Обмен химических элементов у новорожденных. Часть 2.

Клиническое значение баланса магния в организме новорожденных

Дегтярева М.В.¹,
Сенькевич О.А.²,
Карпова А.Л.³,
Карпов Н.Ю.⁴

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 680000, г. Хабаровск, Российская Федерация

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Калужской области «Калужская областная клиническая больница», 248007, г. Калуга, Российская Федерация

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Тутаевская центральная районная больница», 152303, г. Тутаев, Российская Федерация

В настоящем обзоре уточнены сведения о распределении магния в организме новорожденных и детей раннего возраста, освещены основные виды и клинические проявления дисбаланса магния в организме новорожденного, охарактеризованы факторы, влияющие на гомеостаз магния, особенности его метаболизма и фармакокинетики, в том числе у новорожденных различного срока гестации, рассмотрены методы диагностики, лечения и профилактики нарушений баланса магния. В современной научной литературе сведения, посвященные данному вопросу, малочисленны и зачастую противоречивы. В обзоре собрана доступная в открытых источниках информация о применении препаратов магния и клинической значимости его различных концентраций как во время беременности, так и в детском возрасте, способы оценки дисбаланса, ближайшие и отдаленные последствия гипо- и гипермагниемии для новорожденных. Подчеркнута практическая значимость научных данных о балансе магния в организме новорожденных детей, методах диагностики и коррекции выявленных нарушений.

Ключевые слова: новорожденный, магний, гипомagneзиемия, гипермагниемия, нейтропротекция, токолиз

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при подготовке статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Вклад авторов статьи был равным и заключался в сборе информации, его анализе и подготовке статьи к публикации.

Благодарность. Авторы выражают благодарность доктору медицинских наук Дарье Сергеевне Крючко за содействие в подготовке материала для публикации.

Для цитирования: Дегтярева М.В., Сенькевич О.А., Карпова А.Л., Карпов Н.Ю. Обмен микроэлементов и минералов у новорожденных. Часть 2. Клиническое значение баланса магния в организме новорожденных // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 8, № 1. С. 22–33. doi: 10.33029/2308-2402-2020-8-1-22-33

Статья поступила в редакцию 10.01.2020. Принята в печать 02.03.2020.

Homeostasis of minerals and trace elements in newborns. Part 2. Clinical role of magnesium balance in the body of newborn

Degtyareva M.V.¹,
Senkevich O.A.²,
Karpova A.L.³,
Karpov N.Yu.⁴

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 117997, Moscow, Russian Federation
² Far-East State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 680000, Khabarovsk, Russian Federation
³ Regional Clinical Hospital, 248007, Kaluga, Russian Federation
⁴ Tutaev Central Regional Hospital, 152303, Tutaev, Russian Federation

This review clarifies the distribution of magnesium in the body of newborns and infants, elucidates the main variants and clinical manifestations of magnesium imbalance in the newborn's body, describes the factors affecting magnesium homeostasis, particularly the metabolism and pharmacokinetics of magnesium, in newborns at different gestational ages; the methods of diagnosis, treatment and prevention of imbalances in magnesium homeostasis are considered. In the modern scientific literature information on this issue is scarce and often inconsistent. The review contains information available in open literature sources on the use of magnesium preparations and the clinical role of its different concentrations during pregnancy and childhood, methods of detection of magnesium imbalance, immediate and long-term consequences of hypo- and hypermagnesemia in infants. The practical importance of scientific data about the balance of magnesium in the newborn's body, methods of diagnosis and modes of treatment of the detected disorders are highlighted.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Contribution. The contribution of the authors of the article was equal and consisted in collecting information, analyzing it and preparing the article for publication.

Acknowledgement. The authors are grateful to Daria S. Kryuchko, MD, PhD, DSc, for her assistance in preparing the material for publication.

For citation: Degtyareva M.V., Senkevich O.A., Karpova A.L., Karpov N.Yu. Homeostasis of minerals and trace elements in newborns. Part 2. Clinical role of magnesium balance in the body of newborn. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2020; 8 (1): 22–33. doi: 10.33029/2308-2402-2020-8-1-22-33 (in Russian)

Received 10.01.2020. **Accepted** 02.03.2020.

Keywords:

newborn,
magnesium,
hypomagnesemia,
hypermagnesemia,
neuroprotection,
tocolysis

Магний (Mg^{2+}) – щелочноземельный металл, эссенциальный макроэлемент, необходимый для сотен ферментативных процессов, включая связывание рецепторов гормонов, энергетический обмен, мышечную сократимость, а также функцию нейронов и нейротрансмиттеров [1]. В организме человека магний служит кофактором всех реакций с участием аденозинтрифосфата (АТФ). Магний действует как противоион для АТФ и стабилизирует многие АТФ-зависимые процессы, включая утилизацию глюкозы, синтез белка и нуклеиновых кислот [2]. Он является противоионом для стабилизации двойной спирали ДНК, в каждом звене которой содержатся отрицательно заряженные фосфатные группировки. Он способствует структурной целостности нуклеиновых кислот, белков и митохондрий. Mg^{2+} также необходим для нервно-мышечной передачи и мышечного сокращения. В отличие от кальция, который является цитотоксичным, магний не токсичен для клеток [3].

Как эндогенный антагонист кальция магний выполняет ряд регуляторных функций в нейрональных и нервно-мышечных синапсах. Магний оказывает ингибирующее действие на нейрональные синапсы, что приводит к использованию его в качестве не только спазмолитического и гипотензивного, но и противосудорожного и нейропротективного средства [4].

Хотя важность Mg^{2+} для гомеостаза очевидна, нормативы физиологического содержания этого макроэлемента в различных тканях детей, особенно в неонатологической практике, и влияние изменений его тканевой концентрации на гомеостаз неизвестны. Определение нормальных и допустимых количественных диапазонов концентраций магния в сыворотке крови и мягких тканях в течение неонатального периода и в первые месяцы жизни, как и выявление факторов, влияющих на его количество у плода и новорожденного ребенка, является актуальной задачей.

С момента выхода в свет нашей первой публикации по данной теме [5] нами был проведен дополнительный информационный поиск в иностранной и отечественной библиотечной и электронных системах сведений об эталонных (референтных) значениях концентрации магния в организме новорожденных детей разного гестационного возраста и при различных клинических ситуациях. Исследования для анализа были получены из баз данных PubMed, TOXNET, Центрального регистра контролируемых исследований Cochrane, базы данных eLIBRARY и стандартных медицинских баз данных. Авторы проводили поиск литературы самостоятельно, лингвистических ограничений не было. В анализе были использованы только данные, опубликованные в открытом доступе.

Концентрации магния в крови и тканях новорожденных и детей раннего возраста

Магний (Mg) относится к эссенциальным макроэлементам и занимает 4-е место после натрия, калия и кальция. Нормальное содержание магния в организме Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) признано основополагающей константой, определяющей здоровье человека.

Магний находится преимущественно внутри клеток, он переносится внутрь клетки активно, против градиента концентрации и не подчиняется законам простой диффузии. Разные органы имеют различную плотность клеток и разную концентрацию магния. Более того, разные клетки различных тканей по-разному накапливают магний. Так, например, установлено, что концентрация магния в эритроцитах примерно в 3 раза выше, чем в сыворотке крови, а концентрация магния в ретикулоцитах, юных клетках – предшественниках эритроцитов, в 8 раз превышает концентрацию магния в зрелых эритроцитах. Около 50% всего количества магния в организме находится в костях, вторая половина количества магния содержится в мягких тканях. Содержание магния во внеклеточной жидкости минимально. В сыворотке крови содержится <0,3% общего количества магния в организме [6, 7].

Концентрация магния в каждой отдельной ткани является ее уникальной характеристикой и может быть установлена только при ее непосредственном анализе [6]. Невозможно путем математических расчетов определить концентрацию магния в сыворотке крови, зная лишь концентрацию магния в мягких тканях, в почках или печени. Математических правил и формул, по которым можно было бы рассчитать концентрацию магния в сыворотке крови на основании его концентрации в ткани почек или печени, и наоборот, не существует, а попытки подобных вычислений некорректны. Несколько независимых исследований в мире подтвердили безуспешность и необоснованность таких расчетов [8–10].

Очевидно, что установить нормативы содержания магния в различных органах у новорожденных и детей раннего возраста крайне сложно, поскольку для такого анализа требуется высокотехнологичное и дорогостоящее оборудование; но самая главная проблема заключается в том, что для такого анализа требуется навеска не менее 2,0 г органа или ткани. Таким образом, определять концентрацию магния в различных тканях человека при жизни практически невозможно; подобные исследования были проведены в различных госпиталях мира на патологоанатомическом материале.

Средние концентрации магния в печени, почках, легких и костной ткани у младенцев были установлены методом атомной абсорбционной спектроскопии в 1983 г. американским врачом-педиатром М.М. Erickson и соавт. [11]. По данным этих авторов, концентрация магния в печени младенцев первых недель жизни в среднем составляет 601,6 мкг/г органа (диапазон концентраций варьирует от 548,0 до 655,2 мкг/г). Концентрация магния в почках у младенцев выше, чем в печени, и в среднем составляет 749,7 мкг/г органа (диапазон концентраций от 668,9 до 830,5 мкг/г). Концентрация магния в ткани легких младенцев в среднем равна 555,0 мкг/г (диапазон – 493,8–616,2 мкг/г),

а в костной ткани младенцев (ребро) средняя концентрация магния равна 3856,0 мкг/г (диапазон 3602,0–4110,0 мкг/г). Эти показатели были получены при анализе тканей 66 младенцев первых недель жизни, которые ничем не болели и не получали никаких лекарственных препаратов, причиной летального исхода у них был синдром внезапной смерти младенцев. Вышеперечисленные показатели были сходными с концентрациями магния в печени, почках, легких и костной ткани 23 младенцев, которые умерли от иных причин, например от травмы; у этих детей в печени составляла 543,1±87,5 мкг/г органа, концентрация магния в почках – 758,8±95,3 мкг/г, в ткани легких – 569,3±45,6 мкг/г, в костной ткани – 3870,0±198,0 мкг/г органа. Эти показатели магния в тканях у младенцев следует считать физиологическими для детей первых недель жизни.

В 1976 г. в США С.А. Lapin и соавт. установили, что концентрация магния в печени младенцев в возрасте от 1 до 10 мес жизни составляет 690±56 мкг/г органа [12].

Похожие результаты получили в Великобритании в 1981 г. R.M. Raie и H. Smith. По их данным, полученным методом атомной абсорбционной спектроскопии, средние концентрации магния в печени младенцев составляют 550,0 мкг/г органа, в почках – 650,0 мкг/г, в легких – 530,0 мкг/г, в миокарде – 800,0 мкг/г, в ткани головного мозга – 870,0 мкг/г [13].

В Австралии в 1984 г. R.J. Steele и соавт. определили, что в печени новорожденных (0–1 мес жизни), умерших от синдрома внезапной смерти младенцев, не имевших других диагнозов и не получавших никаких лекарств, средняя концентрация магния составляет 580,0 мкг/г органа, цинка – 358,0 мкг/г, меди – 206,0 мкг/г, железа – 2475,0 мкг/г. В печени новорожденных (0–1 мес жизни), умерших от иных причин (не от синдрома внезапной смерти младенцев), средняя концентрация магния составляет 606,0 мкг/г органа, цинка – 513,0 мкг/г, меди – 186,0 мкг/г, железа – 2157,0 мкг/г [14].

Подобные посмертные исследования концентраций макро- и микроэлементов в мягких тканях и во внутренних органах детей первых месяцев жизни были предприняты для проверки гипотезы о роли дисбаланса магния и ряда других химических элементов в патогенезе синдрома внезапной смерти младенцев. Однако данная гипотеза в отношении магния не нашла доказательного подтверждения.

Из-за вышеперечисленных трудностей в определении содержания магния в тканях человека в рутинной практике более доступным биологическим материалом для исследования является кровь. Все многочисленные работы по изучению роли магния в организме человека в норме и при различных заболеваниях выполнены преимущественно на основании определения концентраций магния в сыворотке и плазме крови.

Концентрация магния в сыворотке крови жестко контролируется (0,65–1,05 ммоль/л), а гомеостаз поддерживается за счет кишечной абсорбции, накопления в костях и почечной экскреции [1].

Дисбаланс магния в организме взрослого человека и ребенка может приводить к серьезным функциональным

и органическим нарушениям. Его можно заподозрить по совокупности клинических признаков, а затем подтвердить лабораторно, выполнив биохимический анализ крови.

С 1995 г. ВОЗ классифицировала нарушение обмена магния как заболевание, имеющее свой код. Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10), введены следующие коды.

E83.4 Нарушения обмена магния:

■ Гипермагниемия.

■ Гипомагниемия.

P71 Преходящие неонатальные нарушения обмена кальция и магния.

P71.2 Неонатальная гипомагниемия.

P71.8 Другие преходящие неонатальные нарушения обмена кальция и магния.

P71.9 Преходящее неонатальное нарушение обмена кальция и магния неуточненное.

Роль магния во время беременности

Во время беременности потребность в магнии возрастает в 2–3 раза, поэтому обычный рацион питания не в состоянии удовлетворить потребность в этом элементе. Кроме того, рвота в I триместре беременности усугубляет дефицит магния. Гипомагниемия рассматривается как фактор риска развития гипертензивных осложнений беременности, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов и внутриутробной задержки роста плода [15]. Дефицит магния во время беременности проявляется повышением нервно-психической возбудимости, раздражительностью, тревожностью, бессонницей, астенией, повышением нервно-мышечной возбудимости (боли в пояснице, судороги), тиками в области глаз, разбитостью после сна, снижением либидо, ощущением холодных рук и ног, кома в горле [16]. В исследовании L. Spatling и соавт. (1988) было показано, что пациентки, которые получали препараты магния, реже имели показания к госпитализации в стационар во время беременности ($p < 0,05$), у них реже возникали преждевременные роды, а их новорожденные реже нуждались в переводе в отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) ($p < 0,01$). При этом прием магния начинали с самых ранних сроков, насколько это было возможно, но не позднее 16-й недели беременности [17].

Однако, по мнению M. Makrides и соавт. (2014), в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства преимуществ профилактического назначения препаратов магния во время беременности [18].

Применение препаратов магния во время беременности с лечебной целью, в частности с целью токолиза, в настоящее время также не имеет объективной доказательной базы. Так, группа авторов метаанализа, опубликованного в 2014 г., посвященного применению сульфата магния, сделала заключение о том, что он представляет собой неэффективное средство купирования родовой деятельности или профилактики преждевременных родов, не имеет очевидных преимуществ в отношении спектра неонатальных и материнских исходов при использовании как токолитического средства, а его применение по данным показаниям может сочетаться

с повышением риска общей смертности плода, новорожденного и детей первого года жизни. Эти негативные данные не относятся к результатам применения сульфата магния в строго определенной группе пациенток с целью нейропротекции у матери, плода, новорожденного и детей первого года жизни, где был продемонстрирован положительный эффект [19, 20].

С.А. Growther и соавт. (2014) опубликовали систематизированный обзор и метаанализ о применении сульфата магния в качестве токолитического препарата и пришли к заключению, что он не только неэффективен, но и потенциально опасен [20]. Наконец, в США Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) предупредило, что в случае длительного применения препарата с целью остановки преждевременных родов отмечается уменьшение плотности костной ткани и возникновение переломов у плодов, которые подвергались воздействию магния в антенатальном периоде более 5–7 дней. Данные осложнения при этом были связаны с низкой концентрацией кальция у плодов [21].

M.L. Watt-Morse и соавт. (1995) в своем исследовании указывают на токолитическое действие магния, однако оно может быть реализовано только лишь при достижении относительно высоких концентраций магния в сыворотке крови, которые должны составлять как минимум 8–10 мэкв/л [22]. Механизм действия предположительно заключается в антагонизме магния к ионам кальция. По мнению С.М. Steer и соавт. (1977), внутривенное введение сульфата магния в нагрузочной дозе 4,0 г сухого вещества с последующей поддерживающей постоянной инфузией 2,0 г/ч сухого вещества, как правило, способно остановить начавшиеся роды [23]. Указанную нагрузочную дозу сульфата магния авторы считают абсолютно безопасной независимо от функции почек, а прямое токсическое воздействие на миокард при достижении высокой концентрации магния нетипично [24, 25]. При этом не следует забывать о том, что сульфат магния может вызывать отек легких [26].

В то же время препараты магния в акушерской практике получили достаточно широкое распространение при лечении преэклампсии/эклампсии. Так, экламптические судороги почти всегда могут быть предупреждены или купированы при концентрации магния в плазме крови от 4 до 7 мэкв/л, что соответствует 4,8–8,4 мг/дл или от 2,0 до 3,5 ммоль/л [27]. При этом S.R. Stone и соавт. (1970), обследовав 7000 новорожденных от матерей, которым проводили лечение с использованием сульфата магния ($MgSO_4$) в связи с наличием преэклампсии/эклампсии, не обнаружили никакого отрицательного влияния проведенной терапии на плод или новорожденного [28].

Важно заметить, что применение $MgSO_4$ во время беременности не сопровождается возникновением врожденных аномалий развития. Данные выводы были сделаны при проведении анализа клинико-лабораторных показателей 50 282 пар мать–ребенок, из числа которых 141 пара подвергалась воздействию $MgSO_4$ при беременности [29].

В то же время, по данным R. Mittendorf и соавт. (2002), антенатальное воздействие $MgSO_4$ у матерей с преждевре-

Парентеральные препараты магния

Препарат	Концентрация	Элементный Mg, мг/мл
Магния аскорбинат	5% раствор для инъекций	6,1
	10% раствор для инъекций	12,2
Магния соль глютаминной кислоты	10% раствор для инъекций	7,6
Магния сульфат	10% раствор для инъекций	9,9
	25% раствор для инъекций	24,75
	50% раствор для инъекций	24,75
Магния диаспорал форте	Раствор для инъекций, 2 мл/амп.	320
Магния хлорид	20% раствор для внутривенного введения	24
Кормагнезин	10% или 20% раствор в ампулах по 10 мл в виде 30 мин инфузии в 100 мл 5% глюкозы, может быть болюсное введение	200
	1–2 раза в день	400
Магнеvist	Раствор для внутривенного введения 1 мл	469,01

менными родами может сочетаться с повышением риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний у их новорожденных [30].

Препараты магния беспрепятственно проходят через плаценту. Концентрация магния после введения $MgSO_4$ беременной быстро повышается как у женщины, так и у плода, причем содержание магния в сыворотке пуповинной крови варьирует от 70 до 100% концентрации у матери [31–36]. Средний уровень магния в пуповинной крови, по данным B.C. Dangman и соавт., составляет 5,3 мЭкв/дл, что соответствует средней концентрации магния в сыворотке крови матери. Повышенный уровень магния у новорожденного может сохраняться до 7 сут жизни, при этом период полувыведения препарата составляет 43,2 ч [32].

У новорожденных, антенатально подвергавшихся воздействию магния, в первые сутки жизни могут развиваться угнетение центральной нервной системы (ЦНС), мышечная гипотония, снижение активного тонуса мышц – разгибателей шеи [32–41]. Однако, по данным K.M. Pruett и соавт. (1988), внутривенное введение $MgSO_4$ не сочетается с низкой оценкой по шкале Апгар, что было продемонстрировано при обследовании пациенток, получавших лечение по поводу гипертензии, индуцированной беременностью, несмотря на то что уровень магния у новорожденных указывал на наличие гипермагниемии [36].

На современном этапе наиболее широкое распространение получило применение препаратов магния во время беременности для нейропротекции [19, 42]. В акушерстве и неонатологии Российской Федерации и в мире $MgSO_4$ официально разрешен к использованию; показания, его дозы и способы введения прописаны в учебниках и в фундаментальных руководствах [43–47]. В табл. 1 представлены основные парентеральные препараты магния, которые применяются в практической деятельности врача.

Магний и дети

По данным Ю.С. Александровича и соавт. [43], у новорожденных, матери которых не получали препараты магния во время беременности, концентрация магния при рождении составляла 0,76 ммоль/л [95% доверительный интервал (ДИ) 0,52–0,99], аналогично таковой у матерей во время беремен-

ности – 0,74 ммоль/л (95% ДИ 0,43, 1,04), но она повышалась в течение 1-й недели жизни до взрослого уровня – 0,91 ммоль/л (95% ДИ 0,55, 1,26). У новорожденных, матери которых принимали препараты магния во время беременности, средний показатель составил 1,29 ммоль/л (95% ДИ 0,50–2,08) при рождении и 1,44 ммоль/л (95% ДИ 0,61–2,27) в течение 1-й недели жизни. На уровень Mg^{2+} у новорожденных влияют пренатальная дотация Mg^{2+} , гестационный возраст, масса тела при рождении, зрелость и функциональная активность почек, постнатальное обеспечение Mg^{2+} . Повышенные концентрации магния в крови ($>2,5$ ммоль/л) были связаны с повышенным риском смертности, более высокой частотой показаний к переводу в ОРИТН, гипотонии, гипотензии и угнетения дыхания, но концентрация магния в крови до 2,0 ммоль/л, по-видимому, хорошо переносится новорожденными, требуя адекватного обследования, наблюдения в динамике и минимального вмешательства [43].

Влияние магния на процессы воспаления

Воспаление и инфекция вовлечены в нейрональное повреждение. $MgSO_4$ через подавление воспалительного каскада может способствовать нейропротекции. Магний значительно снижает количество и степень активации моноцитов матери и ребенка, продуцирующих фактор некроза опухоли альфа ($ФНО\alpha$) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) [48]. У недоношенных детей воспаление может быть важным этиологическим фактором повреждения головного мозга. Риск развития детского церебрального паралича (ДЦП) у недоношенных детей повышается при наличии хориоамнионита [относительный риск (ОР) 4,2; ДИ 1,4–12], длительного безводного промежутка (>18 ч) (ОР 2,3; ДИ 1,2–4,2) и инфекции у матери (ОР 2,3; ДИ 1,2–4,5) [1]. Преждевременные роды сами по себе могут иметь инфекционную причину, о чем свидетельствуют повышенные концентрации провоспалительных цитокинов в пуповинной крови (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и $ФНО\alpha$). Инфекция матери также повышает риск развития ДЦП у доношенных детей (ОР 9,3; ДИ 3,7–23), особенно в сочетании с перинатальной гипоксией-ишемией [1].

Однако теория о том, что магний ослабляет инфекционные или воспалительные процессы, еще не подтверждена

в клинических испытаниях. Анализ когорты детей от матерей с хориоамнионитом, антенатально получивших магний для профилактики ДЦП, не показал его преимуществ [49].

Защита мозга плода (фетальная нейропротекция)

Магний в организме человека способствует поддержанию пластического обмена в нервной ткани, препятствует накоплению в нервной ткани нейротоксичных металлов, непосредственно участвует в процессах стабилизации и защиты нейронов от повреждения свободными радикалами, токсичными веществами и лекарствами, а также в осуществлении различных функций нейронов и нейромедиаторов.

Как было сказано выше, $MgSO_4$ является известным препаратом в акушерстве, он используется в лечении эclamптических припадков с начала 1900-х гг. С тех пор рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали его преимущество над другими противосудорожными препаратами, и в настоящее время $MgSO_4$ рекомендован для лечения эclamптических припадков и их профилактики [4]. Нейропротекторные свойства магния у недоношенных детей впервые отметили К. Нельсон и Дж. Гретер [50], которые при ретроспективном анализе обнаружили, что матери детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении (<1500 г), у которых до 3 лет был диагностирован ДЦП, статистически значимо реже получали препараты $MgSO_4$ с целью токолиза или лечения преэclamпсии перед данными родами по сравнению с беременными, у которых недоношенные дети с ОНМТ выжили без развития ДЦП (7,1% против 36,0%), что указывало на протективное влияние магния, предотвращающее развитие ДЦП при преждевременных родах у детей с ОНМТ при рождении [50–52]. Позже, в 2008 г., М.Ф. Arango и соавт. в своем исследовании предположили несколько механизмов, за счет которых реализуется нейропротективное действие магния: уменьшение пресинаптического высвобождения нейромедиатора – глутамата, блокада глутаматергических *N*-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов, усиление действия аденозина, улучшение буферизации кальция митохондриями и блокада поступления кальция внутрь клетки через потенциалозависимые каналы [53, 54].

Однако данные о результатах отдаленного наблюдения в школьном возрасте (6–11 лет) за детьми, матери которых получали препараты магния до родов, были менее утешительными (наблюдение в катамнезе охватило 77% из первоначальной когорты) и не обнаружили никакой существенной разницы в развитии когнитивных функций, способности к обучению, особенностях внимания и поведения. Более ранняя диагностика общей двигательной дисфункции не привела к снижению тяжести ДЦП в школьном возрасте [55]. Данные длительного наблюдения за детьми до 7–14 лет также не выявили существенных различий в нейромоторных, когнитивных или языковых способностях [56].

К настоящему времени было проведено по меньшей мере 5 метаанализов и выполнена оценка экономической эффективности, которые единогласно поддерживают использование антенатального введения $MgSO_4$ в качестве

нейропротектора [57]. Во многих странах существуют рекомендации по протективному применению магния. Так, Национальный институт здоровья США в 2015 г. рекомендовал использовать $MgSO_4$ у матерей при преждевременных родах на сроке 24–29 (+6) нед и, возможно, на сроке гестации 30–33 (+6) нед [58].

Постнатальное применение препаратов магния для нейропротекции

В связи с отчетливым нейропротективным эффектом антенатального введения $MgSO_4$ возникают вопросы в отношении подобного эффекта при его постнатальном применении у новорожденных с тяжелым перинатальным повреждением ЦНС. Считают, что нейропротективный эффект магния осуществляется через подавление чрезмерной активации NMDA-рецепторов, что обеспечивает биологически правдоподобный механизм ограничения отсроченной вторичной фазы гибели нейрональных клеток после перинатальной гипоксии-ишемии [59].

Интересен тот факт, что в ряде исследований у новорожденных с тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ) при рождении концентрация магния в сыворотке крови (0,64 ммоль/л; 95% ДИ 0,47–0,87) была статистически значимо ниже по сравнению с данным показателем у детей с легкой степенью ГИЭ или без нее (0,81 ммоль/л; 95% ДИ 0,75–0,87) [60]. Однако неясно, является ли низкая концентрация магния в крови при рождении результатом перенесенной тяжелой ante- и интранатальной гипоксии или низкое содержание магния само по себе повышает уязвимость ЦНС ребенка и ее восприимчивость к травмирующим факторам [1].

Фармакокинетическое исследование М. Levene и соавт., посвященное применению $MgSO_4$ у доношенных детей после перинатальной гипоксии-ишемии, еще в 1995 г. продемонстрировало, что $MgSO_4$ в дозе 250 мг/кг не приводит к развитию значимой гипотензии или брадикардии [61]. С тех пор было опубликовано 6 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, оценивающих применение $MgSO_4$ при терминальной гипоксии-ишемии, 5 из них были проведены до введения терапевтической гипотермии. В эти исследования были включены дети, родившиеся со сроком гестации ≥ 35 нед с признаками энцефалопатии средней и тяжелой степени. Магний им вводили внутривенно в течение 24 ч после рождения, реже в первые 6 ч жизни; его начальная доза, как правило, составляла 250 мг/кг, ее вводили в течение 30 мин с последующим повторением в дозе 125 мг/кг через 24 и 48 ч после рождения. При этом Н. Ichiba и соавт. (2002) показали, что наиболее благоприятные ранние исходы (в первые 2 нед жизни) при ГИЭ (восстановление сосательного рефлекса, нормализация рефлексов и мышечного тонуса) отмечались в том случае, если введение $MgSO_4$ начиналось в первые 6 ч жизни [62].

Среди исследований, посвященных отдаленным исходам, заслуживает внимания работа G. Gathwala и соавт. (2010), в ходе которой авторы проводили динамическое наблюдение за 40 доношенными новорожденными, перенесшими

тяжелую асфиксию при рождении. Авторы продемонстрировали снижение частоты нарушений, выявленных при проведении электроэнцефалографии (ЭЭГ) (в 43,75% случаев в контрольной группе по сравнению с 31,25% в группе детей, получавших $MgSO_4$) и компьютерной томографии (КТ) головного мозга (патологические изменения на КТ выявлены у 62,5% детей контрольной группы по сравнению с 37,5% случаев в группе детей, получавших $MgSO_4$), в группе новорожденных, получавших $MgSO_4$ в раннем неонатальном периоде. В то же время в исследовании не удалось выявить существенных различий при оценке детей по шкале Денвера II в возрасте 6 мес. Тем не менее авторы сделали выводы о том, что $MgSO_4$ хорошо переносится новорожденными и, вероятно, оказывает благоприятное влияние на детей, перенесших тяжелую асфиксию при рождении [63].

Безопасность и эффективность применения $MgSO_4$ в раннем неонатальном периоде оценивали в своей работе S.U. Rahman и соавт., но уже в сочетании с терапевтической гипотермией. Авторами был сделан вывод о благоприятном профиле безопасности $MgSO_4$ на фоне терапевтической гипотермии без значимой разницы по частоте летальных исходов и развития гипотензии между группами [64]. Однако исследование имело несколько методологических ограничений, связанных с критериями включения, тяжестью гипоксии, различиями терапевтических подходов.

Комплексный метаанализ, проведенный M. Tagin и соавт., продемонстрировал значительное уменьшение частоты неблагоприятных исходов: патологические отклонения в неврологическом статусе, амплитудно-интегрированной ЭЭГ или при нейровизуализации (ОР 0,48, 95% ДИ 0,30–0,77) [65]. Так, по данным H. Ichiba и соавт., у новорожденных со среднетяжелой и тяжелой ГИЭ (на основе критериев Sarnat), которым в течение 6 ч после рождения вводили $MgSO_4$ в возрасте 18 мес в 73% случаев было констатировано нормальное нервно-психическое развитие [62].

Гипомагниемия у новорожденных может быть установлена как диагноз при концентрации магния в сыворотке крови $\leq 0,62$ ммоль/л, а при содержании магния $\leq 0,5$ ммоль/л появляется клиническая симптоматика его дефицита [45].

В организме доношенного новорожденного содержится примерно 0,8 г магния. Поскольку лишь 1% общего количества магния в организме находится во внеклеточном пространстве, концентрация магния в плазме крови не представляет собой реальное отражение общего содержания магния в организме и в мягких тканях [66].

Концентрация магния в сыворотке крови поддерживается в относительно жестких границах и представляется универсальной для новорожденных, детей первого года жизни, детей более старшего возраста и для взрослых, при этом нормальные значения варьируют от 0,62 до 1,16 ммоль/л (от 1,5 до 2,8 мг/дл) [67]. В крови пуповины концентрация магния у здоровых доношенных новорожденных в среднем составляет 0,68 (0,6–0,76) ммоль/л, или 1,6 (1,45–1,83) мг/дл, и не зависит от пола, возраста, времени года, когда происходили роды [68], а также не зависит от соответствия массы тела сроку гестации [69] и метода родоразрешения [70].

По данным S.A. Atkinson и соавт., у недоношенных новорожденных со сроком гестации 32–36 нед концентрация магния в сыворотке крови пуповины была сходной с концентрацией магния у доношенных новорожденных и в среднем составляла 0,81 (0,59–1,0) ммоль/л, или 1,95 (1,43–2,45) мг/дл. После рождения и у доношенных, и у недоношенных новорожденных вначале отмечается некоторое снижение концентрации магния в сыворотке крови. К 48 ч жизни средняя концентрация магния в сыворотке крови начинает повышаться, достигая 0,77 ммоль/л (1,87 мг/дл) [71]. В дальнейшем концентрация магния в сыворотке крови повышается в течение всей 1-й недели жизни до нормальных значений (0,91 ммоль/л; 95% ДИ 0,55–1,26) [72] и лишь к концу 1-го месяца жизни постепенно снижается, достигая уровня детского возраста [71, 73].

В то же время в исследовании J.C. Marcus и соавт. (1998) было продемонстрировано статистически значимое снижение содержания ионизированного магния в сыворотке крови по мере увеличения степени зрелости плода. Было обследовано 97 новорожденных, из них 6 детей родились при сроке беременности < 32 нед, 28 детей родились на сроке от 33 до 37 нед беременности и 63 ребенка родились в срок. Концентрация ионизированного магния составила $0,69 \pm 0,14$; $0,63 \pm 0,10$ и $0,57 \pm 0,07$ ммоль/л в каждой из вышеуказанных групп соответственно [74].

Такие различия могут быть связаны с большей потребностью в усвоении магния на более ранних сроках беременности, более выраженной магнием-индуцированной вазодилатацией с целью поддержания адекватного кровотока для развивающихся тканей и органов или же с незрелой функцией паратиреоидного гормона на более ранних сроках беременности [74]. В настоящее время многие авторы видят причину постнатальных изменений концентрации магния в крови в резком подъеме секреции кальцитонина после рождения на фоне функционального гипопаратиреоидизма в раннем неонатальном периоде [75, 76].

К факторам, предрасполагающим к развитию гипомагниемии у новорожденных, относятся следующие состояния: сахарный диабет и гипомагниемия у матери; патологические потери жидкости (рвота, диарея); недоношенность; задержка внутриутробного развития; терапия осмотическими и петлевыми диуретиками, антибактериальная терапия пенициллином, карбенициллином, тикарциллином, аминогликозидами, амфотерицином В; длительное парентеральное питание с недостаточным содержанием магния; влияние гиперосмолярных растворов глюкозы; недостаточное содержание белка в пище; резекция части тонкой кишки; недостаточность поджелудочной железы; стеаторея; нарушение реабсорбции магния в почках из-за канальцевого ацидоза, гиперкальциемии; рахит; гиперальдостеронизм; гиперпаратиреоидизм; замедленное переливание крови, особенно цитратной; гипоксия, асфиксия, стресс, реакция на переохлаждение, травму, операции (особенно на сердце, брюшной полости); диабетическая эмбриопатия.

Описаны мутации генов *CLDN16* и *CLDN19*, которые лежат в основе развития наследственной гипомагниемии с гиперкальциурией и нефрокальцинозом. У больных детей

присутствует тяжелая, клинически выраженная гипомагниемия, концентрация магния в сыворотке крови от 0,1 до 0,4 ммоль/л, гипокальциурия и нефрокальциноз, первые проявления которых были установлены в возрасте 2–8 нед после рождения. Клинические симптомы заболевания были представлены полиурией/полидипсией, мышечными спазмами, судорогами, образованием конкрементов в почках и прогрессирующим нарушением почечной функции: почечная недостаточность в основном развивалась в детском или в подростковом возрасте [77–79].

Дефицит магния у детей клинически проявляется многообразием симптомов. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются артериальная гипертензия, все виды аритмий (тахикардия, экстрасистолия и т.д.), повышенная склонность к тромбозу, нарушение кровотока, головная боль. Низкое содержание магния – это фактор риска финального тромбообразования при внутрисерпечных кровоизлияниях. Со стороны ЦНС при низкой концентрации магния в сыворотке крови могут быть спутанность сознания, гипервозбудимость, а также мышечно-тетанические проявления: судороги мышц затылка, спины, лица, тремор рук, мышечная слабость. К висцеральным проявлениям относятся тошнота, рвота, диарея, гиперкинетические поносы, спастические запоры, урוליриаз, спазм сфинктера гортани, матки, бронхоспазм, пилороспазм, спазм сфинктеров желчевыводящих путей и протока поджелудочной железы, спазмы гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, понижение температуры тела, гемолитическая анемия [80].

Симптомы гипомагниемии у новорожденных представлены гипервозбудимостью, тремором, кишечными спазмами, ригидностью мышц, мышечной гипотонией, апноэ, генерализованными отеками, клоническими или тоническими судорогами. У недоношенных новорожденных могут быть вялость, низкий мышечный тонус, брадикардия, необычный крик с преобладанием высокочастотного компонента, глазная симптоматика, приступы апноэ. По данным электрокардиографии (ЭКГ) при гипомагниемии регистрируются инверсия зубца *T*, снижение и удлинение интервала *S–T* или удлинение интервалов *S–T* и *P–R*, плоский и широкий зубец *T*. При длительной гипомагниемии могут возникать желудочковые экстрасистолы, тахикардия, фибрилляции.

Патогенетическое лечение гипомагниемии у новорожденных заключается во внутривенном введении 25% раствора $MgSO_4$ в дозе 0,4 мл/кг массы тела каждые 8–12 ч и далее 1 раз в сутки (до устранения признаков гипомагниемии) [45].

Гипермагниемия у новорожденных диагностируют при содержании магния в сыворотке крови $>1,5$ ммоль/л, но только при концентрации магния $>2,5$ ммоль/л развивается клиническая симптоматика [45]. К основным причинам гипермагниемии относят избыточное поступление магния в организм плода незадолго до родов из-за введения матери большого количества магния (лечение презклампсии и т.д.), избыточное назначение магния новорожденному, недоношенность, асфиксию при рождении, почечную недостаточность, гемолиз. При избыточной магниевой терапии матери во время беременности у ребенка может возникнуть

задержка отхождения мекония (мекониальная пробка) за счет снижения моторики кишечника. Среди других симптомов в клинической картине гипермагниемии доминируют угнетение нервно-рефлекторной деятельности, мышечная гипотония, появление или усугубление дыхательной недостаточности. На ЭКГ при гипермагниемии регистрируется брадикардия; при тяжелой гипермагниемии появляются нарушения проводимости с расширением комплекса *QRS* и удлинением интервала *Q–T*. Полный блок и остановка сердца развиваются при концентрации магния в сыворотке крови $\geq 7,5$ ммоль/л.

Специфического лечения гипермагниемии нет, показаны отмена препаратов магния и проведение инфузионной терапии в режиме форсированного диуреза в сочетании с препаратами кальция (глюконата кальция), поскольку они могут снять наиболее тяжелые признаки интоксикации магнием. Избыток магния можно быстро устранить методом перитонеального диализа или гемодиализа.

Заключение

Представленные в настоящем обзоре результаты научных исследований, посвященные поиску нормативов содержания магния в различных органах и крови новорожденных и детей раннего возраста, свидетельствуют о том, что концентрация магния в каждой отдельной ткани является уникальной характеристикой данной ткани и может быть установлена только при непосредственном ее анализе. При этом в сыворотке крови содержится $<0,3\%$ общего количества магния в организме. Концентрация магния в печени младенцев первых недель жизни в среднем составляет 601,6 мкг/г органа (от 548,0 до 655,2 мкг/г). Концентрация магния в почках у младенцев выше, чем в печени, – в среднем 749,7 мкг/г органа (от 668,9 до 830,5 мкг/г). Результаты научных исследований, посвященные клиническим проявлениям дисбаланса магния в организме человека, свидетельствуют о том, что в клинической практике анализу преимущественно подвергается кровь, концентрация магния в сыворотке крови новорожденного в раннем неонатальном периоде зависит от многих аспектов, и среди них наибольшую роль играют антен- и интранатальные факторы, состояние здоровья беременной, наличие перинатальной патологии, а также отдельные медицинские вмешательства. Магний, поступающий в организм беременной с продуктами питания, водой и медикаментами, легко проникает через плацентарный барьер от матери к плоду. Пренатальное введение $MgSO_4$ обладает доказанными нейропротективными свойствами, снижая риск развития ДЦП. Постнатальное применение $MgSO_4$ у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, также демонстрирует достаточно обнадеживающий нейропротективный эффект, особенно в сочетании с терапевтической гипотермией. Однако в данном направлении необходимы дальнейшие исследования. Причины развития гипер- и гипомагниемии у новорожденных в неонатальном периоде разнообразны (в том числе генетически детерминированные). Указанные состояния нуждаются в своевременной диагностике, лечении и профилактике.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дегтярева Марина Васильевна (Marina V. Degtyareva) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неонатологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: mvdegtyareva@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1769-5430>

Сенькевич Ольга Александровна (Olga A. Senkevich) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии, неонатологии и перинатологии с курсом неотложной медицины Института непрерывного профессионального образования и аккредитации ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России, Хабаровск, Российская Федерация

E-mail: senkevicholga@ya.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4195-2350>

Карпова Анна Львовна (Anna L. Karpova) – кандидат медицинских наук, врач-неонатолог, врач анестезиолог-реаниматолог, заместитель главного врача по детству ГБУЗКО КОКБ, главный внештатный неонатолог Минздрава Калужской области, Калуга, Российская Федерация

E-mail: anna1409@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1024-0230>

Карпов Николай Юрьевич (Nikolay Yu. Karpov) – врач акушер-гинеколог ГБУЗ ЯО «Тутаевская ЦРБ», Тутаев, Российская Федерация

E-mail: karnik1965@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6728-726X>

ЛИТЕРАТУРА

- Lingam I., Robertson N.J. Magnesium as a neuroprotective agent: a review of its use in the fetus, term infant with neonatal encephalopathy, and the adult stroke patient // *Dev. Neurosci.* 2018. Vol. 40. P. 1–12. URL: <https://doi.org/10.1159/000484891>.
- Jahnen-Dechent W., Ketteler M. Magnesium basics // *Clin. Kidney J.* 2012. Vol. 5, suppl. 1. P. i3–i14.
- Барашков Г.К. Медицинская бионеорганика. Основы, аналитика, клиника. Москва : БИНОМ, 2011. 512 с.
- NICE: Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE Guidelines (CG107). 2011. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG107>.
- Дегтярева М.В., Сенькевич О.А., Карпова А.Л., Жакота Д.А. Обмен химических элементов у новорожденных. Ч. 1: Распределение магния в организме // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2019. Т. 7, № 3. С. 59–65.
- Elin R.J. Assessment of magnesium status // *Clin. Chem.* 1987. Vol. 33, N 11. P. 1965–1970.
- Walser M. Magnesium metabolism // *Rev. Physiol. Biochem. Exp. Pharmacol.* 1967. Vol. 59. P. 185–341.
- Elin R.J., Hosseini J.M. Magnesium content of mononuclear blood cells // *Clin. Chem.* 1985. Vol. 31. P. 377–380.
- Elin R.J., Johnson E. A method for the determination of the magnesium content of blood mononuclear cells // *Magnesium.* 1982. Vol. 1. P. 115–121.
- Millart H., Collery P., Lamiabie D. et al. The determination of lymphocyte magnesium content as a reliable laboratory test with regard to magnesium status // *J. Am. Coll. Nutr.* 1985. Vol. 4. P. 397.
- Erickson M.M., Poklis A., Gantner G.E., Dickinson A.W., Hillman L.S. Tissue mineral levels in victims of sudden infant death syndrome II. Essential minerals: copper, zinc, calcium, and magnesium // *Pediatr. Res.* 1983. Vol. 17, N 10. P. 784–787.
- Lapin C.A., Morrow G., Chvapil M., Belke D.P., Fisher R.S. Hepatic trace elements in the sudden infant death syndrome // *J. Pediatr.* 1976. Vol. 89. P. 607–608.
- Raie R.M., Smith H. Trace element deficiency and cot deaths // *Med. Sci. Law.* 1981. Vol. 21, N 1. P. 41–46.
- Steele R.J., Fogerty A.C., Willcox M.E., Clancy S.L. Metal content of the liver in sudden infant death syndrome // *J. Paediatr. Child Health.* 1984. Vol. 20, N 2. P. 141–142.
- Mortom A. Hypomagnesaemia and pregnancy // *Obstet. Med.* 2018. Vol. 11. P. 67–72.
- Дикке Г.Б. Мифы и факты применения магния в акушерской практике // *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2017. Т. 11, № 3. С. 59–68.
- Spatling L., Spatling G. Magnesium supplementation in pregnancy: a double-blind study // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1988. Vol. 95. P. 120–125.
- Makrides M., Crosby D.D., Shepherd E., Crowther C.A. Magnesium supplementation in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 4. CD000937. DOI: 10.1002/14651858.CD000937.pub2.
- Преждевременные роды. Клинические рекомендации (протокол). Москва, 2013. 21 с.
- Crowther C.A., Brown J., McKinlay C.J.D., Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 8. CD001060. DOI: 10.1002/14651858.CD001060.pub2.
- Preterm birth // *Williams Obstetrics.* 25th ed. / eds F.G. Cunningham, K.J. Leveno, S.L. Bloom, J.S. Dashe, B.L. Hoffman, B.M. Casey et al. New York : McGraw-Hill Education, 2018. P. 824.
- Watt-Morse M.L., Caritis S.N., Kridgen P.L. Magnesium sulfate is a poor inhibitor of oxytocin-induced contractility in pregnant sheep // *J. Matern. Fetal Med.* 1995. Vol. 4. P. 139–148.
- Steer C.M., Petrie R.H. A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1977. Vol. 129. P. 1–4.
- McCubbin J.M., Sibai B.M., Ardella T.N., Anderson G.D. Cardiopulmonary arrest due to acute maternal hypermagnesaemia // *Lancet.* 1981. Vol. 1, N 8228. P. 1058.
- Morisaki H., Yamamoto S., Morita Y., Kotake Y., Ochiai R., Takeda J. Hypermagnesemia-induced cardiopulmonary arrest before induction of anesthesia for emergency cesarean section // *J. Clin. Anesth.* 2000. Vol. 12. P. 224–226.
- Samol J.M., Lambers D.S. Magnesium sulfate tocolysis and pulmonary edema: the drug or the vehicle? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 192. P. 1430–1432.
- Preeclampsia // *Williams Obstetrics.* 25th ed. / eds F.G. Cunningham, K.J. Leveno, S.L. Bloom, J.S. Dashe, B.L. Hoffman, B.M. Casey et al. New York : McGraw-Hill Education, 2018. P. 737.
- Stone S.R., Pritchard J.A. Effect of maternally administered magnesium sulfate on the neonate // *Obstet. Gynecol.* 1970. Vol. 35. P. 574–577.
- Heinonen O.P., Slone D., Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA : Publishing Sciences Group, 1977. 440 p.
- Mittendorf R., Dambrosia J., Dammann O., Pryde P.G., Lee K.S., Ben-Ami T.E., Yousefzadeh D. Association between maternal serum ionized magnesium levels at delivery and neonatal intraventricular hemorrhage // *J. Pediatr.* 2002. Vol. 140. P. 540–546.

31. Chesley L.C., Tepper I. Plasma levels of magnesium attained in magnesium sulfate therapy for preeclampsia and eclampsia // *Surg. Clin. North Am.* 1957. Vol. 37. P. 353–367.
32. Dangman B.C., Rosen T.S. Magnesium levels in infants of mothers treated with MgSO₄ (abstract 262) // *Pediatr. Res.* 1977. Vol. 11. P. 415.
33. Cruikshank D.P., Pitkin R.M., Reynolds W.A., Williams G.A., Hargis G.K. Effects of magnesium sulfate treatment on perinatal calcium metabolism I. Maternal and fetal responses // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979. Vol. 134. P. 243–249.
34. Donovan E.F., Tsang R.C., Steichen J.J., Strub R.J., Chen I.W., Chen M. Neonatal hypermagnesemia: effect on parathyroid hormone and calcium homeostasis // *J. Pediatr.* 1980. Vol. 96. P. 305–310.
35. Stone S.R., Pritchard J.A. Effect of maternally administered magnesium sulfate on the neonate // *Obstet. Gynecol.* 1970. Vol. 35. P. 574–577.
36. Pruett K.M., Kirshon B., Cotton D.B., Adam K., Doody K.J. The effects of magnesium sulfate therapy on Apgar scores // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988. Vol. 159. P. 1047–1048.
37. Lipsitz P.J., English I.C. Hypermagnesemia in the newborn infant // *Pediatrics.* 1967. Vol. 40. P. 856–862.
38. Lipsitz P.J. The clinical and biochemical effects of excess magnesium in the newborn // *Pediatrics.* 1971. Vol. 47. P. 501–509.
39. Lamm C.I., Norton K.I., Murphy R.J.C., Wilkins I.A., Rabinowitz J.G. Congenital rickets associated with magnesium sulfate infusion for tocolysis // *J. Pediatr.* 1988. Vol. 113. P. 1078–1082.
40. Wilkins I.A., Goldberg J.D., Phillips R.N., Bacall C.J., Chervenak F.A., Berkowitz R.L. Long-term use of magnesium sulfate as a tocolytic agent // *Obstet. Gynecol.* 1986. Vol. 67. P. 38–40.
41. Dudley D., Gagnon D., Varner M. Long-term tocolysis with intravenous magnesium sulfate // *Obstet. Gynecol.* 1989. Vol. 73. P. 373–378.
42. Berghella V. Preterm labor // *Protocols for High-Risk Pregnancies. An Evidence-Based Approach*. 6th ed. / eds J.T. Queenan, C.Y. Spong, C.J. Lockwood : Wiley-Blackwell, 2015. P. 363–368.
43. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Интенсивная терапия новорожденных : руководство для врачей. Санкт-Петербург: Изд-во Н-Л, 2013. 672 с.
44. Анестезиология и интенсивная терапия в педиатрии : учебник. 3-е изд., перераб. и доп. / под ред. В.А. Михельсона, В.А. Гребенников. Москва : МЕДпресс-информ, 2009. 512 с.
45. Неонатология : национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. 848 с. (Серия «Национальные руководства»)
46. Руководство по перинатологии / под ред. Д.О. Иванова. Санкт-Петербург : Информ-Навигатор, 2015. Гл. 30. «Нарушения обмена магния». С. 646–660.
47. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. Москва, 2017. Вып. XVIII. Гл. 14. «Неонатология».
48. Sugimoto J., Romani A.M., Valentin-Torres A.M., Luciano A.A., Ramirez Kitchen C.M., Funderburg N. et al. Magnesium decreases inflammatory cytokine production: a novel innate immunomodulatory mechanism // *J. Immunol.* 2012. Vol. 188. P. 6338–6346.
49. Kanyar M., Manuck T.A., Stoddard G.J., Varner M.W., Clark E.A.S. Magnesium sulfate, chorioamnionitis, and neurodevelopment after preterm birth // *BJOG.* 2016. Vol. 123. P. 1161–1166.
50. Nelson K.B., Grether J.K. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? // *Pediatrics.* 1995. Vol. 95. P. 263–269.
51. Schendel D.E., Berg C.J., Yeargin-Allsopp M., Boyle C.A., Decoufle P. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years // *JAMA.* 1996. Vol. 276. P. 1805–1810.
52. Shepherd E., Salam R.A., Middleton P., Makrides M., McIntyre S., Badawi N. et al. Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane systematic reviews // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 8. CD012077. DOI: 10.1002/14651858.CD012077.pub2.
53. Arango M.F., Bainbridge D. Magnesium for acute traumatic brain injury // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. Vol. 4. CD005400. DOI: 10.1002/14651858.CD005400.pub3.
54. Wang L.C., Huang C.Y., Wang H.K., Wu M.H., Tsai K.J. Magnesium sulfate and nimesulide have synergistic effects on rescuing brain damage after transient focal ischemia // *J. Neurotrauma.* 2012. Vol. 29. P. 1518–1529.
55. Doyle L.W., Anderson P.J., Haslam R., Lee K.J., Crowther C. School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate versus placebo // *JAMA.* 2014. Vol. 312. P. 1105–1113.
56. Chollat C., Enser M., Houivet E., Provost D., Bénichou J., Marpeau L. et al. School-age outcomes following a randomized controlled trial of magnesium sulfate for neuroprotection of preterm infants // *J. Pediatr.* 2014. Vol. 165. P. 398–400.
57. Zeng X., Xue Y., Tian Q., Sun R., An R. Effects and safety of magnesium sulfate on neuroprotection: a meta-analysis based on PRISMA guidelines // *Medicine (Baltimore).* 2016. Vol. 95. P. e2451.
58. National Institute for Health and Care Excellence: preterm labour and birth. NICE Guideline 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/ng25>.
59. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Медикаментозная нейропротекция у доношенных новорожденных с тяжелой церебральной ишемией // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2016. Т. 13, № 3. С. 51–62.
60. Цейлиман В.Э., Попова А.С., Крупицкая Л.И., Синицкий А.И. Активность моноаминоксидазы тромбоцитов, МГ-АТФазы эритроцитов и содержание магния в сыворотке крови у новорожденных в острый период адаптации // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2010. № 5. С. 14–16.
61. Levene M., Blennow M., Whitelaw A., Hanko E., Fellman V., Hartley R. Acute effects of two different doses of magnesium sulphate in infants with birth asphyxia // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1995. Vol. 73. P. 174–177.
62. Ichiba H., Tamai H., Negishi H., Ueda T., Kim T.J., Sumida Y. et al. Randomized controlled trial of magnesium sulfate infusion for severe birth asphyxia // *Pediatr. Int.* 2002. Vol. 44. P. 505–509.
63. Gathwala G., Khera A., Singh J., Balhara B. Magnesium for neuroprotection in birth asphyxia // *J. Pediatr. Neurosci.* 2010. Vol. 5. P. 102–104.
64. Rahman S.U., Canpolat F.E., Onel M.Y., Evli A., Dilmun U., Parappil H. et al. Multicenter randomized controlled trial of therapeutic hypothermia plus magnesium sulfate versus therapeutic hypothermia plus placebo in the management of term and near-term infants with hypoxic ischemic encephalopathy (the Mag Cool study): a pilot study // *J. Clin. Neonatol.* 2015. Vol. 4. P. 158–163.
65. Tagin M., Shah P.S., Lee K.-S. Magnesium for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis // *J. Perinatol.* 2013. Vol. 33. P. 663–669.
66. Ryan M.F. The role of Mg in clinical biochemistry: an overview // *Ann. Clin. Biochem.* 1991. Vol. 28. P. 19–26.
67. Tsang R.C. Neonatal magnesium disturbances // *Am. J. Dis. Child.* 1972. Vol. 124. P. 282–293.
68. Handwerker S.M., Altura B.T., Royo B. et al. Ionized serum magnesium levels in umbilical cord blood of normal pregnant women at delivery: relationship to calcium, demographics, and birth weight // *Am. J. Perinatol.* 1993. Vol. 10. P. 392–397.
69. Namgung R., Tsang R.C., Specker B.L. et al. Reduced serum osteocalcin and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations and low bone mineral content in small for gestational age infants: evidence of decreased bone formation rates // *J. Pediatr.* 1993. Vol. 122. P. 269–275.
70. Bagnoli F., Bruchi S., Garasi G. et al. Relationship between mode of delivery and neonatal calcium homeostasis // *Eur. J. Pediatr.* 1990. Vol. 149. P. 800–803.
71. Atkinson S.A., Radde I.C., Anderson G.H. et al. Macromineral balances in premature infants fed their own mothers' milk or formula // *J. Pediatr.* 1983. Vol. 102. P. 99–106.
72. Rigo J., Pieltain C., Christmann V., Bonsante F., Moltu S.J., Iacobelli S. et al. Serum magnesium levels in preterm infants are higher than adult levels: a systematic literature review and meta-analysis // *Nutrients.* 2017. Vol. 9. P. E1125.
73. Walsh W.F., Butler D., Schmidt J.W. Report of a pilot study of cooling four preterm infants 32–35 weeks gestation with HIE // *J. Neonatal Perinatal Med.* 2015. Vol. 8. P. 47–51.
74. Marcus J.C., Valencia G.B., Altura B.T., Cracco R.Q., Jean-Baptiste D., Sinha K. et al. Serum ionized magnesium in premature and term infants // *Pediatr. Neurol.* 1998. Vol. 18. P. 311–314.
75. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С.А. Магний в медицине. Кишинев, 1992. 101 с.
76. Шабалов Н. П. Неонатология : учебное пособие для студентов медицинских вузов : в 2 т. 4-е изд., испр. и доп. Москва : МЕДпресс-информ, 2006. Т. I. 607 с.

77. Simon D.B., Lu Y., Choate K.A. et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺ resorption // *Science*. 1999. Vol. 285. P. 103–106.

78. Konrad M., Schaller A., Seelow D. et al. Mutations in the tight-junction gene claudin-19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement // *Am. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 79. P. 949–957.

REFERENCES

1. Lingam I., Robertson N.J. Magnesium as a neuroprotective agent: a review of its use in the fetus, term infant with neonatal encephalopathy, and the adult stroke patient. *Dev Neurosci* 2018; 40: 1–12. URL: <https://doi.org/10.1159/000484891>.

2. Jahnke-Dechent W., Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J.* 2012; 5 (suppl 1): i3–i14.

3. Barashkov G.K. Medical bioenergetics. Basics, analytics, clinic. Moscow: BINOM, 2011. 512 p. (in Russian)

4. NICE: Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE Guidelines (CG107). 2011. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG107>.

5. Degtyareva M.V., Senkevich O.A., Karpova A.L., Jacota D.A. Exchange of chemical elements in newborns. Part 1. Distribution of magnesium in the body. *Neonatology: novosti, mneniya, obucheniye* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (3): 59–65. (in Russian)

6. Elin R.J. Assessment of magnesium status. *Clin Chem.* 1987; 33 (11): 1965–70.

7. Walser M. Magnesium metabolism. *Rev Physiol Biochem Exp Pharmacol.* 1967; 59: 185–341.

8. Elin R.J., Hosseini J.M. Magnesium content of mononuclear blood cells. *Clin Chem.* 1985; 31: 377–80.

9. Elin R.J., Johnson E. A method for the determination of the magnesium content of blood mononuclear cells. *Magnesium.* 1982; 1: 115–21.

10. Millart H., Collier P., Lamiable D., et al. The determination of lymphocyte magnesium content as a reliable laboratory test with regard to magnesium status. *J Am Coll Nutr.* 1985; 4: 397.

11. Erickson M.M., Poklis A., Gantner G.E., Dickinson A.W., Hillman L.S. Tissue mineral levels in victims of sudden infant death syndrome II. Essential minerals: copper, zinc, calcium, and magnesium. *Pediatr Res.* 1983; 17 (10): 784–7.

12. Lapin C.A., Morrow G., Chvapil M., Belke D.P., Fisher R.S. Hepatic trace elements in the sudden infant death syndrome. *J Pediatr.* 1976; 89: 607–8.

13. Raie R.M., Smith H. Trace element deficiency and cot deaths. *Med Sci Law.* 1981; 21 (1): 41–6.

14. Steele R.J., Fogarty A.C., Willcox M.E., Clancy S.L. Metal content of the liver in sudden infant death syndrome. *J Paediatr Child Health.* 1984; 20 (2): 141–2.

15. Mortom A. Hypomagnesaemia and pregnancy. *Obstet Med.* 2018; 11: 67–72.

16. Dikhe G.B. Myths and facts of magnesium use in obstetric practice. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya* [Obstetrics, gynecology and reproduction]. 2017; 11 (3): 59–68. (in Russian)

17. Spatling L., Spatling G. Magnesium supplementation in pregnancy: a double-blind study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988; 95: 120–5.

18. Makrides M., Crosby D.D., Shepherd E., Crowther C.A. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 4: CD000937. DOI: 10.1002/14651858.CD000937.pub2.

19. Premature birth. Clinical recommendations (Protocol). Moscow, 2013: 21 p (in Russian).

20. Crowther C.A., Brown J., McKinlay C.J.D., Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 8: CD001060. DOI: 10.1002/14651858.CD001060.pub2.

21. Preterm birth. In: F.G. Cunningham, K.J. Leveno, S.L. Bloom, J.S. Dashe, B.L. Hoffman, B.M. Casey, et al. (eds). *Williams Obstetrics*. 25th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2018: 824.

22. Watt-Morse M.L., Caritis S.N., Kridgen P.L. Magnesium sulfate is a poor inhibitor of oxytocin-induced contractility in pregnant sheep. *J Matern Fetal Med.* 1995; 4: 139–48.

23. Steer C.M., Petrie R.H. A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1977; 129: 1–4.

79. Weber S., Schneider L., Peters M. et al. Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. Vol. 12. P. 1872–1881.

80. Громова О.А., Скородец А.Н., Егорова Е.Ю., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э., Юдина Н.В. Перспективы применения магния в педиатрии и детской неврологии // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2010. Т. 89, № 5. С. 142–149.

24. McCubbin J.M., Sibai B.M., Ardella T.N., Anderson G.D. Cardiopulmonary arrest due to acute maternal hypermagnesaemia. *Lancet.* 1981; 1 (8228): 1058.

25. Morisaki H., Yamamoto S., Morita Y., Kotake Y., Ochiai R., Takeda J. Hypermagnesaemia-induced cardiopulmonary arrest before induction of anesthesia for emergency cesarean section. *J Clin Anesth.* 2000; 12: 224–6.

26. Samol J.M., Lambers D.S. Magnesium sulfate tocolysis and pulmonary edema: the drug or the vehicle? *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192: 1430–2.

27. Preeclampsia. In: F.G. Cunningham, K.J. Leveno, S.L. Bloom, J.S. Dashe, B.L. Hoffman, B.M. Casey, et al. (eds). *Williams Obstetrics*. 25th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2018: 737.

28. Stone S.R., Pritchard J.A. Effect of maternally administered magnesium sulfate on the neonate. *Obstet Gynecol.* 1970; 35: 574–7.

29. Heinonen O.P., Slone D., Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977: 440 p.

30. Mittendorf R., Dambrosia J., Dammann O., Pryde P.G., Lee K-S., Ben-Ami T.E., Yousefzadeh D. Association between maternal serum ionized magnesium levels at delivery and neonatal intraventricular hemorrhage. *J Pediatr.* 2002; 140: 540–6.

31. Chesley L.C., Tepper I. Plasma levels of magnesium attained in magnesium sulfate therapy for preeclampsia and eclampsia. *Surg Clin North Am.* 1957; 37: 353–67.

32. Dangman B.C., Rosen T.S. Magnesium levels in infants of mothers treated with MgSO₄ (abstract 262). *Pediatr. Res.* 1977; 11: 415.

33. Cruikshank D.P., Pitkin R.M., Reynolds W.A., Williams G.A., Hargis G.K. Effects of magnesium sulfate treatment on perinatal calcium metabolism I. Maternal and fetal responses. *Am J Obstet Gynecol.* 1979; 134: 243–9.

34. Donovan E.F., Tsang R.C., Steichen J.J., Strub R.J., Chen I.W., Chen M. Neonatal hypermagnesaemia: effect on parathyroid hormone and calcium homeostasis. *J Pediatr.* 1980; 96: 305–10.

35. Stone S.R., Pritchard J.A. Effect of maternally administered magnesium sulfate on the neonate. *Obstet Gynecol.* 1970; 35: 574–7.

36. Pruett K.M., Kirshon B., Cotton D.B., Adam K., Doody K.J. The effects of magnesium sulfate therapy on Apgar scores. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 159: 1047–8.

37. Lipsitz P.J., English I.C. Hypermagnesaemia in the newborn infant. *Pediatrics.* 1967; 40: 856–62.

38. Lipsitz P.J. The clinical and biochemical effects of excess magnesium in the newborn. *Pediatrics.* 1971; 47: 501–9.

39. Lamm C.I., Norton K.I., Murphy R.J.C., Wilkins I.A., Rabinowitz J.G. Congenital rickets associated with magnesium sulfate infusion for tocolysis. *J Pediatr.* 1988; 113: 1078–82.

40. Wilkins I.A., Goldberg J.D., Phillips R.N., Bacall C.J., Chervenak F.A., Berkowitz R.L. Long-term use of magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Obstet Gynecol.* 1986; 67: 38–40.

41. Dudley D., Gagnon D., Varner M. Long-term tocolysis with intravenous magnesium sulfate. *Obstet Gynecol.* 1989; 73: 373–8.

42. Berghella V. Preterm labor. In: J.T. Queenan, C.Y. Spong, C.J. (eds). *Protocols for High-Risk Pregnancies. An Evidence-Based Approach*. 6th ed. Lockwood: Wiley-Blackwell, 2015: 363–8.

43. Alexandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V. Intensive care of newborns: A guide for physicians. Saint Petersburg: Izdatel'stvo N-L, 2013: 672 p. (in Russian)

44. Anesthesiology and intensive care in pediatrics: The textbook. 3rd ed., correct. and suppl. In: V.A. Mikhel'son, V.A. Grebennikov. Moscow : Medpress-inform, 2009: 512 p. (in Russian)

45. Neonatology: National guide. In: N.N. Volodin. Moscow: GEOTAR-Media, 2007: 848 p. (Series «National guidelines»). (in Russian)

46. Manual of Perinatology. In: D.O. Ivanov (ed.). Saint Petersburg: Inform-Navigator, 2015. Chapter 30. «Violations of magnesium metabolism»: 646–60. (in Russian)

47. Federal guide to the use of medicines (formulary system). In: A.G. Chuchalin (ed.). Moscow, 2017. Issue XVIII. Chapter 14. «Neonatology». (in Russian)
48. Sugimoto J., Romani A.M., Valentin-Torres A.M., Luciano A.A., Ramirez Kitchen C.M., Funderburg N., et al. Magnesium decreases inflammatory cytokine production: a novel innate immunomodulatory mechanism. *J Immunol.* 2012; 188: 6338–46.
49. Kamyar M., Manuck T.A., Stoddard G.J., Varner M.W., Clark E.A.S. Magnesium sulfate, chorioamnionitis, and neurodevelopment after preterm birth. *BJOG.* 2016; 123: 1161–6.
50. Nelson K.B., Grether J.K. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics.* 1995; 95: 263–9.
51. Schendel D.E., Berg C.J., Yeagain-Allsopp M., Boyle C.A., Decoufle P. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *JAMA.* 1996; 276: 1805–10.
52. Shepherd E., Salam R.A., Middleton P., Makrides M., McIntyre S., Badawi N., et al. Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 8: CD012077. DOI: 10.1002/14651858.CD012077.pub2.
53. Arango M.F., Bainbridge D. Magnesium for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 4: CD005400. DOI: 10.1002/14651858.CD005400.pub3.
54. Wang L.C., Huang C.Y., Wang H.K., Wu M.H., Tsai K.J. Magnesium sulfate and nimesulide have synergistic effects on rescuing brain damage after transient focal ischemia. *J Neurotrauma.* 2012; 29: 1518–29.
55. Doyle L.W., Anderson P.J., Haslam R., Lee K.J., Crowther C. School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate versus placebo. *JAMA.* 2014; 312: 1105–13.
56. Chollat C., Enser M., Houivet E., Provost D., Bénichou J., Marpeau L., et al. School-age outcomes following a randomized controlled trial of magnesium sulfate for neuroprotection of preterm infants. *J Pediatr.* 2014; 165: 398–400.
57. Zeng X., Xue Y., Tian Q., Sun R., An R. Effects and safety of magnesium sulfate on neuroprotection: a meta-analysis based on PRISMA guidelines. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e2451.
58. National Institute for Health and Care Excellence: preterm labour and birth. NICE Guideline 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/ng25>.
59. Zadornov A.A., Golomidov A.V., Grigoriev E.V. Drug-induced neuroprotection in full-term newborns with severe cerebral ischemia. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii [Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation]*. 2016; 13 (3): 51–62. (in Russian)
60. Tseilikman V.E., Popova A.S., Krupitskaya L.I., Sinitskiy A.I. Activity of platelet monoamine oxidase, MG-ATPase of erythrocytes and the content of magnesium in blood serum in newborns in the acute period of adaptation. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical Laboratory Diagnostics]*. 2010; (5): 14–6. (in Russian)
61. Levene M., Blennow M., Whitelaw A., Hanko E., Fellman V., Hartley R. Acute effects of two different doses of magnesium sulphate in infants with birth asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995; 73: 174–7.
62. Ichiba H., Tamai H., Negishi H., Ueda T., Kim T.J., Sumida Y., et al. Randomized controlled trial of magnesium sulfate infusion for severe birth asphyxia. *Pediatr Int.* 2002; 44: 505–9.
63. Gathwala G., Khera A., Singh J., Balhara B. Magnesium for neuroprotection in birth asphyxia. *J Pediatr Neurosci.* 2010; 5: 102–4.
64. Rahman S.U., Canpolat F.E., Oncel M.Y., Evli A., Dilmen U., Parappil H., et al. Multicenter randomized controlled trial of therapeutic hypothermia plus magnesium sulfate versus therapeutic hypothermia plus placebo in the management of term and near-term infants with hypoxic ischemic encephalopathy (the Mag Cool study): a pilot study. *J Clin Neonatol.* 2015; 4: 158–63.
65. Tagin M., Shah P.S., Lee K.-S. Magnesium for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol.* 2013; 33: 663–9.
66. Ryan M.F. The role of Mg in clinical biochemistry: an overview. *Ann Clin Biochem.* 1991; 28: 19–26.
67. Tsang R.C. Neonatal magnesium disturbances. *Am J Dis Child.* 1972; 124: 282–93.
68. Handwerker S.M., Altura B.T., Royo B., et al. Ionized serum magnesium levels in umbilical cord blood of normal pregnant women at delivery: relationship to calcium, demographics, and birth weight. *Am J Perinatol.* 1993; 10: 392–7.
69. Namgung R., Tsang R.C., Specker B.L., et al. Reduced serum osteocalcin and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations and low bone mineral content in small for gestational age infants: evidence of decreased bone formation rates. *J Pediatr.* 1993; 122: 269–75.
70. Bagnoli F., Bruchi S., Garasi G., et al. Relationship between mode of delivery and neonatal calcium homeostasis. *Eur J Pediatr.* 1990; 149: 800–3.
71. Atkinson S.A., Radde I.C., Anderson G.H., et al. Macromineral balances in premature infants fed their own mothers' milk or formula. *J Pediatr.* 1983; 102: 99–106.
72. Rigo J., Pieltain C., Christmann V., Bonsante F., Moltu S.J., Iacobelli S., et al. Serum magnesium levels in preterm infants are higher than adult levels: a systematic literature review and meta-analysis. *Nutrients.* 2017; 9: E1125.
73. Walsh W.F., Butler D., Schmidt J.W. Report of a pilot study of cooling four preterm infants 32–35 weeks gestation with HIE. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015; 8: 47–51.
74. Marcus J.C., Valencia G.B., Altura B.T., Cracco R.Q., Jean-Baptiste D., Sinha K., et al. Serum ionized magnesium in premature and term infants. *Pediatr Neurol.* 1998; 18: 311–4.
75. Chekman I.S., Gorchakova N.A., Nikolay S.L. Magnesium in medicine. Kishinev, 1992: 101 p. (in Russian)
76. Shabalov N.P. Neonatology: Textbook for medical students: in 2 vols. 4th ed., correct. and suppl. Moscow: Medpress-inform, 2006. Vol. I: 607 p. (in Russian)
77. Simon D.B., Lu Y., Choate K.A., et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺ resorption. *Science.* 1999; 285: 103–6.
78. Konrad M., Schaller A., Seelow D., et al. Mutations in the tight-junction gene claudin-19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am J Hum Genet.* 2006; 79: 949–57.
79. Weber S., Schneider L., Peters M., et al. Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 1872–81.
80. Gromova O.A., Skoromets A.N., Egorova E.Yu., Torshin I.Yu., Fedotova L.E., Yudina N.V. Prospects of magnesium application in pediatrics and pediatric neurology. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo [Pediatrics Journal named after G.N. Speransky]*. 2010; 89 (5): 142–9. (in Russian)