

УДК 616.248; 612.126

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-11\(45\)-1840-1851](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-11(45)-1840-1851)

Височина Ірина Леонідівна професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, тел.: (050) 453-43-04, <https://orcid.org/0000-0003-3532-5035>

Березуцький Іван аспірант кафедри сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, <https://orcid.org/0009-0006-0474-763X>

МАГНІЙ У ПАТОГЕНЕЗІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ. ОГЛЯД

Анотація. Велика та неухильно зростаюча поширеність бронхіальної астми (БА) стимулює інтерес дослідників до пошуків ефективних методів лікування та профілактики даного патологічного стану, який значною мірою погіршує якість життя цих хворих. Особливу увагу дослідники приділяють пошуку ключових ланок патогенезу БА, вплив на які дозволив би суттєво покращити контроль її перебігу та важкості. Останні роки відзначається зростання досліджень, які присвячені ролі мікроелементів в патогенезі БА. Зв'язок між дефіцитом магнію та розвитком БА доведений науковцями ще 30 років тому, але тільки в останні декілька років були отримані нові дані, які потребують аналізу. Метою статті було надати оновлену інформацію про поточні докази ролі сироваткового магнію в патогенезі БА. Для досягнення мети було проведено аналіз наукових досліджень відповідного напрямку, результати яких були видані протягом останніх 5 років у журналах, зареєстрованих в наукометричних базах Scopus, MEDLINE, PubMed, EMBASE, Web of Science. Було відібрано та проаналізовано понад 200 джерел, безпосередньо в огляді використано 39 публікацій.

Аналітичний огляд літературних джерел показав, що дефіцит магнію є важливою ланкою патогенезу хвороб, пов'язаних із запаленням, алергією та порушенням функції центральної та автономної нервової системи, що є характерним в тому разі і для патогенезу БА. Серед найбільш значущих аспектів цих взаємозв'язків для клініцистів є дослідження впливу гіпомагніємії на патогенез БА. Також слід зазначити, що БА дуже часто перебігає з депресивними станами, отже доведений взаємовплив і між цими двома патологічними станами. Встановлено, що погіршення перебігу депресії супроводжується загостренням БА, та навпаки. Низкою досліджень доведено, що рівень сироваткового магнію має сильну кореляцію зі ступенем тяжкості БА та депресії, тому він може використовуватися як біологічний

маркер обох захворювань. Відновлення нормального рівню сироваткового магнію сприяє покращенню стану хворих на БА та депресію, тому може застосовуватися в комплексному лікуванні цих хвороб. Корекція дефіциту сироваткового магнію неможлива дієтичним шляхом, тому вимагає прийому фармакологічних препаратів магнію. Усунення гіпомagneмії представляється дуже перспективним доповненням комплексного лікування БА, проте вимагає подальшого дослідження.

Ключові слова: бронхіальна астма, депресія, лікування, профілактика, мікроелементи, магній, гіпомagneмія, дієта, препарати магнію.

Vysochyna Iryna Leonidivna D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Family Medicine at the Faculty of Postgraduate Education and Propaedeutics of Internal Medicine, Dnipro State Medical University, Dnipro, тел.: (050) 453-43-04, <https://orcid.org/0000-0003-3532-5035>

Berezutskyi Ivan Postgraduate of the Department of Family Medicine at the Faculty of Postgraduate Education and Propaedeutics of Internal Medicine, Dnipro State Medical University, Dnipro, <https://orcid.org/0009-0006-0474-763X>

THE MAGNESIUM IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA. A REVIEW

Abstract. Big and growing prevalence of bronchial asthma, stimulates concern for search of effective methods of treatment and prevention of the disease, which significantly worsens the quality of life of patients. The researchers pay special attention to the search for key parts in pathogenesis of bronchial asthma, effect of this pathogenesis key parts would allow to improve course of the illness significantly. In recent years, there has been an increase in research on the role of microelements in the pathogenesis of bronchial asthma. The correlation between magnesium deficiency and the development of bronchial asthma has been known to scientists for more than 30 years, but only in the last few years have new data been obtained that require analysis. The purpose of the review is to provide an update on the current evidence for the role of blood magnesium level in the pathogenesis of bronchial asthma. To achieve the purpose, was carried out an analysis of scientific researches published in Scopus, MEDLINE, PubMed, EMBASE, Web of Science. More than 200 sources were selected and analyzed, 39 publications were directly used in the review.

The analysis showed that magnesium deficiency is an important part of the pathogenesis of diseases associated with inflammation, allergies, and dysfunction of the central nervous system and autonomic nervous system. Considering that all abovementioned conditions are intrinsic of bronchial asthma, studies of the correlation between this conditions and magnesium deficiency are most perspective.

Bronchial asthma is frequently associated with depressive disorder, the comorbidity of two conditions is proven. It was established that the deterioration of the course of depression is associated with exacerbation of bronchial asthma, and vice versa. It has also been established that the level of magnesium deficiency has a high correlation with the severity of bronchial asthma and depression, so it can be used as a biological marker of both diseases. Magnesium deficiency correction helps improving the condition of patients with bronchial asthma and depression, so it can be used in the combined treatment of these diseases. Correction of magnesium deficiency is impossible through diet, so it requires taking magnesium medications. Correction of hypomagnesemia appears to be a promising addition to treatment of bronchial asthma and requires further research.

Keywords: bronchial asthma, blood trace elements, magnesium.

Постановка проблеми. Бронхіальна астма (БА) є захворюванням, яке зазвичай обмежує працездатність пацієнтів та погіршує якість їх життя, бо обов'язково супроводжується періодами загострення, під час яких зовнішнє дихання порушується значною мірою. Поширеність БА неухильно зростає в останні десятиріччя як в Україні, так й в країнах Європи та США [37]. За даними останніх досліджень в Україні, як й в більшості інших країн, 80% випадків загострення БА не вимагають госпіталізації та можуть лікуватися в амбулаторних умовах [21, 23] і саме від лікарів первинної ланки системи охорони здоров'я залежить якість життя більшості хворих на БА. Проте провідні вітчизняні фахівці з пульмонології констатують недостатню ефективність надання допомоги хворим на БА в амбулаторних умовах, яку пояснюють як об'єктивними, так й суб'єктивними обставинами [24].

До об'єктивних обставин, що негативно впливають на ефективність лікування відносять недосконалість наших знань про патогенез захворювання. Освідомлення цього спонукає дослідників до продовження пошуків ключових ланок патогенезу та ефективних методів впливу на них, про що свідчать численні дослідження останніх років. Посеред найбільш перспективних досліджень патогенезу БА на протязі трьох останніх десятиріч зберігається пошук механізмів впливу вмісту мікроелементів крові (магній, цинк, кальцій) на перебіг БА. Особливу увагу дослідників отримав магній завдяки його здатності впливати на тонус м'язів бронхів, на стан нервової та імунної системи. Численні дослідження спроб застосування магнію у хворих на БА отримали суперечливі результати, та не надали безперечних доказів позитивного впливу на перебіг хвороби ні наприкінці XX сторіччя [16], ні наприкінці 20-х років XXI сторіччя [1]. Попри це інтерес дослідників до взаємовпливів магнію та інших мікроелементів із станом дихальної системи у хворих на БА не зник, а кількість досліджень в цьому напрямку в останні 5 років навіть збільшилась. Значна частина досліджень довела важливу роль впливу мікроелементів (в першу чергу магнію) на здатність керованого

контролю перебігу БА, що апріорі є підґрунтям включення заходів контролю гіпомагніємії в схемах лікування та профілактики БА, та обумовлює необхідність аналізу та систематизації нових доказів.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Важливі аспекти впливу мікроелементів крові на перебіг БА висвітлюються в численних статтях закордонних дослідників в останні декілька років. Деякі публікації присвячені порівнянню ефективності впливу на перебіг БА різних видів призначення мікроелементів: внутрішньовенного, інгаляційного, ентерального [3, 26, 32, 33]. Деякі статті є аналітичними оглядами та мета-аналізами, що узагальнюють та систематизують дані про вплив магнію та інших мікроелементів крові на окремі ланки патогенезу БА [8, 12, 27, 29, 30], проте вони потребують суттєвого доповнення для отримання цілісної уяви про ефективність застосування магнію та інших мікроелементів в комплексному лікуванні БА.

Мета статті. провести аналітичний огляд про поточні докази ролі гіпомагніємії в патогенезі БА та депресії та їх взаємопов'язаності, а також проаналізувати питання щодо обґрунтованості корекції дефіциту магнію з метою профілактики та лікування цих патологічних станів. Для досягнення мети було проведено аналіз наукових досліджень відповідного напрямку, результати яких були видані протягом останніх 5 років у журналах, зареєстрованих в наукометричних базах Scopus, MEDLINE, PubMed, EMBASE, Web of Science.

Виклад основного матеріалу.

Дефіцит магнію. Системні огляди та мета-аналізи останніх років підсумовують численні дослідження ролі магнію (Mg) в організмі людини, що надають безперечні докази вирішальної ролі Mg у регулюванні запалення та імунної відповіді на інфекційні агенти та злоякісні пухлини. Магній відіграє ключову роль у різноманітних імунних реакціях, беручи участь у багатьох механізмах, а саме полегшує зв'язування субстанції Р з лімфобластами, сприяє відповіді Т-хелперів, В-клітин і макрофагів на лімфокіни, а також полегшує антитілозалежний цитоліз і адгезію імунних клітин. Крім того, Mg служить кофактором для С'З конвертази та синтезу імуноглобуліну. Хронічний дефіцит магнію призводить до посилення будь-якого запалення, пов'язаного з окисним стресом на фоні різноманітних віко-залежних захворювань. Дефіцит Mg веде до тимчасової або тривалої імунної дисфункції, яка відіграє значну роль в патогенезі багатьох захворювань. Доведено, що магній також має значний протираковий ефект. [5, 14].

Дефіцит магнію та бронхіальна астма.

Публікації останніх років підтверджують значущу роль дефіциту Mg в розвитку БА. Встановлено, що рівень сироваткового Mg у хворих на БА в середньому на 30% нижче за норму навіть поза загостренням. Також дефіцит Mg збільшується із віком пацієнтів [4, 34]. Показано, що рівень Mg крові може бути корисним як біомаркер для оцінки контролю або тяжкості перебігу БА,

отже під час загострення дефіцит Mg зростає пропорційно ступеню важкості загострення БА, а у хворих на неконтрольовану БА сироватковий Mg має найнижчі показники [2, 15].

Дефіцит магнію та депресія. Доведено, що нестача магнію, цинку, селену, заліза, міді, кальцію, та фосфору сприяє розвитку тривожних та депресивних станів [6]. Дефіцит Mg асоціюється з депресією з безперечними результатами. Навіть хронічний латентний дефіцит Mg ($0,75 \leq$ сироваткового Mg < 0,85 ммоль/л) суттєво збільшував ризик розвитку депресії. Більш високі рівні Mg в сироватці крові були пов'язані з нижчими показниками депресії та меншим ризиком симптомів депресії [9].

Етіологія дефіциту Mg різноманітна, однією з причин є нестача його споживання із їжею, що разом із іншими чинниками сприяє розвитку депресії [39, 25]. Системний огляд наукової літератури, що ґрунтується на аналізі 283 джерел, виконаний науковцями Медичного Університету в Любліні (Польща), надає безперечні докази важливої ролі магнієвої дієти у профілактиці та комплексному лікуванні депресії [25]. Схожі висновки наводять науковці Університету в Ньюкаслі (Австралія) щодо застосування магнієвої дієти у хворих на БА [38]. З іншого боку, дослідженнями останніх років встановлено, що дієта, що включає продукти харчування із підвищеним змістом магнію, не здатна компенсувати дефіцит Mg, що вимагає призначення фармацевтичних препаратів [25, 39].

Пов'язаність депресії та бронхіальної астми. Численні публікації свідчать про сильний взаємозв'язок між БА та депресією, який обумовлений специфічними біологічними механізмами та генетичними факторами, які відіграють вирішальну роль у їх одночасному виникненні [10, 18, 35]. Дослідники з цієї проблеми показали, що БА сприяє виникненню тривожних та депресивних станів [7, 20]. Не менша кількість досліджень доводить, що депресія сприяє розвитку БА [17, 28]. Для підкреслення етіопатогенетичної характеристики такої БА дослідники часто використовують терміни *«астма, викликана тривогою»*, *«астма, пов'язана з панічним розладом»* і *«астма, пов'язана з депресією»* [10, 20]. Вчені Національного Інституту Психіатрії в Мехіко (Мексика) винайшли, що тривога та депресія є найбільш частою причиною неконтрольованого перебігу БА [31].

Встановлено, що разом із загостренням БА погіршується перебіг депресії [17, 18]. Так само зростання тяжкості депресії веде до погіршення показників зовнішнього дихання у хворих на БА [22, 28]. Сучасні дослідження доводять, що депресивний розлад є поширеним у пацієнтів з астмою, а депресія у пацієнтів з БА пов'язана з вищим рівнем смертності [22]. Відомо, що астматичні суб'єкти з депресією частіше мають неконтрольовані симптоми астми [36]. Успішне лікування кожного з цих патологічних станів зазвичай супроводжується пропорційним покращенням у клінічному стані супутньої хвороби.

Ефективні психологічні та фармакологічні втручання, спрямовані на послаблення тривоги та лікування депресії, супроводжувалися суттєвим зниженням обструкції у хворих на БА [10]. Вчені з університету Порто (Португалія) на протязі року спостерігали більш ніж 600 хворих на БА з проявами депресії. Вони довели, що пізня діагностика астми та супутні захворювання були предикторами тривоги/депресії, тоді як кращий контроль над астмою та якістю життя, були пов'язані з меншим ризиком тривоги/депресії [11]. Аналітичний огляд значної кількості рандомізованих контрольованих досліджень з великим розміром вибірки, стандартизованими результатами та більшою тривалістю, виконаний дослідниками Чиказького Університету у 2022 році, мав метою визначення найбільш ефективних підходів до лікування супутньої тривоги та/або депресії у пацієнтів з БА. Було встановлено, що психологічні та фармакологічні втручання, модифікація способу життя хворих на БА, пов'язану з депресією, позитивно впливають не тільки на психологічний стан пацієнтів, але також на частоту та тяжкість бронхоспазму у пацієнтів з БА [10].

Вчені з університету Anchieta, Jundiaí (Бразилія) у 2024 році під час дослідження за участю більш ніж 300 хворих на БА та депресією встановили, що нелікована депресія пов'язана з обструкцією дихальних шляхів у хворих на БА, проте призначення антидепресантів змінює цей зв'язок та дозволяє швидше подолати загострення БА, а також зменшує ступінь обструкції бронхів поза загостренням [36]. Дослідники клініки Китайського медичного університету в Тайчжуні (Тайвань) довели, що симптоми депресії у хворих на БА мають прямий вплив на їх прихильність до лікування, а також непрямий вплив, опосередкований переконаннями щодо ліків від БА [13]. Пульмонологи Державного медичного коледжу міста Тривандрум (Індія) також надійшли до висновку, що одним з механізмів негативного впливу депресії на перебіг БА є поганий контроль внаслідок зниження комплаєнсу (прихильності до прийому ліків) [19], що збігається з даними дослідників медичного коледжу в Маунт-Синай (Нью-Йорк, США), які надійшли до схожих висновків [7].

Застосування магнію в лікуванні БА та депресії. Численні нещодавні дослідження довели важливу роль дефіциту Mg в патогенезі БА і депресії, і автори яких надійшли до логічного висновку про доцільність корекції рівню сироваткового Mg в комплексному лікуванні цих хвороб [1, 4, 6, 15, 33]. Проте публікації з оцінки ефективності відновлення магнієвого статусу при лікуванні БА за останні 5 років майже відсутні. Останній огляд досліджень ефективності пероральних добавок магнію у пацієнтів з БА був виданий в 2019 році [1]. Аналіз восьми досліджень за участю 917 хворих на БА показав, що пероральний прийом магнію помірно покращив форсовану ємність легень на 8-му тижні лікування, проте інші показники спірографії не мали суттєвих змін та не було зареєстровано змін частоти використання бронходилататорів. Дослідники надійшли висновків, що пероральний прийом Mg не можна

рекомендувати як допоміжний засіб до стандартного лікування хворих на астму легкого та середнього ступеня тяжкості [1].

Стосовно депресивних станів ефективність застосування магнію з метою лікування та профілактики доведена багатьма дослідженнями [25, 38, 39]. Оскільки є безперечні докази покращення перебігу БА внаслідок успішного лікування супутньої депресії, можна передбачити позитивний вплив корекції гіпомагніємії на перебіг БА. Проте це припущення потребує перевірки шляхом досліджень.

Узагальнюючи вище наведені дані аналітичного огляду літературних джерел за останні 5 років за означеною проблемою, можемо констатувати, що дослідження методів корекції гіпомагніємії обмежуються спробами застосування різноманітних дієт, що містять продукти харчування із підвищеним змістом магнію. Хоча за даними інших публікацій доведено неможливість ефективного контролю гіпомагніємії без додаткового призначення фармацевтичних препаратів Mg [25, 38, 39]. Попри нестачу досліджень щодо корекції гіпомагніємії у хворих на БА, не можна замовчати те, що препарати Mg використовуються в лікуванні в вигляді інгаляції $MgSO_4$ для зменшення обструкції бронхів завдяки його спазмолітичним властивостям. Багато досліджень довели, що втручання з $MgSO_4$ супроводжується значним покращенням частоти серцевих скорочень, частоти дихання, задишки та пікового потоку повітря без будь-яких побічних ефектів [3, 12, 33]. Внутрішньовенне введення розчину $MgSO_4$ хворим на БА під час загострення виявилось більш ефективним в порівнянні з застосуванням інгаляційного шляху введення препарату [8, 26, 27, 29, 30]. Отже це питання, яке потребує подальших досліджень та аналізу.

Висновки.

1. Дефіцит магнію є важливою ланкою патогенезу як бронхіальної астми, так і депресії
2. Рівень сироваткового магнію має сильну кореляцію зі ступенем тяжкості бронхіальної астми та депресії, тому може використовуватися як біологічний маркер обох патологічних станів
3. Відновлення нормального рівню сироваткового магнію сприяє покращенню стану хворих на бронхіальну астму та депресію, тому може застосовуватися в комплексному лікуванні цих хвороб
4. Корекція дефіциту сироваткового магнію неможлива дієтичним шляхом, тому вимагає прийому фармакологічних препаратів магнію
5. Усунення гіпомагніємії представляється дуже перспективним доповненням комплексного лікування бронхіальної астми, проте вимагає подальшого дослідження

Література:

1. Abuabat, F., AlAlwan, A., Masuadi, E. & al. (2019). The role of oral magnesium supplements for the management of stable bronchial asthma: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Resp Med*. 29(1):1-8. doi:10.1038/s41533-019-0116-z
2. Ahsan, R., Islam, MK., Islam, MM. & al. (2023). Assessment of Serum Magnesium Levels In Patients With Acute Severe Bronchial Asthma Admitted in a Tertiary Care Hospital. *Journal of Dhaka Medical College*. 31(1):114–119. doi:10.3329/jdmc.v31i1.65485
3. Ahuja, G., Kumar, A., Gohar M. et al. (2020). Effectiveness of nebulized magnesium sulphate as an adjuvant therapy (with Salbutamol) in the management of acute asthma. *Pakistan Journal of Medicine and Dentistry*. 9(2):39-44. doi:10.36283/PJMD9-2/008
4. Al-Rahman, A., Elrazek, R., Hoda, F. & al. (2022). Trace element and magnesium in patients with bronchial asthma. *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 71(1):44-50. doi:10.4103/ecdt.ecdt_11_21
5. Ashique, S., Kumar, S., Hussain, A. & al. (2023). A narrative review on the role of magnesium in immune regulation, inflammation, infectious diseases, and cancer. *J Health Popul Nutr*. 42(1):74-86. doi:10.1186/s41043-023-00423-0
6. Baj, J., Bargieł, J., Cabaj, J. & al. (2023). Trace Elements Levels in Major Depressive Disorder—Evaluation of Potential Threats and Possible Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 24(20):e15071. doi:10.3390/ijms242015071
7. Birmingham, J., Ankam, J., Becker, J. & al. (2024). Depression in older adults with asthma associated with decreased asthma control and increased pro-inflammatory cytokines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 153(2):AB20.
8. Bokhari, SA., Haseeb, S., Kaleem, M. & al. (2022). Role of Intravenous Magnesium in the Management of Moderate to Severe Exacerbation of Asthma: A Literature Review. *Cureus*. 14(9):e28892. doi: 10.7759/cureus.28892.
9. Chou, MH., Yang, YK., Wang JD. & al. (2023). The Association of Serum and Dietary Magnesium with depressive symptoms. *Nutrients*. 2;15(3):774. doi:10.3390/nu15030774
10. Cooley, C., Park, Y., Ajilore, O. & al. (2022). Impact of interventions targeting anxiety and depression in adults with asthma. *J Asthma*. 59(2):273-287. doi:10.1080/02770903.2020.1847927.
11. Cunha, SM., Amaral, R., Pereira, AM. & al. (2023). Symptoms of anxiety and depression in patients with persistent asthma: a cross-sectional analysis of the INSPIRERS studies. *BMJ Open*. 13(5):e068725. doi:10.1136/bmjopen-2022-068725
12. Darmawan, D., Rengganis, I., Rumende, CM. & al. (2024). Effectiveness and Safety of Nebulized Magnesium as Last Line Treatment in Adults with Acute Asthma Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Medica Indonesiana*. 56(1):3-11.
13. Dong, R., Sun, S., Sun, Y. & al. (2024). The association of depressive symptoms and medication adherence in asthma patients: The mediation effect of medication beliefs. *Research in Social & Administrative Pharmacy* 20(3):335-344. doi:10.1016/j.sapharm.2023.12.002.
14. Fiorentini, D., Cappadone, C., Farruggia, G. & al. (2021). Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients*. 13(4): 1136. doi:10.3390/nu13041136
15. Hassan, YM., & Obiady, M. (2023). Study The Relation Between Serum Magnesium level and The Severity of Asthma. *Kirkuk Journal of Medical Sciences*. 11(2):51-63. doi: 10.32894/kjms.2022.137484.1049
16. Hill, J., Micklewright, A., Lewis, S. & al. (1997). Investigation of the effect of short-term change in dietary magnesium intake in asthma. *European Respiratory Journal*. 10:(10): 2225-2229. doi: 10.1183/09031936.97.10102225
17. Hou, R., Ye, G., Cheng, X. & al. (2023). The role of inflammation in anxiety and depression in the European U-BIOPRED asthma cohorts. *Brain, Behavior, and Immunity*. 111(1):249–258. doi:10.1016/j.bbi.2023.04.011

18. Hurtado-Ruzza, R., Dacal-Quintas, R., Álvarez-Calderón I. & al. (2021). Asthma, much more than a respiratory disease: influence of depression and anxiety. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 67(4):571-576. doi:10.1590/1806-9282.20201066
19. Kader, S., Ronald, W., Reshmi, N. & al. (2021). Association between depression and level of asthma control. *Pulmon* 23(2):98-104. doi: 10.4103/0973-3809.364152
20. Lehrer, PM., Irvin, CG., Lu SE. & al. (2022). Relationships among pulmonary function, anxiety and depression in mild asthma: An exploratory study. *Biol Psychol*. 168(1): e108244. doi: 10.1016/j.biopsycho.2021.108244.
21. Lekhan, VN., Hrytsenko, LO., & Zaiarskyi MI. (2023). Global burden of disease due to ambulatory care sensitive conditions, 1990-2019. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*. 76(4):745-750. doi: 10.36740/WLek202304107
22. Lin, P., Li, X., Liang, Z. & al. (2022). Association between depression and mortality in persons with asthma: a population-based cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 18,(1):29-38. doi:10.1186/s13223-022-00672-4
23. Loyd, C., Blue, K., Turner, L., & al. (2023). National norms for hospitalizations due to ambulatory care sensitive conditions among adults in the US. *Journal of General Internal Medicine*. 38(13):2953-2959. doi:10.1007/s11606-023-08161-z
24. Mostovoy, YM., & Bugaychuk, OV. (2021). Mild asthma. Severe problem for the primary care. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 29(1):51–53. doi:10.31215/2306-4927-2021-29-1-51-53
25. Mrozek, W., Socha, J., Sidorowicz, K. & al. (2023). Pathogenesis and treatment of depression: role of diet in prevention and therapy. *Nutrition*. 115(1);e112143.
26. Naguib, M., Saad, N., Mohammad, M. & al. (2024). A Comparative Study of the Efficacy and Safety of Nebulized versus Intravenous Magnesium Sulfate in Adults with Acute Asthma Exacerbations: A Randomized Controlled Study. *Bulletin of Pharmaceutical Sciences Assiut University*. 1(1):1-9. doi:10.21608/bfsa.2024.253282.1974
27. Newport, JW. & Bui, L. 2020. Intravenous Magnesium Therapy Treatment of Severe Asthma in Adults. *Australian Medical Student Journal*. 10(1):1-10.
28. Papaportfyriou, A., Tseliou, E., Mizi, E. & al. (2021). Depression Levels Influence the Rate of Asthma Exacerbations in Females. *J Pers Med*. 21;11(6):586. doi:10.3390/jpm11060586
29. Roving, AH., Savran, O. & Ulrik CS. (2023). Magnesium sulfate treatment for acute severe asthma in adults—a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in allergy*. 4(3):1211949. doi:10.3389/falgy.2023.1211949
30. Saglietti, F., Girombelli, A., Marelli, S. & al. (2023). Role of magnesium in the intensive care unit and immunomodulation: a literature review. *Vaccines*. 11(6):1122. doi: 10.3390/vaccines11061122
31. Sánchez-Cervantes CT., Guillén-Díaz-Barriga C. & Madrigal VA. (2021). General quality of life, depression, and anxiety: differences according to asthma control. *Actualidades en Psicología*. 35(131):35-51.
32. Sarmin, ZU., Anwar, S., Khan, TH. & al. (2020). Efficacy of Nebulized Magnesium Sulphate in the Treatment of Acute Bronchial Asthma Compared to Nebulized Salbutamol: A Randomized Control Trial. *Bangladesh Journal of Child Health*. 44(1):24–29. doi:10.3329/bjch.v44i1.49683
33. Settu, S., Nagarajan, U., & Bharathiraja G. (2023). Correlation of chronic pulmonary disorder and serum magnesium level: a hospital-based study. *Int J Acad Med Pharm*. 5(2):663-665. doi: 10.47009/jamp.2023.5.2.139
34. Shaikh, F., Fatima, SN., Alsabab, MA. & al. (2022). Estimation of Serum Magnesium Levels in the Patients of Acute Cases of Bronchial Asthma. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*. 16(03):e485. doi:10.53350/pjmhs22163485
35. Surve, T., Sharma, D., Khan KG., & al. (2024). A comprehensive review of the intersection between asthma and depression. *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma*. 61(9):895-904. doi:10.1080/02770903.2024.2324862

36. Theodoro, EE., Rocha, D., Bertolino, JR., & al. (2023). Evaluating the effect of antidepressants on the relationship between depression and asthma. *Respir Med.* 207(1):e107099. doi: 10.1016/j.rmed.2022.107099
37. Wecker, H., Tizek, L., Ziehfrend, S. & al. (2023). Impact of asthma in Europe: A comparison of web search data in 21 European countries. *World Allergy Organization Journal.* 16(8): 100805. doi:10.1016/j.waojou.2023.100805
38. Williams, EJ., Berthon, BS., Stoodley, I. & al. (2022). Nutrition in asthma. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.* 43(05): 646-661. doi: 10.1055/s-0042-1742385
39. Zielińska, M., Łuszczki, E. & Dereń, K. (2023). Dietary Nutrient Deficiencies and Risk of Depression (Review Article 2018-2023). *Nutrients.* 15(11):e2433. doi:10.3390/nu15112433

References:

1. Abuabat, F., AlAlwan, A., Masuadi, E. & al. (2019). The role of oral magnesium supplements for the management of stable bronchial asthma: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Resp Med.* 29(1):1-8. doi:10.1038/s41533-019-0116-z
2. Ahsan, R., Islam, MK., Islam, MM. & al. (2023). Assessment of Serum Magnesium Levels In Patients With Acute Severe Bronchial Asthma Admitted in a Tertiary Care Hospital. *Journal of Dhaka Medical College.* 31(1):114–119. doi:10.3329/jdmc.v31i1.65485
3. Ahuja, G., Kumar, A., Gohar M. et al. (2020). Effectiveness of nebulized magnesium sulphate as an adjuvant therapy (with Salbutamol) in the management of acute asthma. *Pakistan Journal of Medicine and Dentistry.* 9(2):39-44. doi:10.36283/PJMD9-2/008
4. Al-Rahman, A., Elrazek, R., Hoda, F. & al. (2022). Trace element and magnesium in patients with bronchial asthma. *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 71(1):44-50. doi:10.4103/ecdt.ecdt_11_21
5. Ashique, S., Kumar, S., Hussain, A. & al. (2023). A narrative review on the role of magnesium in immune regulation, inflammation, infectious diseases, and cancer. *J Health Popul Nutr.* 42(1):74-86. doi:10.1186/s41043-023-00423-0
6. Baj, J., Bargieł, J., Cabaj, J. & al. (2023). Trace Elements Levels in Major Depressive Disorder—Evaluation of Potential Threats and Possible Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences.* 24(20):e15071. doi:10.3390/ijms242015071
7. Birmingham, J., Ankam, J., Becker, J. & al. (2024). Depression in older adults with asthma associated with decreased asthma control and increased pro-inflammatory cytokines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 153(2):AB20.
8. Bokhari, SA., Haseeb, S., Kaleem, M. & al. (2022). Role of Intravenous Magnesium in the Management of Moderate to Severe Exacerbation of Asthma: A Literature Review. *Cureus.* 14(9):e28892. doi: 10.7759/cureus.28892.
9. Chou, MH., Yang, YK., Wang JD. & al. (2023). The Association of Serum and Dietary Magnesium with depressive symptoms. *Nutrients.* 2;15(3):774. doi:10.3390/nu15030774
10. Cooley, C., Park, Y., Ajilore, O. & al. (2022). Impact of interventions targeting anxiety and depression in adults with asthma. *J Asthma.* 59(2):273-287. doi:10.1080/02770903.2020.1847927.
11. Cunha, SM., Amaral, R., Pereira, AM. & al. (2023). Symptoms of anxiety and depression in patients with persistent asthma: a cross-sectional analysis of the INSPIRERS studies. *BMJ Open.* 13(5):e068725. doi:10.1136/bmjopen-2022-068725
12. Darmawan, D., Rengganis, I., Rumende, CM. & al. (2024). Effectiveness and Safety of Nebulized Magnesium as Last Line Treatment in Adults with Acute Asthma Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Medica Indonesiana.* 56(1):3-11.
13. Dong, R., Sun, S., Sun, Y. & al. (2024). The association of depressive symptoms and medication adherence in asthma patients: The mediation effect of medication beliefs. *Research in Social & Administrative Pharmacy* 20(3):335-344. doi:10.1016/j.sapharm.2023.12.002.

14. Fiorentini, D., Cappadone, C., Farruggia, G. & al. (2021). Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients*. 13(4): 1136. doi:10.3390/nu13041136
15. Hassan, YM., & Obiady, M. (2023). Study The Relation Between Serum Magnesium level and The Severity of Asthma. *Kirkuk Journal of Medical Sciences*. 11(2):51-63. doi: 10.32894/kjms.2022.137484.1049
16. Hill, J., Micklewright, A., Lewis, S. & al. (1997). Investigation of the effect of short-term change in dietary magnesium intake in asthma. *European Respiratory Journal*. 10(10): 2225-2229. doi: 10.1183/09031936.97.10102225
17. Hou, R., Ye, G., Cheng, X. & al. (2023). The role of inflammation in anxiety and depression in the European U-BIOPRED asthma cohorts. *Brain, Behavior, and Immunity*. 111(1):249–258. doi:10.1016/j.bbi.2023.04.011
18. Hurtado-Ruza, R., Dacal-Quintas, R., Álvarez-Calderón I. & al. (2021). Asthma, much more than a respiratory disease: influence of depression and anxiety. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 67(4):571-576. doi:10.1590/1806-9282.20201066
19. Kader, S., Ronald, W., Reshmi, N. & al. (2021). Association between depression and level of asthma control. *Pulmon* 23(2):98-104. doi: 10.4103/0973-3809.364152
20. Lehrer, PM., Irvin, CG., Lu SE. & al. (2022). Relationships among pulmonary function, anxiety and depression in mild asthma: An exploratory study. *Biol Psychol*. 168(1):e108244. doi: 10.1016/j.biopsycho.2021.108244.
21. Lekhan, VN., Hrytsenko, LO., & Zaiarskyi MI. (2023). Global burden of disease due to ambulatory care sensitive conditions, 1990-2019. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*. 76(4):745-750. doi: 10.36740/WLek202304107
22. Lin, P., Li, X., Liang, Z. & al. (2022). Association between depression and mortality in persons with asthma: a population-based cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 18,(1):29-38. doi:10.1186/s13223-022-00672-4
23. Loyd, C., Blue, K., Turner, L., & al. (2023). National norms for hospitalizations due to ambulatory care sensitive conditions among adults in the US. *Journal of General Internal Medicine*. 38(13):2953-2959. doi:10.1007/s11606-023-08161-z
24. Mostovoy, YM., & Bugaychuk, OV. (2021). Mild asthma. Severe problem for the primary care. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 29(1):51–53. doi:10.31215/2306-4927-2021-29-1-51-53
25. Mrozek, W., Socha, J., Sidorowicz, K. & al. (2023). Pathogenesis and treatment of depression: role of diet in prevention and therapy. *Nutrition*. 115(1);e112143.
26. Naguib, M., Saad, N., Mohammad, M. & al. (2024). A Comparative Study of the Efficacy and Safety of Nebulized versus Intravenous Magnesium Sulfate in Adults with Acute Asthma Exacerbations: A Randomized Controlled Study. *Bulletin of Pharmaceutical Sciences Assiut University*. 1(1):1-9. doi:10.21608/bfsa.2024.253282.1974
27. Newport, JW. & Bui, L. 2020. Intravenous Magnesium Therapy Treatment of Severe Asthma in Adults. *Australian Medical Student Journal*. 10(1):1-10.
28. Papaportfyriou, A., Tseliou, E., Mizi, E. & al. (2021). Depression Levels Influence the Rate of Asthma Exacerbations in Females. *J Pers Med*. 21;11(6):586. doi:10.3390/jpm11060586
29. Rovsing, AH., Savran, O. & Ulrik CS. (2023). Magnesium sulfate treatment for acute severe asthma in adults—a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in allergy*. 4(3):1211949. doi:10.3389/falgy.2023.1211949
30. Saglietti, F., Girombelli, A., Marelli, S. & al. (2023). Role of magnesium in the intensive care unit and immunomodulation: a literature review. *Vaccines*. 11(6):1122. doi: 10.3390/vaccines 11061122
31. Sánchez-Cervantes CT., Guillén-Díaz-Barriga C. & Madrigal VA. (2021). General quality of life, depression, and anxiety: differences according to asthma control. *Actualidades en Psicología*. 35(131):35-51.

32. Sarmin, ZU., Anwar, S., Khan, TH. & al. (2020). Efficacy of Nebulized Magnesium Sulphate in the Treatment of Acute Bronchial Asthma Compared to Nebulized Salbutamol: A Randomized Control Trial. *Bangladesh Journal of Child Health*. 44(1):24–29. doi:10.3329/bjch.v44i1.49683
33. Settu, S., Nagarajan, U., & Bharathiraja G. (2023). Correlation of chronic pulmonary disorder and serum magnesium level: a hospital-based study. *Int J Acad Med Pharm*. 5(2):663-665. doi: 10.47009/jamp.2023.5.2.139
34. Shaikh, F., Fatima, SN., Alsabah, MA. & al. (2022). Estimation of Serum Magnesium Levels in the Patients of Acute Cases of Bronchial Asthma. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*. 16(03):e485. doi:10.53350/pjmhs22163485
35. Surve, T., Sharma, D., Khan KG., & al. (2024). A comprehensive review of the intersection between asthma and depression. *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma*. 61(9):895-904. doi:10.1080/02770903.2024.2324862
36. Theodoro, EE., Rocha, D., Bertolino, JR., & al. (2023). Evaluating the effect of antidepressants on the relationship between depression and asthma. *Respir Med*. 207(1):e107099. doi: 10.1016/j.rmed.2022.107099
37. Wecker, H., Tizek, L., Ziehfrend, S. & al. (2023). Impact of asthma in Europe: A comparison of web search data in 21 European countries. *World Allergy Organization Journal*. 16(8): 100805. doi:10.1016/j.waojou.2023.100805
38. Williams, EJ., Berthon, BS., Stoodley, I. & al. (2022). Nutrition in asthma. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 43(05): 646-661. doi: 10.1055/s-0042-1742385
39. Zielińska, M., Łuszczki, E. & Dereń, K. (2023). Dietary Nutrient Deficiencies and Risk of Depression (Review Article 2018-2023). *Nutrients*. 15(11):e2433. doi:10.3390/nu15112433