

## **НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА МАГНИЯ И КАЛИЯ И ЕГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ**

Как известно, калий и магний являются ключевыми внутриклеточными катионами, определяющими мембранный потенциал и активность многих ферментов. Дефицит магния влечет за собой дефицит калия, что может быть одной из причин дисфункции миокарда, развития аритмий, что диктует необходимость коррекции калий-магниевых дефицита. Широко применяемые в клинической практике препараты аспаркам и панангин представляют собой рацемические смеси D- и L-стереоизомеров калия-магния аспарагината, тогда как в организме человека могут усваиваться и вовлекаться в биохимические процессы только L-изомеры аминокислот, а судьба попадающего в организм человека D-стереоизомера аспарагиновой кислоты не совсем ясна. В ходе проведенных доклинических и клинических исследований было показано, что калия-магния L-аспарагинат более эффективно компенсирует дефицит магния и калия, предотвращает аритмии и приступы ишемии, повышает качество жизни у больных инфарктом миокарда, чем калия-магния DL-аспарагинат.

**Ключевые слова:** дефицит магния и калия, калия-магния L-аспарагинат, ишемическая болезнь сердца, антиаритмические средства.

Выявление и оценка отклонений в обмене макро- и микроэлементов, а также их коррекция является одним из перспективных направлений современной медицины [1, 2, 3, 4]. Макроэлементозы и микроэлементозы представляют в современной России проблему национального масштаба. В целом около 2/3 взрослых и 3/4 детей в России могут быть отнесены в группы риска по гипоелементозам, т.е. дефициту от одного до нескольких важнейших макро- и микроэлементов одновременно [1]. Одним из наиболее встречающихся и опасных нарушений ионного гомеостаза является нарушение гомеостаза магния и калия [2]. Калий и магний являются ключевыми внутриклеточными катионами, определяющими мембранный потенциал и активность многих ферментов. Этим объясняется ведущая роль данных макроэлементов в жизнедеятельности организма. В то же время, их обмен тесно взаимосвязан. Так, дефицит магния влечет за собой дефицит калия, что может быть одной из причин дисфункции миокарда, развития аритмий [5,6]. Сочетанная гипомagnesемия и гипокалиемия могут вызываться некоторыми лекарственными препаратами (дистальные и петлевые диуретики [7], сердечные гликозиды [8], амфотерицин В, гентамицин [9], цисплатин [10] так же приводит к гипокалиемии и гипомagnesемии.

Лекарственные препараты на основе калиевых и магниевых солей аспарагиновой кисло-

ты нашли широкое применение в медицинской практике [11]. Предполагают, что аспарагинат-ион, являясь переносчиком ионов калия и магния, способствует их проникновению во внутриклеточное пространство, а сам аспарагинат, поступая в клетки, включается в процессы метаболизма. Еще в 60-ых годах прошлого столетия немецкий исследователь Nierer H.A. выдвинул теорию «минеральных транспортеров», соединений, которые, как он полагал, увеличивают биодоступность макро- и микроэлементов в тканях и клетках [12]. К сожалению, несмотря на то, что эта теория выглядела достаточно правдоподобной, по существу нет никаких опубликованных исследований, которые подтверждали или опровергали бы эту теорию с точки зрения доказательной медицины.

Применяемые в настоящее время препараты аспаркам и панангин, получены из аспарагиновой кислоты, синтезированной химическим путем и, поэтому, представляют собой рацемическую смесь L- и D-стереоизомеров. Вместе с тем, известно, что в организме человека могут усваиваться и вовлекаться в биохимические процессы только L-изомеры аминокислот, а судьба попадающего в организм человека D-стереоизомера аспарагиновой кислоты не совсем ясна. Исходя из этого, существует предположение, что комплексы калия и магния с L-стереоизомерами аминокислот будут обладать более высокой биодоступностью, чем комплексы с

D-стереоизомерами, и как следствие, устранять внутриклеточный дефицит этих катионов

Учитывая вышеизложенные факты, представляется целесообразным разработать эффективного препарата для коррекции баланса калия и магния на основе наиболее фармакологически активного стереоизомера калий магниевого соли аспарагиновой кислоты.

### **Результаты доклинических исследований**

На первом этапе было проведено доклиническое изучение фармакологической активности и токсичности калий магневых солей L-, D- и DL-аспарагиновой кислоты.

На первом этапе была изучена сравнительная биодоступность KMg D-, L- и DL-аспарагината. На моделях алиментарной, фуросемидной и дигоксиновой гипомagneзиемии было показано, что скорость компенсации магниевого дефицита была максимальной в группе животных, получавших KMg L-аспарагинат. В зависимости от скорости нивелирования гипомagneзиемии препараты можно расположить в следующем порядке: KMg L-аспарагинат > KMg DL-аспарагинат > KMg D-аспарагинат.

Обнаруженные различия в компенсации дефицита калия и магния явились предпосылкой для сравнительного изучения скорости экскреции аминного азота и магния с мочой, после однократного внутривенного введения. Общеизвестно, что D-стереоизомеры аминокислот нефизиологичны, а в организме всасываются и включаются в метаболизм только L-аминокислоты. Попадая в организм D-аминокислоты метаболизируются в α-оксокислоты оксидазой D-аминокислот (DAO) или оксидазой D-аспарагиновой кислоты [13,14]. В исследованиях Nagata Y. et al. было показано, что DAO-дефицитные мышцы выделяют почти в 13 раз больше D-аминокислот с мочой, чем нормальные мышцы. Хотя большинство D-аминокислот окисляются DAO в печени, почках и других тканях можно предположить, что в наших исследованиях часть D-аспарагиновой кислоты, на фоне внутривенной нагрузки препаратами, минует эти энзиматические барьеры и выводится из организма в неизменном виде. В наших исследованиях в качестве косвенного показателя выведения аспарагиновой кислоты использовалась скорость экскреции аминного азота с мочой. Было получено, что через 4 часа после внутри-

венной нагрузки KMg L-аспарагината скорость экскреции с мочой аминного азота не отличалась от контроля, а при введении D- и DL-стереоизомеров KMg аспарагината достоверно увеличивалась приблизительно в 20 раз в первые 4 часа. Для подтверждения того, что увеличение аминного азота может происходить за счет выведения D-аспарагиновой кислоты в неизменном виде, было проведено разделение аминокислот мочи методом распределительной хроматографии на бумаге. В результате было обнаружено, что после внутривенного введения KMg L-аспарагината содержание аспарагиновой кислоты в моче не отличалось от контроля. В то время как после введения KMg DL-аспарагината и KMg D-аспарагината наблюдалось статистически значимое увеличение аспарагиновой кислоты в моче приблизительно в 3 и 6 раз по отношению к контролю соответственно.

На следующем этапе нашей работы была изучена и сопоставлена антиаритмическая активность стереоизомеров KMg аспарагината. Главную роль в развитии нарушений ритма сердца и его сократительной функции играет дисбаланс ионов  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$  [15, 16]. В клинической практике преобладают аритмии обусловленные не критическим изменением плазменной концентрации  $K^+$  и  $Na^+$ , а локальными электролитными сдвигами в мышце сердца. Если к тому же учесть, что при недостатке  $K^+$  и  $Mg^{2+}$  антиаритмические средства менее эффективны, а насыщение ими потенцирует их действие, становится понятным, почему применение солей калия и магния приобретает смысл «базисной» терапии активных эктопических аритмий и считается почти обязательным компонентом лечебной терапии [17].

На модели строфантиновой аритмии время до начала нарушения ритма у животных, получавших L- и DL-стереоизомеры KMg аспарагината, увеличилось в среднем на 57% и 30%, соответственно. Продолжительность жизни в группе животных, получавших KMg L-аспарагинат, статистически достоверно увеличилась в 3 раза по сравнению с контролем. Продолжительность жизни в экспериментальных группах, получавших DL- и D-стереоизомеры KMg аспарагината, была меньше, чем при использовании KMg L-аспарагината на 22,2% и 55,6% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Противоаритмическое действие KMg аспарагинат оказывал и на модели хлорид кальцие-

вой аритмии. Антиаритмический эффект К,Мг аспарагината, вероятно, обусловлен не только ликвидацией внеклеточного электролитного дисбаланса, но и с антагонистическим действием ионов магния с ионами кальция [17]. В результате исследования К,Мг L-аспарагинат предотвращал фибрилляцию желудочков в 42,86%, К,Мг DL-аспарагинат – в 30%, а К,Мг D-аспарагинат – только в 12,5% случаев. Кроме того, К,Мг L-аспарагинат достоверно увеличивал время до развития аритмии по сравнению с контролем на 28,56%, а по сравнению с К,Мг DL- и -D аспарагинатами на 34,44% и 38,89% ( $p < 0,05$ ), соответственно.

По литературным данным, при аконитиновой аритмии содержание калия существенно уменьшается в эритроцитах и достоверно увеличивается в сыворотке крови [18]. При изучении влияния стереоизомеров К,Мг аспарагината на развитие аконитиновой аритмии было получено, что, вероятность возникновения фибрилляций снижалась у животных, получавших К,Мг L- и DL-аспарагинат, в дозах 150 мг/кг и выше. У крыс, получавших К,Мг L-аспарагинат, в дозе 150 мг/кг, статистически достоверно увеличивалось время до начала возникновения аритмии по сравнению с контролем в 2,83 раз, а по сравнению с К,Мг DL- и D-аспарагинатом – в 2,14 и 2,02 раза, соответственно ( $p < 0,05$ ). Внутри подопытных групп продолжительность жизни крыс, получавших К,Мг L- и DL-аспарагинат, значительно превышала D-форму. ED<sub>50</sub> К,Мг L- и DL-аспарагината меньше по сравнению с К,Мг D-аспарагинатом в 3,4 и 3,1 раз соответственно.

Таким образом, при изучении фармакологической активности трех стереоизомеров К,Мг аспарагината, была показана наибольшая эффективность раствора К,Мг L-аспарагината на выбранных патологических моделях.

Для установления характера и выраженности повреждающего действия К,Мг L-аспарагината на организм экспериментальных животных и оценки его безопасности были проведены исследования острой и хронической токсичности согласно Методическим указаниям по изучению общетоксического действия фармакологических веществ [20].

В соответствии с общепринятой классификацией токсичности веществ [21] растворы К,Мг L- и DL-аспарагината можно отнести к классу малотоксичных препаратов LD<sub>50</sub> для

К,Мг L-аспарагината составила 437,1 мг/кг и была выше, чем LD<sub>50</sub> в группах К,Мг DL-аспарагината (398,74 мг/кг) и К,Мг D-аспарагината (351,8 мг/кг). Исходя из данных острого отравления исследуемыми веществами, реабилитации физического состояния и прибавки массы тела животных, оставшихся в живых после инъекций можно предположить, что для клиники токсического действия К,Мг L-аспарагината характерно быстрое ее развитие и последующее восстановление физической активности у животных. Кроме того, под действием данного препарата в реабилитационный (2-х недельный) период у животных наблюдалась тенденция большего прироста массы тела.

Следующим этапом изучения общетоксических свойств К,Мг L-аспарагината было исследование хронической токсичности на крысах. Результаты опытов показали, что внутривенное введение данного препарата в течение одного месяца крысам в терапевтической дозе не оказывает существенного влияния на их общее состояние, поведение, функции сердца, печени, почек. Раствор К,Мг L-аспарагината не влияет на гематологические и биохимические показатели красной и белой крови животных во все периоды измерений. Изменения, зафиксированные в отношении действия К,Мг L-аспарагината в указанной дозе на поведенческую активность и работу сердца крыс, были не достоверными и обратимыми.

Таким образом, в ходе доклинических испытаний было показано, что К,Мг L-аспарагинат является наименее токсичным и наиболее эффективным изомером.

Данное вещество было запатентовано (патент РФ №2229879 от 28.02.2003), на его основе ОАО Биосинтез была разработана лекарственная форма (раствор для инфузий и инъекций), в полном объеме исследована острая и хроническая токсичность, после чего получено разрешение на проведение клинических исследований.

### Результаты клинических исследований

В клинических рандомизированных исследованиях участвовало 180 больных инфарктом миокарда, которым вводили внутривенно в виде инфузий 1 раз в сутки в течение 10 дней растворы Аспаркама-L, калия магния L-аспарагината (Берлин Хеми) и панангина (Гедеон-Рихтер) (Глинская А.В., 2006).

У больных инфарктом миокарда, получавших Аспаркам-Л, в виде инфузий в течение 10 дней было выявлено статистически достоверное увеличение уровня калия (на 13,7% от исходного) и магния плазмы (на 27%), а также магния эритроцитов (на 36%).

При анализе данных суточного мониторинга ЭКГ после курса лечения Аспаркамом-Л отмечено статистически значимое снижение всех основных показателей: частоты приступов стенокардии и количества эпизодов депрессии и элевации сегмента ST.

Частота приступов стенокардии снизилась на 90%, количество эпизодов депрессии сегмента ST уменьшилась в 3 раза.

Также наблюдалось уменьшение количества пароксизмов тахикардии. Количество суправентрикулярных экстрасистол уменьшилось на 47%, желудочковых – на 38%.

Аспаркам-Л способствовал улучшению основных показателей использованных опросников качества жизни пациентов. У 100% пациентов отмечалось повышение суммарной оценки опросника SF-36. В то же время в группе Панангина лишь у 76% отмечено повышение суммарного показателя опросника качества жизни, т. е. улучшение качества жизни [22].

Таким образом, Аспаркам-Л при курсовом лечении в рекомендуемой дозировке у всех пациентов характеризовался хорошей переносимостью. Не было отмечено побочных эффектов, ассоциированных с введением Аспаркама-Л. Можно утверждать, что при комплексной сравнительной оценке эффективность и безопасность Аспаркама-Л у больных с инфарктом миокарда превосходит препараты сравнения Панангин и калия магния аспарагинат.

11.10.2011

**Список литературы:**

1. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М.: Изд. дом «ОНИКС 21 век». – 2004. 272 с.
2. Иезица И.Н., Журавлева Н.В., Спасов А.А. Поиск и сравнительное изучение наиболее активных стереоизомеров калия магния аспарагината // Биоресурсы. Биотехнологии. Инновации Юга России: Материалы междунар. науч.-практич. конф. Ставрополь; Пятигорск. – 2003. – Ч.1. – С. 208-212.
3. Спасов А.А. Магний в медицинской практике (монография). Волгоград: ООО «Отрок». – 2000. 272 с.
4. Оберлис Д. Новый подход к проблеме дефицита микроэлементов // Микроэлементы в медицине. – 2002. – Т. 3. – № 1. – С. 2-7.
5. Whang R., Whang D.D., Ryan M.P. Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. // Arch Intern Med. – 1992. – V. 152. – №1. – P. 40-45.
6. Ryan, M.P. Interrelationships of magnesium and potassium homeostasis // Miner Electrolyte Metab. – 1993. –V. 19. –№4-5. – P. 290-295.
7. Greenberg A. Diuretic complications // Am. J. Med. Sci. – 2000. –V. 319. – №1. – P.10-24.
8. Young I.S., Goh E.M., McKillop U.H., Stanford C.F., Nicholls D.P., Trimble E.R. Magnesium status and digoxin toxicity. // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1991. – V. 32. – №6. – P. 717-721.
9. Kes P., Reiner Z. Symptomatic hypomagnesemia associated with gentamicin therapy. // Magnes. Trace Elem. – 1990. V.9. – №1. – P. 54-60.
10. Lajer H., Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia // Cancer Treat. Rev. – 1999. –V.25. №1. – P.47-58.
11. Аксельрод Л.Б., Аршинова Л.С., Гайдено А.И. Сравнительная оценка кардиотропного влияния никамага, панангина и аспаркама // Фармакология и токсикология. – 1985. – Т. 48. – № 5. – С. 51-55.
12. Nieper H.A., Blumberger K. Experimental basis and clinical use of electrolyte carrier compounds. I. Metabolic activity of Mg- and K-asparaginate, especially in coronary insufficiency // J. Arztl. Forsch. – 1961. – V.15. – P.125-130.
13. Nagata Y., Konno R., Yasumura Y., Akino T. Involvement of D-amino acid oxidase in elimination of free D-amino acids in mice. // Biochem. J. – 1989. –V. 257. – P. 291-292.
14. D'Aniello A., D'Onofrio G., Pischetola M., D'Aniello G., Vetere A., Petrucelli L., Fisher G.H. Biological role of D-amino acid oxidase and D-aspartate oxidase. Effects of D-amino acids. // J. Biol. Chem. – 1993. – V.25. – №36. – P.26941-26949.
15. Opie L.H., Clusin W.T. Cellular mechanism for ischemic ventricular arrhythmias. // Annu. Rev. Med. – 1990. –V.41. – P.231-238.
16. Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда. М.: Медицина. –1994. 320 с.
17. Святов И.С., Шилов А.М. Магний – природный антагонист кальция // Клинич. Медицина. –1996. – № 3. – С. 54-56.
18. Максимович Я.Б., Гайдено А.И., Аксельрод Л.Б., Малахова О.П. К механизму антиаритмического действия никотинатов калия и магния // Фармакология и токсикология. – 1979. – № 5. – С. 501-504.
19. Глинская А.В. Фармакодинамика Аспаркама-Л у больных острым инфарктом миокарда. Автореферат дисс. канд. мед. Волгоград. – 2006. 27 с.
20. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. В.П. Фисенко. –М.: «Ремедиум». – 2000. С. 18-24.
21. Саночкий И.В., Уланова И.П. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений // М.: Медицина. – 1975. 328 с.
22. Петров В.И., Бакумов П.А., Глинская А.В., Воронин С.П. Динамика состояния больных острым инфарктом миокарда при лечении аспаркамом-Л, панангином и калия, магния аспарагинатом // Вестник ВолгГМУ. – 2006. – Т. 20. – №4. – С. 28-30.

**Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ  
для государственной поддержки молодых ученых МК-4935.2010.7**

Сведения об авторах:

**Спасов Александр Алексеевич**, заведующий кафедрой фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета (ВолгГМУ), доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН, 400001, г. Волгоград, Площадь Павших борцов, д.1, тел.: (8442)971534; 975105; 364174, e-mail: aspasov@mail.ru

**Иежица Игорь Николаевич**, старший научный сотрудник лаборатории лекарственной безопасности НИИ фармакологии ВолгГМУ, доктор биологических наук, доцент, e-mail: Iezhitsa@yandex.ru

**Харитоновна Мария Валериевна**, ассистент кафедры фармакологии ВолгГМУ, кандидат медицинских наук, e-mail: marykharitonova@yandex.ru

**Желтова Анастасия Александровна**, аспирант кафедры фармакологии ВолгГМУ, e-mail: ZheltovaA@yandex.ru

UDC 615.217.22:546.46+546.32

Spasov A.A.<sup>1</sup>, Iezhitsa I.N.<sup>2</sup>, Kharitonova M.V.<sup>1</sup>, Zheltova A.A.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Volgograd state medical university, Department of pharmacology; <sup>2</sup>Universiti Teknologi MARA, Faculty of Medicine, Shah Alam, Selangor, Malaysia; Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University, e-mail: marykharitonova@yandex.ru

**DISORDERS OF MAGNESIUM-POTASSIUM HOMEOSTASIS AND THEIR PHARMACOLOGICAL TREATMENT**

Potassium and magnesium are well known as key intracellular cations, which are responsible for transmembrane potential and activity of numerous enzymes. Magnesium deficiency leads to associated potassium deficiency, causes myocardial dysfunction and arrhythmias and it makes correction of potassium-magnesium deficiency essential. Widely used agents, Panangin and Asparkam, contain racemic mixture of D- and L-stereoisomers of potassium-magnesium aspartate. At the same time, L-isomers are the most bioavailable and may be mostly involved in biochemical processes. During the preclinical and clinical trials potassium-magnesium aspartate has been shown to replete magnesium and potassium deficiency, prevent ischemic attacks and onset of arrhythmia, improve life's quality more effectively than potassium-magnesium DL- aspartate.

Key words: magnesium and potassium deficiency, potassium-magnesium L-aspartate, ischemic heart disease, antiarrhythmic agents.

## Bibliography:

1. Skalnii A.V., Rudakov I.A. Bioelements in medicine M.: Edition «ONIX 21 century». – 2004. 272 s.
2. Iezhitsa I.N., Zhuravleva N.V., Spasov A.A. The search and comparative research of the most active stereoisomers of potassium-magnesium aspartate // Biosources. Innovation of Russian South: Proceedings of international scientific conference. Stavropol; Pyatigorsk. – 2003. – V.1. – S. 208-212.
3. Spasov A.A. Magnesium in medical practice. Volgograd: «Otrok». – 2000. 272 s.
4. Oberlis D. New approach to problem of microelement deficiency // Microelements in medicine. – 2002. – T. 3. – № 1. – S.2-7.
5. Whang R., Whang D.D., Ryan M.P. Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. // Arch. Intern. Med. –1992. – V.152. – №1. –P.40-45.
6. Ryan M.P. Interrelationships of magnesium and potassium homeostasis // Miner Electrolyte Metab. – 1993. – V.19. – №4-5. – P.290-295.
7. Greenberg A. Diuretic complications // Am. J. Med. Sci. – 2000. –V. 319. – №1. –P.10-24.
8. Young I.S., Goh E.M., McKillop U.H., Stanford C.F., Nicholls D.P., Trimble E.R. Magnesium status and digoxin toxicity. // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1991. – V. 32. – №6. – P. 717-721.
9. Kes P., Reiner Z. Symptomatic hypomagnesemia associated with gentamicin therapy. // Magnes. Trace Elem. – 1990. V.9. – №1. – P. 54-60.
10. Lajer H., Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia // Cancer Treat. Rev. – 1999. –V.25. №1. – P.47-58.
11. Axelrod L.B., Arshinova L.S., Gaidenko A.I. Comparative estimation of cardiotropic effects of nicamag, panangin, asparkam // Pharmacology and toxicology. – 1985. – T. 48. – № 5. – S. 51-55.
12. Nieper H.A., Blumberger K. Experimental basis and clinical use of electrolyte carrier compounds. I. Metabolic activity of Mg- and K-asparaginate, especially in coronary insufficiency // J. Arztl. Forsch. – 1961. – V.15. – P.125-130.
13. Nagata Y., Konno R., Yasumura Y., Akino T. Involvement of D-amino acid oxidase in elimination of free D-amino acids in mice. // Biochem. J. – 1989. –V. 257. – P. 291–292.
14. D'Aniello A., D'Onofrio G., Pischetola M., D'Aniello G., Vetere A., Petrucelli L., Fisher G.H. Biological role of D-amino acid oxidase and D-aspartate oxidase. Effects of D-amino acids. // J. Biol. Chem. – 1993. – V.25. – №36. – P.26941-26949.
15. Opie L.H., Clusin W.T. Cellular mechanism for ischemic ventricular arrhythmias. // Annu. Rev. Med. – 1990. –V.41. – P.231-238.
16. Litvitskii P.F., Sandrikov V.A., Demurov E.A. Adaptive and pathogenic effects of myocardial reperfusion and oxygenation. M.: Medicina. –1994. 320 s.
17. Svyatov I.S., Shilov A.M. Magnesium – natural antagonist of calcium // Clinical medicine. – 1996. –№ 3. – S. 54-56.
18. Maximovich Y.B., Gaidenko A.I., Axelrod L.B., Malahova O.P. Mechanism of antiarrhythmic action of potassium and magnesium nicotinate // Pharmacology and toxicology. – 1979. – № 5. – S. 501-504.
19. Glinskaya A.V. Pharmacodynamics of Asparkam-L in patients suffering from acute myocardial infarction. Abstract of a thesis. – Volgograd. – 2006. 27 ss.
20. Guideline for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Editor-in-chief: V.P. Fisenko – M.: «Remedium». – 2000. S. 18-24.
21. Sanotskii I.V., Ulanova I.V. Criteria of harmfulness in hygiene and toxicology in estimation of hazard of chemical substances. // M.: Medicina. – 1975. 328 ss.
22. Petrov V.I., Bakumov P.A., Glinskaya A.V., Voronin S.P. Status of patients suffering from acute myocardial infarction after treatment with asparkam-L, panangin and potassium, magnesium aspartate // Vestnik VolSMU. – 2006. – T. 20. – №4. – S. 28-30.