

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний в практике врача первичного звена здравоохранения: место препаратов калия и магния (Панангин)

Профессор А.М. Шилов, профессор М.В. Мельник, к.м.н. А.О. Осия, к.м.н. С.А. Князева

1 МГМУ имени И.М. Сеченова

В настоящее время в странах Европейского союза сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной каждого второго летального исхода в популяции взрослого населения (более 1,9 млн смертей в год). Согласно данным экспертов ВОЗ, ССЗ в 2010 г. занимали лидирующее место в структуре летальности среди социально значимой группы населения в большинстве экономически развитых стран мира – от этой патологии умерли около 18,5 млн человек, а уже в 2015 г. эта цифра достигнет 20 млн.

По данным Фремингемского исследования, проходившего в течение 20 лет, 12% всех случаев естественной смерти приходится на внезапную смерть. В 70% случаев причиной внезапной сердечной смерти являются тяжелые гемодинамические нарушения насосной деятельности сердца, вызванные развившимися электрофизиологическими изменениями ритма сердечной деятельности, – аритмогенная смерть вследствие нарушения внутриклеточного электролитного баланса («дефицит калия и магния») [1–4].

В последнее время возрос интерес к изучению биологической роли макро- и микроэлементов, в частности калия и магния, в изменениях электролитного гомеостаза, в формировании клинических проявлений и прогрессировании ССЗ [5–7]. Изучается их непосредственное участие в возникновении функциональных расстройств со стороны сердечно-сосудистой и центральной нервной систем (ССС, ЦНС).

Особое внимание калию и магнию уделяется неслучайно – это одни из наиболее распространенных катионов в человеческом организме, и важность их оптимального баланса для его нормальной жизнедеятельности в настоящее время сложно переоценить [8–10].

Калий и магний в ионизированной форме представляют собой положительные ионы – катионы, соответственно с одним (K^+) и двойным положительными зарядами (Mg^{++}); являются одними из самых распространенных элементов на Земле. Особенно много калия и магния в воде Мирового океана, которая по электролитному составу близка к электролитному составу сыворотки крови.

Калий является основным внутриклеточным катионом тканей различных органов. В условиях нормы в клетке его содержится 150–160 ммоль/л, а в сыворотке крови – 3,5–5,5 ммоль/л. Ионы калия (K^+) участвуют в формировании клеточных потенциалов действия (фазы деполяризации и реполяризации), передаче нервных импульсов, сокращении кардиомиоцитов, скелетных и гладких мышечных волокон, регулируют и поддержи-

вают функции мочевыделительной системы. В нормальных условиях калий поступает с пищей и абсорбируется через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), с последующей экскрецией избытка через почки. Эффективному усвоению калия способствует витамин B_6 , алкоголь оказывает негативное влияние на баланс этого элемента. Суточная потребность взрослого человека в калии составляет 40–100 ммоль/л [11].

Что касается магния, то его нормальный уровень в организме необходим для обеспечения энергетики жизненно важных процессов. Магний и калий вместе с основными структурными неорганическими химическими элементами: натрием, кальцием, хлором, фосфором, фтором, серой, углеродом, кислородом, водородом, азотом суммарно составляют 99% элементарного состава человеческого организма. Среди катионов, присутствующих в организме человека, магний (Mg^{++}) по концентрации занимает 4-е место, а в клетке – 2-е после K^+ . В условиях нормы концентрация Mg^{++} в сыворотке крови – 0,65–1,1 ммоль/л, в эритроцитах – 1,65–2,55 ммоль/л. Суточная потребность взрослого человека в магнии составляет 25–35 ммоль/л [12].

В настоящее время установлено наличие не менее 290 генов и белковых соединений в последовательности генома человека, которые способны связывать Mg^{++} как кофактор множества ферментов, участвующих в более чем 300 внутриклеточных биохимических реакциях. Кроме того, Mg^{++} – естественный физиологический антагонист Ca^{++} , универсальный регулятор биохимических и физиологических процессов в организме, обеспечивает гидролиз АТФ, уменьшая разобщение окисления и фосфолирования, регулирует гликолиз, уменьшает накопление лактата. Магний способствует фиксации K^+ в клетках, поддерживая поляризацию клеточных мембран, контролирует спонтанную электрическую активность нервной ткани и проводящей системы сердца, а также нормальное функционирование кардиомиоцитов на всех уровнях субклеточных структур, являясь универсальным кардиопротектором [12].

Биодоступность магния в организме регулируется рядом генов, контролирующих «сборку» и функционирование белков на поверхности клеточных мембран, выполняющих роль рецепторов или ионных каналов, среди которых TRPM-6 (Transient Receptor Potential Cation Channel) и TRPM-7 являются наиболее важными. Белок TRPM-6 регулирует транспорт двухвалентных катионов, специфически взаимодействуя с другим Mg^{++} -проницаемым каналом – TRPM-7 [13, 14].

Таким образом, **оптимальное соотношение калия и магния является основой нормального функционирования человеческого организма в целом.**

Дефицит калия может быть обусловлен его повышенным выведением с мочой или снижением скорости абсорбции в ЖКТ, может быстро наступить при тяжелой диарее, особенно при ее сочетании с рвотой; медленно прогрессировать при приеме петлевых и тиазидных диуретиков, первичном или вторичном гиперальдостеронизме, диабетическом кетоацидозе. Клинически дефицит калия проявляется наличием слабости, усталости, пароксизмальными нарушениями ритма сердечной деятельности, при этом на ЭКГ регистрируются патологическая волна U, политопные экстрасистолы.

Дефицит магния может быть вызван его недостаточным поступлением с пищей, синдромом мальабсорбции (заболевания ЖКТ), избыточным выведением ионов Mg^{++} при хроническом стрессе, через почки при их заболевании, хроническим употреблением алкоголя. Недостаток магния наблюдается при первичном или вторичном гиперальдостеронизме, гипертиреозе. Снижение уровня магния в организме может быть обусловлено нарушением толерантности к глюкозе (гипергликемия) – СД 2-го типа, приемом тиазидных и петлевых диуретиков, аминогликозидов (канамицин, циклоспорин, гентамицин, амфотерицин). В 90% случаев острый коронарный синдром (ОКС) вследствие гиперкатехоламинемии сочетается с дефицитом магния [11,12].

Гипомагниемия ассоциируется с метаболическим синдромом, увеличением числа больных СД 2-го типа, а также уровнем смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и других ССЗ [15]. Дефицит магния способствует снижению устойчивости клеток к свободно-радикальным процессам в организме, лежащим в основе оксидативного стресса, атеросклероза – основных звеньев развития ССЗ и процессов старения [15–19].

Клинические проявления дефицита магния – повышение ЧСС, диастолического АД (ДАД), нарушение сна, повышенная возбудимость, синдром хронической усталости. Низкая концентрация магния в эритроцитах сочетается с повышенным АД в покое и при стрессе, а также со спазмом коронарных артерий. На ЭКГ дефицит магния манифестируется замедлением АВ-проводимости, уширением комплекса QRS, удлинением интервала QT, неспецифическим снижением ST-интервала, уплощением зубца T и формированием выраженной волны U.

Непосредственными признаками внутриклеточного дефицита калия и магния являются снижение их концентрации в сыворотке крови до уровней ниже 3,5 и 0,65 ммоль/л соответственно, специфические изменения стандартной ЭКГ, нарушения функции эндотелия, лежащие в основе ССЗ. В условиях дефицита магния клетки эндотелия становятся чрезвычайно чувствительными к продуктам перекисного окисления липидов. Кроме того, это запускает воспалительную реакцию с увеличением продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ1-8, С-протеина), что косвенно подтверждает важную роль магния в функционировании антиоксидантной системы [16]. Недостаток магния и калия приводит к повышению активности профибротических факторов (ан-

гиотензин II, альдостерон и др.), активации фибробластов и процессов фибриллогенеза [17,18].

Нормальная функция эндотелия находится в прямой зависимости от внутриклеточного баланса электролитов (калия и магния), играет важную роль в нормализации функционирования ССС [15–18].

Эндотелий – монослой клеток, полуселективный барьер между кровью и сосудистой стенкой (протяженность – 7 км, общая площадь – 400 м², вес – около 2 кг), нормальное функционирование которого находится в прямой зависимости от внутриклеточного баланса электролитов, в частности калия и магния, играет чрезвычайно важную роль в нормализации функционального состояния ССС (рис. 1).

Дисфункция эндотелия – снижение способности эндотелиальных клеток секретировать эндотелийзависимый фактор релаксации (ЭЗФР) – NO, с относительным или абсолютным увеличением синтеза сосудосуживающих, агрегационных и пролиферативных факторов. Одним из важных компонентов эндотелиальной дисфункции является гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [15–17].

Следствием калий-магниевых дефицита довольно часто являются нарушения ритма сердечной деятельности, в частности развитие фибрилляции предсердий (ФП) [20–24]. ФП – самое частое осложнение из всех разновидностей наджелудочковых тахикардий, сопровождающееся тяжелыми гемодинамическими расстройствами, характеризующееся некоординированными электрическими очагами возбуждения миокарда предсердий с ухудшением их сократительной функции.

ФП встречается в общей популяции населения в 0,3–0,4% случаев, имеет тенденцию к учащению с увеличением возраста и в подавляющем большинстве случаев является следствием нарушения внутриклеточного калий-магниевых баланса в кардиомиоцитах. Многоцентровые исследования выявили, что распространенность этой патологии составляет около 1% среди больных не старше 60 лет и более 6% среди пациентов старше 80 лет, причем встречается ФП чаще у мужчин.

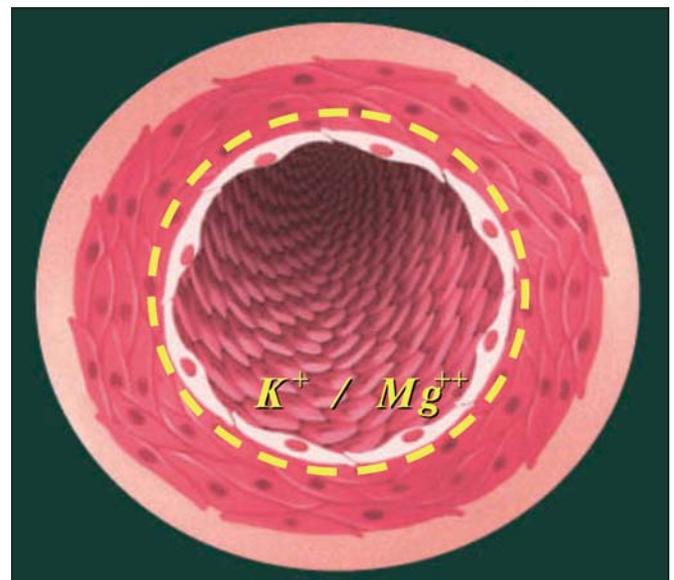


Рис. 1. Эндотелий как мишень для лекарственного воздействия

ФП как повод для госпитализации больных с ССЗ может наблюдаться и в отсутствие сердечной патологии, спонтанно заканчиваться и имеет тенденцию к рецидивам. **Пароксизмы ФП являются причиной более 1/3 госпитализаций по поводу нарушений ритма сердечной деятельности.**

В настоящее время ФП наиболее часто ассоциируется с ИБС, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), артериальной гипертензией (АГ). У 60% больных с ФП выявляется АГ, которая в большинстве случаев является сопутствующим заболеванием. ФП в 25–40% случаев может быть осложнением инвазивных вмешательств при ИБС (чрескожная коронарная ангиопластика) на фоне дефицита магния и калия [20–24]. ЭКГ–признаки ФП – отсутствие предсердных зубцов Р с замещением их быстрыми, различной амплитуды, длительности и морфологии волнами фибрилляции, при интактном АВ–проведении наличие частых, нерегулярных по времени комплексов QRS (рис. 2).

Клиническая картина ФП обусловлена выраженностью нарушений центральной гемодинамики и варьирует от бессимптомного течения до развития отека легкого, синкопальных состояний, приступов стенокардии, ишемических инсультов и т.д. Отсутствие систолы предсердия уменьшает диастолическое наполнение желудочков, предшествующее систоле желудочков, и при здоровом миокарде снижает минутный объем (МО) сердца до 25%, а при заболеваниях миокарда левого желудочка – до 50% (гипертрофическая кардиомиопатия).

Таким образом, восстановление синусового ритма при ФП необходимо для эффективной насосной деятельности сердца с целью предупреждения развития острой левожелудочковой недостаточности, ХСН и тромбоземболических осложнений. В восстановлении синусового ритма важное значение имеет состояние калий–магниевого баланса, обеспечивающего мембраностабилизирующий эффект.

Другой разновидностью наджелудочковых и желудочковых аритмий сердца, обусловленных недостатком калия и магния, является экстрасистолическая аритмия, или экстрасистолия (ЭС) – нарушение сердечного ритма в связи с преждевременными сокращениями сердца, вызванными возбуждениями (по типу «*mikro-reen-try*») вне синусно–предсердного узла. Возникновение ЭС зависит от состояния ЦНС: они часто наблюдаются при неврозах и эмоциональных стрессах (радость, гнев, испуг, страх и др.), сопровождающихся интенсивной потерей калия и магния. Серия ЭС может вызвать переходящие расстройства мозговой гемодинамики, клинически проявляющиеся общей слабостью, быстрой утом-

ляемостью, раздражительностью, снижением внимания и памяти, потемнением в глазах или мельканием «мушек», головокружением, головной болью, нарушением сна [16–19,21,26,27].

Хроническая недостаточность магния неблагоприятно сказывается на течении ИБС, что обусловлено нарушениями функции эндотелия, активацией перекисного окисления, прогрессированием атеросклероза [20,21]. При ИБС в механизмы развития защитного эффекта ишемического прекондиционирования вовлечено множество различных факторов. Согласно последним данным, в поддержании нормального внутриклеточного энергофосфатного баланса ведущую роль играют митохондриальные ионы Mg^{++} , активизирующие K^{+} -каналы [29,30]. Имеются многочисленные доказательства того, что фармакологическое открытие АТФ–зависимых K^{+} -каналов с помощью внутривенного или перорального введения поляризующей смеси с калием и магнием полностью воспроизводит эффект ишемического прекондиционирования – защиту кардиомиоцитов от ишемического повреждения. Кроме того, хронический дефицит магния повышает базальный тонус коронарных артерий и их готовность к вазоспазму, что лимитирует коронарный резерв [29–31].

У пациентов с АГ также имеет место снижение плазменных концентраций калия и магния с повышенным уровнем (более 140 ммоль/л) натрия. Одновременно активация РААС и эндотелиальная дисфункция при хроническом дефиците магния создают благоприятные условия для системной вазоконстрикции и развития сосудистых осложнений при АГ и ХСН [32,33].

С учетом вышеизложенного следует помнить, что **своевременное пополнение запасов калия и магния в организме комбинированными препаратами, содержащими калий и магний, необходимо пациентам с ССЗ.** Эти катионы улучшают метаболизм миокарда, принимают участие в молекулярных механизмах мышечного сокращения и необходимы для деятельности многих внутриклеточных ферментов.

Результаты многочисленных исследований, первое из которых было проведено еще в 1928 г., подтверждают роль магния в профилактике и лечении АГ, а также в снижении частоты развития мозгового инсульта. Клинический опыт показывает, что дефицит магния в рационе питания способствует повышению АД у пациентов с эссенциальной АГ. В свою очередь, результаты клинического исследования с участием более 41 тыс. женщин в возрасте от 38 до 63 лет указывают на обратную связь между употреблением магния и уровнем АД. В Роттердамском исследовании (Rotterdam Study, 1996) участвовало более 3200 человек в возрасте старше 55 лет, которые не принимали антигипертензивные препараты. Данное исследование подтвердило, что увеличение потребления калия и магния было сопряжено со снижением уровня САД и ДАД.

В 5–летнем рандомизированном плацебо контролируемом исследовании **SHEP** (Systolic Hypertension in the Elderly Program) были проанализированы данные более 4 тыс. пациентов пожилого возраста с изолированной систолической АГ. Его целью было определить взаимосвязь гипокалиемии, возникающей при назначении низких доз диуретиков, и кардиоваскулярных событий. Полученные результаты свидетельствуют: у больных с

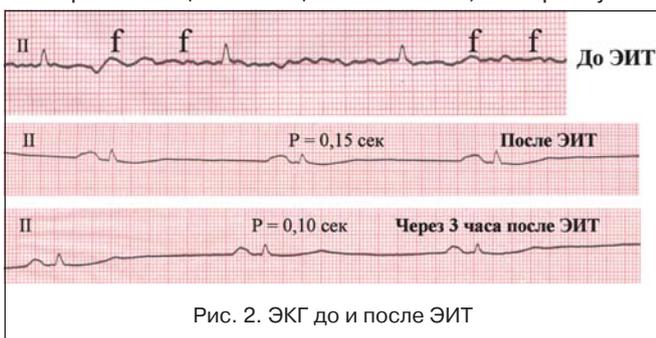


Рис. 2. ЭКГ до и после ЭИТ

нормальными уровнями калия и магния в крови при лечении диуретиками отмечалось существенное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт и инсульт.

Не менее интересно другое исследование, целью которого было изучить, как влияет употребление калия, магния, кальция и клетчатки на риск развития инсульта. В испытание были включены более 43 000 мужчин в возрасте от 40 до 75 лет без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний или СД. В течение 8 лет было зафиксировано 328 геморрагических и ишемических инсультов. Была выявлена обратная связь между уровнем потребления калия и магния и риском развития инсульта [6,8–11].

Восстановление запасов калия и магния способствует коррекции эндотелиальной дисфункции, являющейся инициатором становления и прогрессирования ССЗ [8–16]. По данным Shechter M. et al., применение пероральных препаратов магния и калия пациентами с ИБС привело к достоверному увеличению эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии на 15,5% ($p < 0,01$) по сравнению с плацебо (на 4,4%, ($p > 0,05$)), при этом выявлена линейная корреляционная связь между внутриклеточной концентрацией магния и степенью вазодилатации [34].

С учетом антиатерогенных эффектов препаратов магния коррекция его дефицита может способствовать замедлению прогрессирования ИБС [5–9]. В исследовании **ARIC** (The Atherosclerosis Risk in Communities) после 4–7 лет наблюдения за 13 922 пациентами анализ факторов риска показал наличие связи между развитием ИБС и гипомагниемией [35]. Наиболее выраженный дефицит магния имеет место у пациентов с повышенным содержанием атерогенных липидов [36]. Частым спутником пациентов с ССЗ является СД 2-го типа, при котором усиливается дефицит магния, особенно в пожилом возрасте. Применение препаратов магния у таких пациентов способствует улучшению инсулинорезистентности и утилизации глюкозы [25,37].

Недостаток калия и магния у пациентов с ХСН ассоциирован с неблагоприятным качеством и прогнозом жизни [38,39]. Назначение магниевых- и калийсодержащих препаратов особенно оправданно при длительном приеме сердечных гликозидов и диуретиков, которые провоцируют гипомагниемия/гипокалиемию и последующие нарушения ритма сердечной деятельности, связанные с дефицитом этих электролитов [39].

Антиаритмический эффект магния осуществляется через воздействие на транспорт ионов натрия, калия и кальция, участвующих в формировании потенциала действия [39]. В качестве антиаритмика соли магния чаще всего используют при желудочковых аритмиях типа «пируэт» (*torsades de pointes*) благодаря способности угнетать развитие следовых деполяризаций, укорачивая длительность интервала QT. Магний может быть применен как при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, так и при ятрогенном его варианте, вызванном применением антиаритмиков 1-го класса и других лекарственных средств [40,41]. Препараты магния способствуют профилактике аритмий, провоцируемых дигиталисной интоксикацией, когда нарушена функция калий-натриевой помпы [40–42].

Помня о важной роли, которую играют калий и магний в нормальном функционировании организма, целесообразно применение комбинированных препаратов, содержащих вышеуказанные микроэлементы. Одним из таких препаратов является **Панангин** производства компании «Гедеон Рихтер», таблетированная форма выпуска которого относится к безрецептурным лекарственным средствам. Учитывая высокую распространенность ССЗ в РФ, этот препарат по праву занимает важное место в лечебных рекомендациях врачей первичного звена здравоохранения [5–9, 16–18].

В рамках масштабной стратегической кампании в области здравоохранения, которая проводится в РФ с целью сохранить здоровье населения и предотвратить прогрессирование хронической патологии ССС, большое внимание уделяется модификации образа жизни, а также рациональному питанию. Однако далеко не всегда при современном ритме жизни нам удастся контролировать свой рацион питания и ежедневно включать в него продукты, богатые калием и магнием.

Следует отметить, что негативную роль в создании дефицита калия и магния в человеческом организме играет употребление продуктов быстрого питания («фаст фуд»). В Москве приказом Департамента здравоохранения от 2003 г. запрещено продавать в школьных буфетах продукты, содержащие вытеснители калия и магния: кока-колу, спрайт, чипсы, сушеные кальмары и другие пересоленные продукты, т.к. соль (NaCl) способствует активному выведению калия и магния из организма.

Как указывалось выше, дефицит калия и магния в организме играет триггерную роль в развитии АГ, атеросклероза коронарных сосудов, нарушений сердечного ритма и дисфункции миокарда. Сочетание ионов калия и магния в одном препарате (Панангин) обосновано тем, что дефицит калия в организме сопровождается или обусловлен дефицитом магния и требует одновременной коррекции содержания в организме обоих катионов. **Наличие в Панангине эндогенного аспарагината способствует более быстрому и эффективному вхождению калия и магния в миоциты, оказывает положительное влияние на метаболизм миокарда.**

При одновременной коррекции уровней этих электролитов наблюдается аддитивный эффект; при этом калий и магний снижают токсичность гликозидных препаратов во время лечения ХСН, не оказывая отрицательного влияния на их положительный инотропный эффект. Показаниями для применения Панангина с лечебной и профилактической целью являются нарушения ритма сердечной деятельности (ФП, желудочковые аритмии), сердечная недостаточность, инфаркт миокарда (ИМ), метаболический синдром (ожирение, АГ, нарушение толерантности к глюкозе, СД 2-го типа) (в составе комплексной терапии).

При лечении нарушений ритма сердечной деятельности Панангин назначают по 2–3 таблетки 3 раза/сут., максимальная суточная доза – по 3 таблетки 3 раза/сут. В качестве поддерживающей или профилактической терапии (для предупреждения развития аритмий на фоне лечения диуретиками) препарат следует назначать по 1–2 таблетки 3 раза/сут. после приема пищи, так как кислая среда содержимого желудка снижает эффективность всасыва-

ния Панангина. Применение инфузионных растворов возможно при риске возникновения аритмий, а также для их купирования, например у пациентов с ХСН при приеме сердечных гликозидов [24, 40–43].

Панангин – нетоксичный препарат, не обладает кумулятивным эффектом и имеет ограниченный перечень относительных противопоказаний к применению: острая или хроническая почечная недостаточность (олигурия, анурия), на ЭКГ атриовентрикулярная блокада III степени, болезнь Аддисона, острый метаболический ацидоз, гиповолемия (обезвоживание), индивидуальная гиперчувствительность к компонентам препарата.

Таким образом, ионы K^+ и Mg^{++} – основные внутриклеточные по концентрации и функции катионы, обеспечивающие нормальный метаболизм и функцию ЦНС и ССС, принимающие активное участие в жизнедеятельности человеческого организма.

Развитие дефицита калия и магния – снижение внутриклеточной концентрации ниже нормы – сопровождается клиническими проявлениями нарушений функций со стороны ССС (ИБС, ОКС, ИМ, АГ, нарушения ритма сердечной деятельности) и ЦНС (синдром хронической усталости), является следствием нарушения баланса между их доставкой и темпом их выведения. Диапазон причин калий–магниевых дисбалансов широк: от социальных условий (интенсификация ритма жизни, неправильное питание) до бесконтрольного применения мочегонных препаратов.

Компенсация дефицита калия и магния возможна с помощью комбинированных препаратов, содержащих одновременно калий и магний. Наиболее эффективным в профилактике и лечении осложнений ССЗ является аспарагинат калия и магния Панангин.

Литература

1. Capewell S., Ford E.S., Croft J.B. et al. Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America // *Bull World Health Organ*. 2010. Vol. 88 (2). P. 120–130.
2. Deckert A., Winkler V., Paltiel A. et al. Time trends in cardiovascular disease mortality in Russia and Germany from 1980 to 2007 – are there migration effects? // *BMC Public Health* 2010. Vol. 10. P. 488.
3. Cifkova R., Skodova Z., Bruthans J. et al. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008 // *J Hypertens* 2010. Vol. 28 (11). P. 2196–2203.
4. Mendis S. The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective // *Prog Cardiovasc Dis* 2010. Vol. 53 (1). P. 10–14.
5. Weglicki W.B., Mak I.T., Chmielinska J.J. et al. The role of magnesium deficiency in cardiovascular and intestinal inflammation. *Magnes Res* 2010 [Epub ahead of print].
6. Fox C.H., Mahoney M.C., Ramsoomair D., Carter C.A. Magnesium deficiency in African-Americans: does it contribute to increased cardiovascular risk factors? // *J Natl Med Assoc* 2003. Vol. 95 (4). P. 257–262.
7. Lucker P.W., Witzmann H.K. Influence of magnesium and potassium deficiency on renal elimination and cardiovascular function demonstrated by impedance cardiography // *Magnesium*. 1984. Vol. 3(4–6). P. 265–273.
8. Altura B.M., Shah N.C., Jiang X.C. et al. Short-term magnesium deficiency results in decreased levels of serum sphingomyelin, lipid peroxidation, and apoptosis in cardiovascular tissues // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009. Vol. 297 (1). P. 86–92.
9. Shivakumar K. Pro-fibrogenic effects of magnesium deficiency in the cardiovascular system // *Magnes Res* 2002. Vol. 15 (3–4). P. 307–315.
10. Abbrecht P.H. Cardiovascular effects of chronic potassium deficiency in the dog // *Am J Physiol*. 1972. Vol. 223 (3). P. 555–560.
11. Vinogradov A.P. Biological role of potassium-40 // *Nature*. 1957. Vol. 180 (4584). P. 507–508.
12. Pleshchitsler A.I. Biological role of magnesium // *Clin Chem*. 1958. Vol. 4 (6). P. 429–451.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>