вступ

Прееклампсія (ПЕ) — одне з найтяжчих ускладнень вагітності, а на тлі підвищення артеріального тиску її частота досягає 25,9 % [1, 2]. Проблема ПЕ актуальна для всього світу, адже ПЕ є однією з провідних причин перинатальних і материнських втрат [3]. Часто під час вагітності належною мірою не оцінюється ризик розвитку прееклампсії [4]. Фактори ризику її розвитку добре відомі й не викликають сумнівів: вік < 18 або > 40 років, перша вагітність, багатоплідна вагітність, виникнення ПЕ при попередніх вагітностях або наявність її в сімейному анамнезі, куріння, ожиріння при індексі маси тіла > 35 кг/м^2 або окружності талії понад 88 см у першому триместрі, цукровий діабет 1-го і 2-го типу та інші асоційовані з артеріальною гіпертензією стани [5]. Клінічна практика й результати наукових досліджень свідчать про багатофакторну природу ПЕ. Найчастіше в розвитку даної патології беруть участь відразу кілька етіологічних факторів, один з яких може бути провідним [5, 6].

Усі існуючі на даний час методи лікування ПЕ спрямовані на профілактику її прогресування з метою запобігання розвитку тяжких форм у вагітних групи високого ризику [3, 6]. А з урахуванням неухильно прогресуючого характеру перебігу ПЕ єдиним патогенетичним методом лікування є розродження. Наказ МОЗ України «Гіпертензивні розлади під час вагітності» в групі високого ризику розвитку ПЕ дає застосування аспірину в низьких дозах 60–100 мг/добу з 20 тижнів вагітності [7]. Хоч на сьогодні відомо, що призначення аспірину з 12 і не пізніше від 16 тижнів у дозі 75–150 мг покращує глибину плацентації і кровообіг у спіральних артеріях. Додатково рекомендується використовувати препарати кальцію (у дозі не менше за 2 г/добу) в безперервному режимі. Слід зазначити, що цей наказ тривалий час не оновлювався, хоч групою авторів були підготовлені нові рекомендації з ведення вагітних із гіпертензивними розладами. Однак A. Alzate та співавт. (2015) не встановили профілактичного впливу препаратів кальцію на розвиток ПЕ [8]. L.M. De-Regil і співавт. (2016) вказують на зменшення частоти розвитку ПЕ при використанні препаратів кальцію в поєднанні з вітаміном D або застосуванні лише вітаміну D [9]. Отже, на сьогодні пошук ефективних методів профілактики розвитку ПЕ залишається актуальною проблемою сучасного акушерства.

Ведення вагітності й пологів у пацієнток із ПЕ заслуговує на особливу увагу у зв'язку з високою частотою перинатальних ускладнень. Патологічні зміни, які мають місце при прееклампсії і фетоплацентарній недостатності, сприяють зменшенню матково-плацентарного й фетоплацентарного кровотоку, зниженню артеріального кровопостачання плаценти й плода, обмеженню газообміну й метаболізму в фетоплацентарному комплексі, порушенню процесів дозрівання плаценти [3, 10, 11]. Усі ці порушення морфофункціонального стану плаценти знижують компенсаторно-пристосувальні можливості в фетоплацентарній системі, сповільнюють ріст і розвиток плода, обумовлюючи ускладнений перебіг вагітності й пологів (загроза передчасних пологів, ПЕ, аномалії пологової діяльності, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти тощо).

Етіологія і патогенез прееклампсії в даний час до кінця не вивчені. Як найбільш актуальна теорія розвитку прееклампсії прийнята теорія ендотеліальної дисфункції. Складність патогенетичних механізмів розвитку прееклампсії, а також труднощі медикаментозної корекції порушень у системі «мати — плацента — плід» обумовлюють актуальність і клінічну значимість розробки профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти й тяжкості даного ускладнення вагітності [3]. Останнім часом особливе місце в складному ланцюзі взаємовідносин біохімічних і патофізіологічних реакцій при ПЕ надається магнію [12–14].

Прееклампсія і роль іонів магнію

Найбільш залежними від магнію є тканини, що мають максимальну щільність мітохондрій: плацента, матка, мозок, міокард, дещо менше — м'язова тканина. Унаслідок нестачі магнію в матері можуть виникати тетанія (судоми скелетних м'язів, частіше ніг) і спазмофілії, раннє старіння плаценти з утворенням петрифікатів, обмінні порушення (гестаційний цукровий діабет, гіперінсулінемія, порушення обміну оксалатів) і гестаційні ускладнення (плацентарна недостатність, викидні й передчасні пологи, гіперальдостеронізм і гіпертензія, ПЕ та еклампсія) [15]. Магній служить природним антистресовим фактором, гальмує розвиток процесів збудження в центральній нервовій системі, знижує чутливість організму до зовнішніх впливів за рахунок зменшення вивільнення адренокортикотропного гормону й вироблення кортизолу й адреналіну за рахунок пригнічення стимуляції гіпокампом. Кальцій і

глутамат — речовини, що збуджують нейрони, але в надлишку вони токсичні. Вони активують рецептор NMDA (іонотропний рецептор глутамату, селективно зв'язує N-метил-D-аспартат). У довгостроковій перспективі це пошкоджує нейрони й у кінцевому підсумку призводить до загибелі клітин. Магній же захищає NMDA від дії токсинів. Крім того, магній запобігає потраплянню гормонів стресу в мозок через гематоенцефалічний бар'єр і забезпечує активацію нейропротектора гліцину.

Серед тканин людського організму плацента характеризується одним з найвищих рівнів вмісту Mg. Це обумовлено високою концентрацією мітохондрій у плаценті, що є центром енергетичного метаболізму, важливого як для плода, так і для материнського організму [16]. 70 % білків, що синтезуються в плаценті, магнієвмісні. Основна кількість Mg у клітинах і мітохондріях зв'язана в стабільні комплекси з молекулами аденозинтрифосфату (АТФ). Постійний гармонійний ріст плацентарної тканини з виділенням безлічі білків є результатом тонкого балансування між клітинною проліферацією і апоптозом. Порушення балансу між цими двома процесами призводить до виникнення патології плаценти і дефектів розвитку ембріона. При дефіциті Mg відбувається інактивація цих білків і інгібування фізіологічно нормального апоптозу. У літературі є роботи, у яких показано, що дефіцит Mg пов'язаний з підвищенням рівня каспаз, однієї з головних ендонуклеаз, маркерів апоптозу [17, 18]. Вільні іони Mg^{2+} і магнієвмісні ферменти, крім підтримки різноманітних енергетичних і пластичних процесів, забезпечують фазу спокою при проведенні нервово-м'язових імпульсів [19, 20], беруть участь у регулюванні осмотичного балансу, синтезу низки нейропептидів головного мозку, зокрема синтезу й деградації катехоламінів і ацетилхоліну [21, 22], є найважливішими медіаторами фізіологічної реакції на стрес.

Антиоксидантна дія Mg є патогенетичною, адже вона перешкоджає розвитку ендотеліальної дисфункції завдяки активації вироблення оксиду азоту й простацикліну, а також пригніченню тромбоксану A_2 [23]. Mg є не тільки дезагрегантом, але й помірним антикоагулянтом, у тому числі за рахунок перешкоджання активації кальцієм зовнішнього й внутрішнього шляхів коагуляції [24]. Магнезіальна терапія є методом вибору для лікування вагітних з прееклампсією як найбільш доведена, ефективна й безпечна.

Вагітність супроводжується прогресивним зниженням рівня магнію як у сироватці крові, так і в тканинах унаслідок посиленого його залучення в пластичні й енергетичні процеси й підвищення ренальної екскреції майже на 25 % [25]. Такий «фізіологічний» дефіцит магнію під час вагітності за відсутності адекватної нутрієнтної дотації може підвищувати ризик порушення імплантації ембріона, ранніх і пізніх викиднів, кальцинозу плаценти (наслідок порушення обміну кальцію в умовах дефіциту магнію), передчасних пологів, ПЕ, затримки внутрішньоутробного росту плода, ембріональних набряків, вад розвитку плода, дискоординації пологової діяльності, народження дітей із низькою масою тіла, виникнення симфізіопатій і симфізиту [24, 26]. До найбільш поширених проявів дефіциту магнію під час вагітності належать судоми литкових м'язів, тремор, посмикування дрібних груп м'язів, підвищений тонус матки, артеріальна гіпертензія [27–29].

Дослідження «випадок — контроль» показало, що споживання більших доз магнію пов'язане зі зменшенням ризику ПЕ, хоча існують широкі довірчі інтервали [30]. Зв'язок нестачі споживання магнію з їжею і підвищеного ризику ПЕ було підтверджено в метааналізі щодо впливу різних дієтичних факторів на ризик високого кров'яного тиску, викликаного вагітністю [31].

Дослідження з абсолютно різними підходами виявили можливий зв'язок між концентрацією магнію і ризиком розвитку ПЕ. Kisters et al. показали, що концентрація магнію в плазмі в здорових вагітних жінок і вагітних з ПЕ нижче, ніж у здорових невагітних жінок. Концентрація магнію в мембрані еритроцитів у вагітних з ПЕ також нижче, ніж у здорових невагітних жінок. Зниження концентрації магнію в плазмі у вагітних з ПЕ на відміну від вагітних без ПЕ було підтверджено численними дослідженнями в різних країнах [32–40].

51 вагітна жінка отримувала 175 мг магнію щодня починаючи з 28-го тижня вагітності, а 51 вагітна становила контрольну групу (рандомізоване подвійне сліпе проспективне дослідження). Статистично значуще знижувався вміст магнію в групі з гіпертонією (4 % — у групі магнію, 16 % — у контрольній групі плацебо). У резюме цього китайського дослідження не було зазначено жодних побічних ефектів [41]. Це може наштовхнути на думку про те, що вагітні з гіпертензією потребують споживання більших доз магнію.

Коли дефіцит магнію можна прогнозувати або коли він уже наявний, із відповідними симптомами (судоми литкових м'язів, недостатнє скорочення матки), добавка магнію є необхідною. Примітно, що жінки в групах ризику (наприклад, пацієнти із синдромом спру, метаболічним синдромом, діабетики й особи з великим паритетом) мають вищу потребу в магнії.

У даний час жінки з групи ризику зниження рівня магнію з негативним впливом на перебіг вагітності клінічно непередбачувані. Проведення плацебо-контрольованого дослідження важко виправдати з етичної точки зору, тому що певна невідома кількість учасників буде приймати безрецептурний магній, а інша частина учасників буде боятися бути частиною групи плацебо. З цих причин Товариство дослідження магнію (Society for Magnesium Rese-arch e.V.) рекомендує добавки магнію під час вагітності, бо вони безпечні, мають мало побічних ефектів і економічно ефективні [42]. Кожній вагітній жінці слід щодня приймати по 240–480 мг (10–20 ммоль) магнію. Добавки магнію повинні починатися якомога швидше, тривати до народження й у постнатальному періоді, тому що потреба організму в магнії також збільшується під час годування груддю. Прийом магнію не слід припиняти за кілька тижнів до пологів [42].

Роль деяких мікронутрієнтів у профілактиці ускладнень вагітності

Препарати, що містять магній, необхідно поєднувати з піридоксином (вітамін B_6), оскільки вони є синергістами й краще засвоюються, а частота дефіциту вітаміну B_6 аналогічна дефіциту магнію [43]. Вітамін B_6 бере участь в ензиматичних процесах метаболізму амінокислот, а також служить каталізатором багатьох реакцій, включаючи вироблення нейротрансмітерів. Додатковий прийом препаратів піридоксину всередину може надавати незначний ефект або не впливає на частоту прееклампсії (2 дослідження, 1197 жінок; відносний ризик (ВР) 1,71; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,85–3,45) [44]. Крім того, вітамін B_6 допомагає зменшити нудоту й блювання. Його основними харчовими джерелами є м'ясо (яловичина, свинина й курка) і риба (тунець, лосось), а також бобові, овес, банани, сливи, авокадо й картопля.

Вітамін Е (токоферол) — природний антиоксидант. Захищає мембрани клітин від шкідливої дії вільних радикалів, забезпечує формування здорових клітин і розвиток плода, стимулює функції статевих залоз, сприяє підвищенню життєвого тонусу, підтримує роботу серцевого м'яза, перешкоджає передчасному старінню організму. Токоферол забезпечує нормальне згортання крові, знижує кров'яний тиск, підтримує нервову систему, роботу м'язів, запобігає анемії. Зрозуміло, що ці його властивості можуть бути корисними щодо запобігання розвитку чи прогресуванню ПЕ. Вітамін Е надходить із кровотоку матері в кровотік плода на 12-му тижні вагітності. Рекомендована кількість вітаміну Е під час вагітності становить 15 мг на день. Передчасно народжена дитина може мати нестачу вітаміну Е, але в цілому дефіцит цієї речовини спостерігається дуже рідко. Цей вітамін міститься в рослинних оліях (оливковій, соняшниковій і рапсовій), цільнозернових продуктах, яєчному жовтку, горіхах, а також гарбузовому, соняшниковому й кунжутному насінні [45].

Дослідження показали, що плацента людини здатна доставляти плоду природний вітамін Е набагато ефективніше, ніж синтетичний вітамін Е. Крім того, дослідження також показали кореляцію між недоношеними дітьми й низьким рівнем вітаміну Е [46].

Ефекти додаткового прийому препаратів вітамінів Е і С порівняно з його відсутністю були отримані з двох кокранівських систематичних оглядів, що включали дані 17 досліджень, проведених у країнах із низьким, середнім і високим доходом [47, 48]. Дослідження вивчали ефективність додаткового прийому комбінованих препаратів вітамінів Е і С порівняно з його відсутністю або плацебо. Вітамін Е найчастіше застосовувався в дозі 400 МО /добу (15 досліджень), вітамін С — у дозі 1000 мг/добу (13 досліджень). У 14 дослідженнях первинним результатом була частота прееклампсії, у 9 досліджень включали жінок з високим або підвищеним ризиком прееклампсії. У більшості досліджень додатковий прийом вітамінів починали в II триместрі вагітності.

Докази із середнім рівнем вірогідності демонструють, що додатковий прийом комбінованих препаратів вітамінів Е і С, ймовірно, надає незначний ефект або не впливає на ризик прееклампсії (14 досліджень, 20 878 жінок; ВР 0,91; 95% ДІ 0,79–1,06) і еклампсії (8 досліджень, 19 471 жінка; ВР 1,67; 95% ДІ 0,82–3,41) [49]. Докази із середнім рівнем вірогідності вказують на те, що додатковий прийом вітамінів Е і С, ймовірно, знижує ризик передчасного відшарування плаценти (7 досліджень, 14 922 жінки; ВР 0,64; 95% ДІ 0,44–0,93; абсолютний ефект — на 3 випадки менше на 1000 осіб), але має незначний ефект або не впливає на ризик кровотечі будь-якої етіології під час вагітності (2 дослідження, 12 256 жінок; ВР 1,25, 95% ДІ 0,85–1,82) [48].

Антиоксидантна терапія (вітамін С 1000 мг і вітамін Е 400 МО на капсулу, дві капсули в день з 9–16 тижнів вагітності і до пологів) знижує частоту серйозних ускладнень у матері й дитини, пов'язаних із гіпертензією вагітних [50].

Ще одним важливим мікронутрієнтом для функціонування фетоплацентарної системи й здорового розвитку новонародженого є вітамін B_1 — тіамін. Він є важливою живильною речовиною, що міститься в м'язах, органах і мозковій тканині. Ферменти, що залежать від тіаміну, не тільки важливі для підтримки енергетичного метаболізму клітини, але й побічно діють на ліпіди й синтез нуклеотидів. Вітамін B_1 важливий для зростання й дозрівання центральної нервової системи (ЦНС). Недолік тіаміну може вражати 50 % вагітних. Недоїдання під час вагітності й грудного вигодовування чітко визначається як причина пошкодження розвитку ЦНС [51].

У вагітних тіаміновий транспорт через плаценту до плода є одним з найактивніших (поряд із транспортом вітаміну С і піридоксину). У нормально розвинутій плаценті є в достатку спеціальні ензими, здатні постачати енергію для активного транспорту вітаміну B_1 до плода: Na^+, Mg^{2+}-АТФаза, K^+-АТФаза, Ca^{2+}-АТФаза. Додатково вітамін потрапляє до плода з амніотичної рідини через плодові оболонки. Надходження вітаміну B_1 до плода різко знижене при недостатньому харчуванні вагітної, при еклампсії і ПЕ [52].

Існує гіпотеза про те, що недолік тіаміну під час вагітності й годування груддю безпосередньо пов'язаний з когнітивними порушеннями в дитини [51]. Отже, недолік тіаміну під час вагітності й грудного вигодовування і його вплив на дітей повинні бути вивчені в багатьох популяціях, щоб можна було дізнатися про масштаби проблеми й визначити заходи щодо її подолання.

Корекція дефіциту магнію

Фізіологічна добова потреба в магнії для дорослих становить 500 мг/добу (5 мг на 1 кг ваги), для вагітних і тих, хто годує груддю, рекомендовано +50 мг/д [53]. Реальне добове надходження Mg в організм з їжею у 2 рази нижче від необхідного [13, 25]. Для позначення порушень обміну Mg використовують два терміни: «магнієвий дефіцит» — зниження загального вмісту магнію в організмі і «гіпомагніємія» — зниження концентрації магнію у сироватці крові менше за 0,8–1,2 ммоль/л. Про помірну недостатність Mg в організмі свідчать його рівні в сироватці крові 0,5–0,7 ммоль/л, про виражену (що загрожує життю) — нижче за 0,5 ммоль/л [54, 55]. Міжнародна експертна рада з питань дефіциту

Mg в акушерстві й гінекології рекомендувала оцінювати магнієвий статус пацієнток, які звертаються по акушерсько-гінекологічну допомогу, будь-яким доступним способом (стандартизовані опитувальники, біохімічний аналіз вмісту Mg у сироватці крові, інші методи), а як референтні значення нормального вмісту Mg у сироватці крові використовувати значення від 0,80 до 0,85 ммоль/л [13, 56]. Хронічний дефіцит Mg може й повинен бути компенсований пероральним вживанням препаратів Mg.

Призначаючи препарати Mg, потрібно звертати увагу на дозу, зручність застосування й сполуку Mg, адже від неї залежить біодоступність препарату. Не всі пероральні магнієві добавки однакові за складом. Темпи поглинання й біодоступність препаратів, а також супутні побічні ефекти розрізняються. Препарати з магнієм складаються з атома Mg і ліганда — іона або молекули, що зв'язується з центральним атомом Mg. Ліганд може бути органічним або неорганічним. До числа неорганічних лігандів належать хлорид, сульфат, оксид і, в нашому випадку, оксиду моногідрат. Органічними лігандами зазвичай є природні амінокислоти (наприклад, таурат, гліцинат, аспартат і оротат) або суміші кислот, що зустрічаються в організмі в природному стані (наприклад, молочна кислота, цитрат, глюконат тощо). Раніше була загальноприйнятою думка про те, що магнієві препарати, які містять органічні ліганди і, відповідно, добре розчиняються у воді, мають кращу біодоступність, оскільки організм нібито «розпізнає» ліганди, що зустрічаються в природному вигляді в організмі. Але завдяки новим дослідженням виявилось, що, як правило, більшість органічних лігандів схильні формувати комплекс, або келат, у якому Mg перебуває в оточенні молекул лігандів. Ці келати дуже стабільні, і організму насилу вдається розділяти їх на складники. Тому організм не може ефективно справлятися з вивільненням іонів Mg з органічних суспензій для формування вільних іонів Mg, що можуть поглинатися внутрішньоклітинно. Органічні комплекси, які не змогли «пройти» через канал поглинання Mg у клітинні мембрани, залишаються в крові й у кінцевому підсумку виводяться з організму. Саме тому в сечі пацієнтів, які приймали препарати Mg, визначається вища концентрація цитрату Mg проти оксиду Mg [57–59].

Іонізовані форми Mg засвоюються значно краще, а також біодоступність Mg залежить від константи стабільності: чим вона вища, тим менша швидкість внутрішньоклітинного поглинання Mg. Оксид магнію не розчиняється у воді, але він добре розчиняється в кислоті (шлунковий сік), у якій він перетворюється в хлорид магнію — іонну форму Mg і легко поглинається клітинами [59].

Для запобігання й лікування дефіциту Mg і гіповітамінозу за технологією Магнокс був розроблений біомагнієвий комплекс Магнокс Прегна, отриманий із мінералів Мертвого моря (Ізраїль). Він включає в себе особливий гранульований оксид магнію в поєднанні з молекулою води (H_2O), що дозволяє створити кращу біодоступну форму Mg — моногідрат оксиду магнію. В одній капсулі Магнокс Прегна міститься 456 мг оксиду Mg моногідрату (у тому числі 226 мг іонізованого Mg), 60 мг вітаміну Е, 2 мг вітаміну B_1 і 2 мг вітаміну B_6. Капсула комплексу складається з гідроксипропілметилцелюлози рослинного походження. У складі біомагнієвого комплексу Магнокс Прегна відсутні: цукор, сіль, штучні барвники, дріжджі, пшениця, клейковина, продукти тваринного походження, кукурудза, молочні й соєві продукти. Революційна технологія Магнокс дозволила створити унікальну формулу моногідрату оксиду магнію, що має 100% розчинність у шлунково-кишковому тракті й гарантує практично повне внутрішньоклітинне поглинання магнію.

Магнокс Прегна — це унікальна комбінація Mg і вітамінів B_1, B_6 і Е, застосування якої сприяє запобіганню судомам і їх усуненню, зниженню тонусу матки, зменшенню ризику артеріальної гіпертензії, еклампсії і передчасних пологів.

Безперечною перевагою біомагнієвого комплексу Магнокс Прегна є унікальний склад, що забезпечує найбільш повне заповнення дефіциту Mg, вітамінів B_1, B_6 і Е. Крім того, висока активність біомагнієвого комплексу обумовлена синергізмом дії компонентів: піридоксин збільшує концентрацію Mg у плазмі й еритроцитах і знижує кількість Mg, що виводиться з організму; покращує всмоктування магнію в шлунково-кишковому тракті, його проникнення в клітини, а також фіксацію. Mg, у свою чергу, активізує процес трансформації піридоксину в його активний метаболіт піридоксаль-5-фосфат у печінці. У біомагнієвому комплексі Магнокс Прегна міститься повністю іонізована форма Mg, що забезпечує його високу біодоступність. Важливу роль відіграє вміст тільки натуральних компонентів, відсутність шкідливих добавок. Усі компоненти Магнокс Прегна сприяють фізіологічному перебігу вагітності, запобігають ускладненням, забезпечують захист і підтримку розвитку плода. В одній капсулі біомагнієвого комплексу міститься рекомендована добова норма Mg; тривалість застосування визначається індивідуально, залежно від ступеня дефіциту магнію, тяжкості й перебігу патології.

Висновки

Під час вагітності магній забезпечує фізіологічне її виношування, зменшує ризик виникнення гіпертензивних розладів і прееклампсії, запобігає ризику розвитку ішемічного ураження ЦНС плода й новонародженого, покращує сон і психоемоційний стан.

Дефіцит магнію — значно поширена проблема, він потребує корекції. На сьогодні отримані дані про перевагу неорганічних сполук магнію, що пояснюється більш високим вмістом елементарного магнію і кращою біодоступністю.

Біомагнієвий комплекс Магнокс Прегна, отриманий із мінералів Мертвого моря (Ізраїль), містить повністю іонізовану форму магнію, що забезпечує його високу біодоступність. Важливу роль відіграє вміст тільки натуральних компонентів і відсутність шкідливих добавок. Усі компоненти Магнокс Прегна сприяють фізіологічному перебігу вагітності, запобігають ускладненням, забезпечують захист і підтримку розвитку плода.

Список літератури

1. Bramham K., Parnell B., Nelson-Piercy C., Seed P.T., Poston L., Chappell L.C. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. Br. Med. J. 2014. 348. g2301. doi: 10.1136/bmj.g2301

2. Phipps E., Prasanna D., Brima W., Jim B. Preeclampsia: Updatesin Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2016. 11(6). 1102-1113. doi: 10.2215/CJN.12081115.

3. WHO recommendations for Prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. World Health Organization (Geneva). 2014. 48 p. RU.MGP.13.08.01.

4. Cusimano M.C., Pudwell J., Roddy M., Cho C.K., Smith G.N. The maternal health clinic: an initiative for cardiovascular risk identification in women with pregnancy-related complications. Am. J. Obstet. Gynecol. 2014. 210(5). 438.e1-9. doi: 10.1016/j. ajog.2013.12.001.

5. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российский кардиологический журнал. 2013. 4(102). 1-40.

6. Медведев Б.И., Сюндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Возможности профилактики преэклампсии. Современные проблемы науки и образования. 2017. 2. URL: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26296.

7. Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»: «Гіпертензивні розлади під час вагітності».

8. Alzate A., Herrera-Medina R., Pineda L.M. et al. Preeclampsia prevention: a case-control study nested in a cohort. Colombia Médica. 2015 Oct-Dec. 46(4). 156-161.

9. De-Regil L.M., Palacios C., Lombardo L.K., Peña-Rosas J.P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2016 Jan 14. (1). CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub3.

10. Сидорова И.С. Гестоз. Москва, 2003. 414 с.

11. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству: учеб. пособ. Москва: Медицина, 2006. 240 с.

12. Сидорова И.С., Унанян А.Л. Роль магния в комплексной профилактике гестоза и фетоплацентарной недостаточности. Вопр. гин. акуш. и перинатол. 2010. 9. 2. 12-15.

13. Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобава Э.М. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных. Акушерство и гинекология. 2014. 6. 33-40.

14. Semczuk M., Semczuk-Sikora A. New data on toxic metal intoxication (Cd, Pb, and Hg in particular) and Mg status during pregnancy. Med. Sci Monit. 2001. 7. 2. 332-340.

15. Николаева Л.Б., Макацария А.Д., Шестопалова Е.А., Просветова А.А. Роль препаратов магния в улучшении исходов первой беременности. Акушерство и гинекология. 2013. 11. 79-82.

16. Дикке Г.Б. Роль магния при физиологической беременности: контраверсии и доказательства. Медицинский совет. 2016. 19. 96-102.

17. Altura B.M., Shah N.C., Jiang X.C. et al. Short-term magnesium deficiency results in decreased levels of serum sphingomyelin, lipid peroxidation, and apoptosis in cardiovascular tissues. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2009. 297(1). 86-92.

18. Фофанова И.Ю. Дефицит магния и его связь с акушерской патологией. Ремедиум. 2014. URL: http://www.remedium.ru.

19. Спасов А.А. Магний в медицинской практике. Волгоград, 2000. 272 с.

20. Воронцов И.М. Педиатрические аспекты пищевого обеспечения женщин при подготовке к беременности и при ее врачебном мониторинге. Педиатрия. 1999. 5. 87-92.

21. Громова О.А., Андреев А.В., Скальный А.В., Быков А.Т. Влияние препарата Магне B_6 на цереброваскулярную реактивность у детей с синдромом дефицита внимания в зависимости от содержания магния в организме. Клиническая фармакология и терапия. 2000. 5. 31-34.

22. Bruno V. Antidegenerativ effects of Mg^{2+}-valproate in cultured cerebellar neurons. Funct. Neirol. 1995. 10(3). 121-130.

23. Джобава С.Ж., Ильина И.Ю., Чикишева А.А., Судакова Г.Ю., Даниелян С.Ж., Доброхотова Ю.Э. Новые подходы к коррекции тромбофилических нарушений гемостаза во время беременности. Роль магния: эффективность терапии и сочетанные эффекты. Гинекология. 2012. 14. 5. 55-60.

24. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Рудаков К.В. Магний и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина. Рос. вестн. акушерства-гинекологии. 2009. 6. 75-80.

25. Шурпяк С.О. Соматичні та акушерські аспекти дефіциту магнію (клінічна лекція). Здоровье женщины. 2016. 8(114). 10-16

26. Спасов А.А. Магний в медицинской практике. Волгоград, 2000. 272 с.

27. Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013. 2. 6-14.

28. Мубаракшина О.А. Особенности применения препаратов магния беременными женщинами. Фарматека. 2013. 18. 2-5.

29. Тетруашвили Н.К., Сидельникова В.М. Восполнение дефицита магния в комплексной терапии пациенток с угрозой прерывания беременности. Трудный пациент. 2005. 3(2). 20-23.

30. Martin R.W., Perry K.G., Martin J.N., Seago D.P., Roberts W.E. et al. Oral magnesium for tocolysis: a comparison of magnesium gluconate and enteric-coated magnesium chloride. J. Miss. State Med. Assoc. 1998. 39. 180-182.

31. Институт Макса Рубнера, Федеральный научно-исследовательский институт питания и продуктов питания (HRSG). Исследование национального потребления II. Отчет о результатах. 2008. 2.

32. Meyer H. Mg-Bedarf und Mg-Versorgung bei Haustieren. Mag. Bull. 1981. 3. 13-25.

33. Oken E., Ning Y., Rifas-Shiman S.L., Rich-Edwards J.W., Olsen S.F. et al. Diet during pregnancy and risk of preeclampsia or gestational hypertension. Ann. Epidemiol. 2007. 17. 663-668.

34. Резник Л.М., Барбагалло М., Бардицеф М., Бардицеф О., Сорокин Ю. и др. Бесклеточное истощение магния в мозге и мышцах нормальной и преэкламптической беременности: ядерно-магнитно-резонансное спектроскопическое исследование. Гипертония. 2004. 44. 322-326.

35. Schimatschek H.F., Classen H.G. Epidemiological studies on the frequency of hypomagnesemia and hypocalcemia in children with functional disorders and neurasthenia. Mag. Bull. 2004. 15. 85-104.

36. Schoenaker D., Soedamah-Muthu S.S., Mishra G.D. The association between dietary factors and gestational hypertension and pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. BMC Med. 2014. 12. 157-174.

37. Spätling L., Spätling G. Magnesiumsupplementation in pregnancy. A double blind study. Brit. J. Obstet. Gynecol. 1988. 95. 120-125.

38. Sibai B.M., Villar M.A., Bray E. Magnesium supplementation during pregnancy: A double-blind randomized controlled clinical trial. Am. J. Obstet. Gynecol. 2014. 161. 115-119.

39. Spätling L., Kunz P.A., Huch R., Huch A. Magnesium and calcium excretion during pregnancy. Mag. Bull. 1985. 7: 91-93.

40. Spätling L., Classen H.G., Külpmann W.R., Manz F., Rob P.M. et al. Diagnosis of magnesium deficiency. Advances in medicine. 2000. 118. 49-53.

41. Yang H., Kim T.H., Lee G.S., Hong E.J., Jeung E.B. Comparing the expression patterns of placental magnesium/phosphorus-transporting channels between healthy and preeclamptic pregnancies. Mol. Reprod. Dev. 2014. 81. 851-860.

42. Spätling L., Classen H., Kisters K., Liebscher U., Rylander R. et al. Supplementation of Magnesium in Pregnancy. J. Preg. Child. Health. 2017. 4. 302. 6

43. Торшин И.Ю., Громова О.А. Механизмы антистрессового и антидепрессивного действия магния и пиридоксина. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. 109(11). 107-111.

44. Salam R.A., Zuberi N.F., Bhutta Z.A. Pyridoxine (vitamin B_6) supplementation during pregnancy or labour for maternal and neonatal outcomes. Cochrane Database Syst. Rev. 2015. (6). CD000179.

45. Надлежащее питание при планировании беременности и во время беременности — основа здорового начала жизни. Рекомендации для специалистов в области здравоохранения: опыт Латвии. 2016. 37 с.

46. Hanson C., Lyden E., Furtado J, Van Ormer M., Schumacher M., Kamil A., McGinn E., Rilett K., Elliott E., Cave C., Johnson R., Weishaar K., Anderson-Berry A. Vitamin E status and associations in maternal-infant Dyads in the Midwestern United States. Clin. Nutr. 2019 Apr. 38(2). 934-939. doi: 10.1016/j.clnu.2018.02.003. Epub 2018 Feb 20.

47. Rumbold A., Ota E., Hori H., Miyazaki C., Crowther C.A. Vitamin E supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2015. (9). CD004069.

48. Rumbold A., Ota E., Nagata C., Shahrook S., Crowther C.A. Vitamin C supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2015. (9). CD004072.

49. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: WHO. 2017. 175 p.

50. Roberts J.M., Myatt L., Spong C.Y., Thom E.A., Hauth J.C., Leveno K.J., Pearson G.D., Wapner R.J., Varner M.W., Thorp J.M. Jr, Mercer B.M., Peaceman A.M., Ramin S.M., Carpenter M.W., Samuels P., Sciscione A., Harper M., Smith W.J., Saade G., Sorokin Y., Anderson G.B. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. N. Engl. J. Med. 2010 Apr 8. 362(14). 1282-91. doi: 10.1056/NEJMoa0908056.

51. Dias F.M., Silva D.M., Doyle F.C., Ribeiro A.M. The connection between maternal thiamine shortcoming and offspring cognitive damage and poverty perpetuation in underprivileged communities across the world. Med. Hypotheses. 2013 Jan. 80(1). 13-6. doi: 10.1016/j.mehy.2012.09.011. Epub 2012 Oct 23.

52. Громова О.А. Витамин В1. Школа по витаминам и микроэлементам. Практика педиатра. 2005. https://medi.ru/info/10901.

53. Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії. Наказ МОЗ 03.09.2017 № 1073. 9 с.

54. Navarro J.F., MoraFernandez C. New perspectives in magne sium research: nutrition and health (Y. Nishizawa, H. Morii, J. Durlach, eds.). London, Springer Verlag, 2007. 303-315.

55. Wu A. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests. 4th Ed. St. Louis, MO: Saunders Elsevier, 2006.

56. Фофанова И.Ю. Дефицит магния и его связь с акушерской патологией. Медицинский совет. 2013. 5. 34-41.

57. Lindberg J.S., Zobitz M.M., Poindexter J.R., Pak C.Y. Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. J. Am. Coll. Nutr. 1990. 9(1). 48-55.

58. Сравнение статусов магния с помощью рентгеновского дисперсионного анализа после приема оксида магния и цитрата магния здоровыми испытуемыми / Михаэль Шехтер и др. Центр сердца Левьев, Медицинский центр Шиба, Тель-хашомер; Израиль. Исследования магния. 2012. 25(1). 28-39.

59. «Магнокс» по сравнению с цитратом магния Шехтер М. и др. Исследования магния. 2012. Март. 1-12. ■