

Влияние магниезиальной терапии на ионный гомеостаз у женщин с преэклампсией

А.М.Красный^{1,2}, Г.В.Хлестова¹, А.Ю.Романов¹, В.С.Щипицына¹, О.Р.Баев¹

¹Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

²Институт биологии развития РАН им. Н.К.Кольцова, Москва, Российская Федерация

Цель. Оценка влияния магниезиальной терапии на ионный состав крови беременных с преэклампсией.

Пациенты и методы. В проспективном исследовании «случай–контроль» была исследована плазма крови 50 пациенток. Из них 30 женщин наблюдались с диагнозом «преэклампсия» (основная группа) и 20 женщин с физиологически протекающей беременностью (контрольная группа). Проведено сравнение концентрации ионов натрия, калия, кальция и магния в плазме крови пациенток. Уровень ионов калия определяли турбидиметрическим методом без депротеинизации, уровень ионов магния, кальция и натрия – колориметрическим методом.

Результаты. Установлено, что у женщин с преэклампсией на фоне проводившейся магниезиальной терапии достоверно повышены уровни магния ($p = 0,011$) и калия ($p = 0,012$), снижен уровень кальция ($p = 0,006$). Уровень натрия не имел значимых различий между группами. Обнаружена обратная корреляция между уровнем ионов магния и кальция ($p = 0,033$), а также слабая корреляция между уровнем ионов калия и артериальным систолическим давлением ($p = 0,062$).

Заключение. У женщин с преэклампсией на фоне магниезиальной терапии наблюдается дисбаланс ионов в плазме крови. В связи с этим необходимо контролировать у данной группы больных уровни магния, калия, кальция и в случае необходимости проводить их коррекцию.

Ключевые слова: беременность, гипертензия, ионный состав, калий, кальций, магний, натрий, преэклампсия

Для цитирования: Красный А.М., Хлестова Г.В., Романов А.Ю., Щипицына В.С., Баев О.Р. Влияние магниезиальной терапии на ионный гомеостаз у женщин с преэклампсией. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016; 15(6): 12–16. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-6-12-16

Influence of magnesium therapy on ion homeostasis in women with preeclampsia

A.M.Krasnyi^{1,2}, G.V.Khlestova¹, A.Yu.Romanov¹, V.S.Shchipsyna¹, O.R.Bayev¹

¹V.I.Kulakov Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

²N.K.Koltsov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

The objective. Assessment of the influence of magnesium therapy on blood ion composition in pregnant women with preeclampsia.

Patients and methods. In a prospective «case–control» study, blood plasma of 50 female patients was examined. Of them 30 women were observed with the diagnosis «preeclampsia» (basic group) and 20 women with physiological pregnancy (control group). Ion concentrations of sodium, potassium, calcium and magnesium in blood plasma of patients were compared. The level of potassium ions was determined by turbidimetric method without deproteinization, levels of magnesium, calcium and sodium ions by colorimetric method.

Results. As has been found, women with preeclampsia against the background of magnesium therapy have significantly elevated levels of magnesium ($p = 0.011$) and potassium ($p = 0.012$), lower levels of calcium ($p = 0.006$). The sodium level did not have significant differences between the groups. We have found a reverse correlation between magnesium and calcium ion levels ($p = 0.033$), and also a weak correlation between potassium ion levels and blood systolic pressure ($p = 0.062$).

Conclusion. In women with preeclampsia against the background of magnesium therapy ion blood plasma imbalance can be observed. In this connection, the levels of magnesium, potassium, calcium should be controlled and, if necessary, corrected in this group of patients.

Key words: pregnancy, hypertension, ion composition, potassium, calcium, magnesium, sodium, preeclampsia

For citation: Krasnyi A.M., Khlestova G.V., Romanov A.Yu., Shchipsyna V.S., Bayev O.R. Influence of magnesium therapy on ion homeostasis in women with preeclampsia. *Vopr. ginek. akus. perinatol.* (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2016; 15(6): 12–16. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2016-6-12-16

Для корреспонденции:

Красный Алексей Михайлович, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией цитологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, старший научный сотрудник Института биологии развития РАН им. Н.К.Кольцова

Адрес: 117997, Москва, ул. Акад. Опарина, 4

Телефон: (495) 438-2272

E-mail: a_krasnyi@oparina4.ru

For correspondence:

Aleksey M. Krasnyi, PhD in biology, head of the laboratory of cytology, V.I.Kulakov Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, senior research fellow at N.K.Koltsov Institute of Developmental Biology

Address: 4, ul. Akad. Oparina, Moscow, 117997, Russian Federation

Phone: (495) 438-2272

E-mail: a_krasnyi@oparina4.ru

Презклампсия (ПЭ) – состояние, развивающееся во второй половине беременности, которое характеризуется гипертензией ($>140/90$ мм рт. ст.), протеинурией ($>0,3$ г/л в суточной моче) и является одной из основных причин преждевременных родов, материнской и неонатальной заболеваемости и смертности [1–3]. По данным последних эпидемиологических исследований, у 5–7% женщин беременность осложняется ПЭ [4]. Выдвигаются различные теории патогенеза ПЭ, однако глубинные молекулярные механизмы этого заболевания остаются неясными, но, вероятно, они многофакторны: дисфункция эндотелиальных клеток, чрезмерная вазоконстрикция, воспаление, иммунологические расстройства [5–7].

Активно обсуждается роль ионов плазмы крови в развитии гипертензивных расстройств во время беременности. Сульфат магния используется в течение длительного времени в акушерской практике при угрозе преждевременных родов, ПЭ и эклампсии. Показано, что уровень магния при ПЭ может быть понижен по сравнению с пациентками с нормально протекающей беременностью, а его повышение оказывает профилактическое воздействие в отношении развития судорог [8–10].

В то время как проводимая терапия в целом считается безопасной, в литературе имеются указания на отдельные случаи гипокальциемии или гиперкалиемии, утяжеляющие клиническую ситуацию, как побочный эффект при использовании магнезиальной терапии [11, 12]. При исследовании уровня ионов калия и натрия у пациенток с ПЭ не было выявлено достоверных отличий, также остается неуточненным – снижается ли уровень кальция [13, 14]. Влияние магнезиальной терапии на изменение концентраций вышеперечисленных ионов в плазме крови изучено недостаточно, что не позволяет прогнозировать нарушения ионного гомеостаза и проводить предупреждающую терапию.

Цель – оценка изменений ионного гомеостаза у беременных женщин с ПЭ на фоне проведения магнезиальной терапии.

Пациенты и методы

В проспективное исследование «случай-контроль» были включены 50 беременных женщин в третьем триместре беременности, подписавших информированное согласие на участие в данном исследовании. Исследование было одобрено комиссией по этике Научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова.

Основную группу составили 30 пациенток с ПЭ, из них 4 женщины с тяжелой формой, 26 – с умеренной. Диагноз ПЭ был выставлен с использованием критериев, представленных в клинических рекомендациях «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» [1]. 20 пациенток с физиологически протекающей беременностью вошли в группу сравнения. Группы пациенток, включенных в исследование, были сопоставимы по демографическим характеристикам. Средний возраст пациенток составил $32,6 \pm 6,0$ и $29,8 \pm 8,1$ лет соответственно. Все женщины с диагнозом «ПЭ» получали антигипертензивную терапию и магнезиальную терапию 25% раствором магния сульфата 20 мл в/в

медленно (за 10 мин) и 100 мл через инфузомат со скоростью 2 г/ч.

Критериями включения в исследование для основной группы были одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле, осложненная ПЭ; для контрольной группы – неосложненное течение данной одноплодной беременности, наступившей в естественном цикле. Критериями исключения были острые воспалительные заболевания, тяжелая экстрагенитальная патология, аутоиммунные и онкологические заболевания у пациенток.

Забор крови осуществляли через 2–4 ч после окончания магнезиальной терапии. Уровень ионов калия определяли турбидиметрическим методом без депротеинизации, уровень ионов магния, кальция и натрия – колориметрическим методом с использованием реагентов производства «Витал» (Россия). Измерения проводили согласно инструкции изготовителя.

В качестве исследуемого материала была использована плазма венозной крови, полученная путем двухступенчатого центрифугирования при 200 g в течение 10 мин при 4°C и 4500 g в течение 10 мин. Для забора крови использовались стандартные пробирки с Li-гепарином в качестве антикоагулянта. От момента забора крови до проведения тестов проходило не более 30 мин.

Статистическую обработку данных выполняли при помощи пакета программ Statistica 10 (USA) с применением теста Манна-Уитни для сравнения непараметрических данных, t-теста для сравнения параметрических данных. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке клинико-анамнестических характеристик пациенток с ПЭ и пациенток контрольной группы не было выявлено статистически значимых различий по возрасту ($32,6 \pm 6,0$ и $29,8 \pm 8,1$ лет соответственно, $p = 0,227$) и индексу массы тела ($30,1 \pm 6,1$ и $27,2 \pm 3,4$ кг, $p = 0,086$) (табл. 1). Не было выявлено различий по числу беременностей и паритету родов между группами. Систолическое артериальное давление составило $134,9 \pm 13,9$ и $114,9 \pm 4,6$ мм рт. ст. в группе ПЭ и контрольной соответственно ($p < 0,001$), диастолическое – $86,0 \pm 11,9$ и $73,9 \pm 7,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднее – $102,2 \pm 11,7$ и $87,6 \pm 5,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Вес детей при рождении составил 2026 ± 967 г в группе ПЭ и 3098 ± 395 г в контрольной ($p < 0,001$).

Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики пациенток

Показатель	Контрольная группа	ПЭ	p
Возраст, лет*	$29,8 \pm 8,1$	$32,6 \pm 6,0$	0,227
ИМТ, кг/м ² *	$27,2 \pm 3,4$	$30,1 \pm 6,1$	0,086
Срок гестации, недель*	$38,7 \pm 0,9$	$33,4 \pm 4,1$	$<0,001$
Беременность по счету**	2 (2–3)	1,5 (1–3)	0,256
Роды по счету**	1 (1–2)	1 (1–2)	0,412
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.*	$114,9 \pm 4,6$	$134,9 \pm 13,9$	$<0,001$
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.*	$73,9 \pm 7,3$	$86,0 \pm 11,9$	$<0,001$

*Данные представлены как медианы с интерквартильным размахом, тест Манна-Уитни;

**Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение t-test.

Таблица 2. Уровни содержания ионов в плазме крови

Ионы, ммоль/л	Норма			Преэклампсия			p
	медиана	75%	25%	медиана	75%	25%	
K ⁺	3,77	4,46	3,41	4,6	4,75	3,59	0,012
Na ⁺	147,6	193,0	130,5	130,0	155	119,9	0,363
Mg ²⁺	0,66	0,72	0,64	1,12	1,62	0,72	0,011
Ca ²⁺	2,32	2,56	2,26	2,13	2,33	1,85	0,006

Данные представлены как медианы с интерквартильным размахом.

При сравнении исследуемых групп были выявлены достоверные различия по содержанию калия, кальция и магния (табл. 2). На фоне магниальной терапии уровень магния в плазме крови был почти в 2 раза выше, чем в группе сравнения. Уровень ионов натрия не различался в группах сравнения, что согласуется с литературными данными [13].

Также было обнаружено достоверное повышение ионов калия на фоне магниальной терапии. Взаимосвязь между уровнем калия и магния была изучена в ряде исследований. Показано, что нормализация сниженного уровня магния сопровождается восстановлением уровня калия [16]. Сочетание гипермагниемии с гиперкалиемией, наблюдаемое в исследуемых группах, описано только в нескольких клинических наблюдениях при лечении тяжелой ПЭ [12, 17]. Причем известно, что вне беременности повышение уровня магния не приводит к возникновению гиперкалиемии у пациентов с нормальной функцией почек [18]. В двух наблюдениях имела место сниженная экскреция калия на фоне магниальной терапии [12, 17]. Важность изменения уровня ионов калия заключается в том, что при ПЭ его концентрация может иметь обратную связь с артериальным давлением [15]. Проведенное нами исследование показало слабую обратную корреляцию между уровнем ионов калия и систолическим давлением пациентов ($p = 0,062$).

Полученные результаты показали, что в группе ПЭ на фоне магниальной терапии концентрация ионов кальция достоверно снижена относительно женщин с физиологическим течением беременности. Корреляционный анализ показал, что повышение уровня магния приводит к снижению уровня кальция у женщин с ПЭ ($p = 0,03$). На данный момент существует несколько работ, в которых было изучено влияние магниальной терапии на уровень кальция. Kisters et al. доказали антагонизм уровней магния и кальция, тогда как Aali et al. не обнаружили связи между ними [19, 20].

На уровень кальция в плазме во время ПЭ может оказывать влияние вазопрессин, регулирующий экскрецию кальция в почечных канальцах. Исследования на животных показали, что повышение концентрации ионов магния приводит к высвобождению вазопрессина из нейронов гипоталамуса [21].

Кальций играет важную роль в развитии ПЭ: мета-анализ, выполненный Imdad et al., показал, что прием препаратов кальция во время беременности был связан со снижением риска развития гестационной гипертензии на 45% [22]. При этом значительное число работ отмечает повышенную реабсорбцию кальция у беременных с ПЭ [23]. По данным последнего мета-анализа, ежедневный прием кальция снижает вероятность развития ПЭ на 40%, что может свидетель-

ствовать о необходимости приема препаратов кальция пациентками с высоким риском развития данной патологии [24]. Однако авторы подчеркивают, что все семь исследований, показавших роль кальция в профилактике ПЭ, были проведены на относительно небольших выборках пациентов, в то время как три исследования, выполненные на больших выборках, не показали этого эффекта.

Обнаруженное нами снижение содержания ионов кальция у женщин с ПЭ на фоне магниальной терапии свидетельствует о необходимости контроля его уровня в процессе лечения.

Заключение

Увеличение концентрации ионов магния в крови у женщин с ПЭ в процессе магниальной терапии сочетается с выраженными изменениями содержания других ионов. Возможно развитие потенциально опасного повышения уровня калия и снижения кальция. В связи с этим требуется контроль за ионным балансом в плазме крови во время проведения магниальной терапии.

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия». 2013.
2. Davies EL, Bell JS, Bhattacharya S. Preeclampsia and preterm delivery: A population-based case-control study. *Hypertens pregnancy*. 2016;35(4):510-9.
3. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Heal*. 2014;2(6):e323-33.
4. Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GHA, Schielen PCJL. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66(4):225-39.
5. Зиганшина М, Шилова Н, Хасбиуллина Н, Новаковский М, Николаева М, Кан Н и др. Аутоантитела к антигену эндотелия при преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2016;3:24-31.
6. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2005;46(6):1243-9.
7. Hubel CA, Wallukat G, Wolf M, Herse F, Rajakumar A, Roberts JM, et al. Agonistic angiotensin II type 1 receptor autoantibodies in postpartum women with a history of preeclampsia. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2007;49(3):612-7.
8. Handwerker SM, Altura BT, Altura BM. Ionized serum magnesium and potassium levels in pregnant women with preeclampsia and eclampsia. *J Reprod Med*. 1995;40(3):201-8.
9. Fong J, Khan A. Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care. *Can Fam Physician*. 2012;58(2):158-62.
10. Савельева ГМ, Шалина РИ, Курцер МА, Штабницкий АМ, Куртенок НВ, Коновалова ОВ. Эклампсия в современном акушерстве. *Акушерство и гинекология*. 2010;6:4-9.
11. Monif GR, Savory J. Iatrogenic maternal hypocalcemia following magnesium sulfate therapy. *JAMA*. 1972;219(11):1469-70.
12. Hudali T, Takkar C. Hypocalcemia and hyperkalemia during magnesium infusion therapy in a pre-eclamptic patient. *Clin case reports*. 2015;3(10):827-31.
13. Tabassum H, Al-jameil N, Ali MN, Khan FA, Al-rashed M. Status of serum electrolytes in preeclamptic pregnant women of Riyadh, Saudi Arabia. *Biomed Res*. 2015;36(2):210-24.

14. Imdad A, Jabeen A, Bhutta ZA. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. *BMC Public Health*. 2011;11(Suppl 3):S18.
15. Ephraim RKD, Osakunor DNM, Denkyira SW, Eshun H, Amoah S, Anto EO. Serum calcium and magnesium levels in women presenting with pre-eclampsia and pregnancy-induced hypertension: a case-control study in the Cape Coast metropolis, Ghana. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:390.
16. Solomon R. The relationship between disorders of K⁺ and Mg⁺ homeostasis. *Semin Nephrol*. 1987;7(3):253-62.
17. Iglesias M-H, Giesbrecht EM, von Dadelszen P, Magee LA. Postpartum hyperkalemia associated with magnesium sulfate. *Hypertens pregnancy*. 2011;30(4):481-4.
18. Fassler CA, Rodriguez RM, Badesch DB. Magnesium toxicity as a cause of hypotension and hypoventilation. Occurrence in patients with normal renal function. *Arch Intern Med* 1604-1606, 1985. 1985; (United States LG-English PT-Journal EM-198600):1604-6.
19. Kisters K, Barenbrock M, Louwen F, Hausberg M, Rahn KH, Kosch M. Membrane, intracellular, and plasma magnesium and calcium concentrations in preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2000;13(7):765-9.
20. Aali S, Khazaeli P, Ghasemi F, Mehdizadeh A. Serum magnesium and calcium ions in patients with severe pre-eclampsia/eclampsia undergoing magnesium sulfate therapy. *Med Sci Monit*. 2007;13(4):CR191-4.
21. Dayanithi G, Nordmann JJ. Chloride and magnesium dependence of vasopressin release from rat permeabilized neurohypophyseal nerve endings. *Neurosci Lett*. 1989;106(3):305-9.
22. Sibai BM, Lipshitz J, Anderson GD, Dilts PV. Reassessment of intravenous MgSO₄ therapy in preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol*. 1981;57(2):199-202.
23. Sandip S, Asha K, Paulin G, Hiren S, Gagandeep S, Amit V. a Comparative Study of Serum Uric Acid, Calcium and Magnesium in Preeclampsia and Normal Pregnancy. *J Advanc Res Biol Sci*. 2013;5(1):55-8.
24. Tang R, Tang IC, Henry A, Welsh A. Limited evidence for calcium supplementation in preeclampsia prevention: a meta-analysis and systematic review. *Hypertens pregnancy*. 2015;34(2):181-203.
25. López-Jaramillo P. Calcium, nitric oxide, and preeclampsia. *Semin Perinatol*. 2000;24(1):33-6.

References

1. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii «Gipertenzivnye rasstroistva vo vremya beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya». 2013. (In Russian).
2. Davies EL, Bell JS, Bhattacharya S. Preeclampsia and preterm delivery: A population-based case-control study. *Hypertens pregnancy*. 2016;35(4):510-9.
3. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Heal*. 2014;2(6):e323-33.
4. Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GHA, Schielen PCJL. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. 2011; 66(4):225-39.
5. Ziganshina M, Shilova N, Khasbiullina N, Novakovskii M, Nikolaeva M, Kan N, et al. Autoantibodies against endothelial antigens in preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;3:24-31. (In Russian).
6. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2005;46(6):1243-9.
7. Hubel CA, Wallukat G, Wolf M, Herse F, Rajakumar A, Roberts JM, et al. Agonistic angiotensin II type 1 receptor autoantibodies in postpartum women with a history of preeclampsia. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2007;49(3):612-7.

8. Handwerker SM, Altura BT, Altura BM. Ionized serum magnesium and potassium levels in pregnant women with preeclampsia and eclampsia. *J Reprod Med*. 1995;40(3):201-8.
9. Fong J, Khan A. Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care. *Can Fam Physician*. 2012;58(2):158-62.
10. Savel'eva GM, Shalina RI, Kurtser MA, Shtabnitskii AM, Kurtenok NV, Kononova OV. Eklampsiya v sovremennom akusherstve. *Obstetrics and Gynecology*. 2010;6:4-9. (In Russian).
11. Monif GR, Savory J. Iatrogenic maternal hypocalcemia following magnesium sulfate therapy. *JAMA*. 1972;219(11):1469-70.
12. Hudali T, Takkar C. Hypocalcemia and hyperkalemia during magnesium infusion therapy in a pre-eclamptic patient. *Clin case reports*. 2015;3(10):827-31.
13. Tabassum H, Al-jameil N, Ali MN, Khan FA, Al-rashed M. Status of serum electrolytes in preeclamptic pregnant women of Riyadh, Saudi Arabia. *Biomed Res*. 2015;26(2):219-24.
14. Imdad A, Jabeen A, Bhutta ZA. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. *BMC Public Health*. 2011;11(Suppl 3):S18.
15. Ephraim RKD, Osakunor DNM, Denkyira SW, Eshun H, Amoah S, Anto EO. Serum calcium and magnesium levels in women presenting with pre-eclampsia and pregnancy-induced hypertension: a case-control study in the Cape Coast metropolis, Ghana. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:390.
16. Solomon R. The relationship between disorders of K⁺ and Mg⁺ homeostasis. *Semin Nephrol*. 1987;7(3):253-62.
17. Iglesias M-H, Giesbrecht EM, von Dadelszen P, Magee LA. Postpartum hyperkalemia associated with magnesium sulfate. *Hypertens pregnancy*. 2011;30(4):481-4.
18. Fassler CA, Rodriguez RM, Badesch DB. Magnesium toxicity as a cause of hypotension and hypoventilation. Occurrence in patients with normal renal function. *Arch Intern Med* 1604-1606, 1985. 1985; (United States LG-English PT-Journal EM-198600):1604-6.
19. Kisters K, Barenbrock M, Louwen F, Hausberg M, Rahn KH, Kosch M. Membrane, intracellular, and plasma magnesium and calcium concentrations in preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2000;13(7):765-9.
20. Aali S, Khazaeli P, Ghasemi F, Mehdizadeh A. Serum magnesium and calcium ions in patients with severe pre-eclampsia/eclampsia undergoing magnesium sulfate therapy. *Med Sci Monit*. 2007;13(4):CR191-4.
21. Dayanithi G, Nordmann JJ. Chloride and magnesium dependence of vasopressin release from rat permeabilized neurohypophyseal nerve endings. *Neurosci Lett*. 1989;106(3):305-9.
22. Sibai BM, Lipshitz J, Anderson GD, Dilts PV. Reassessment of intravenous MgSO₄ therapy in preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol*. 1981;57(2):199-202.
23. Sandip S, Asha K, Paulin G, Hiren S, Gagandeep S, Amit V. a Comparative Study of Serum Uric Acid, Calcium and Magnesium in Preeclampsia and Normal Pregnancy. *J Advanc Res Biol Sci*. 2013;5(1):55-8.
24. Tang R, Tang IC, Henry A, Welsh A. Limited evidence for calcium supplementation in preeclampsia prevention: a meta-analysis and systematic review. *Hypertens pregnancy*. 2015;34(2):181-203.
25. López-Jaramillo P. Calcium, nitric oxide, and preeclampsia. *Semin Perinatol*. 2000;24(1):33-6.

Информация о соавторах:

Хлестова Галина Владимировна, аспирант Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России
 Адрес: 117997, Москва, ул. Акад. Опарина, 4
 Телефон: (694) 783-8076
 E-mail: g_khlestova@oparina4.ru

Романов Андрей Юрьевич, клинический ординатор Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России
 Адрес: 117997, Москва, ул. Акад. Опарина, 4
 Телефон: (903) 158-9400
 E-mail: romanov1553@yandex.ru