

О.А. Громова<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Российский сателлитный центр института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Ивановская государственная медицинская академия, Российская Федерация

# Дефицит магния как проблема современного питания у детей и подростков

## Контактная информация:

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии Ивановской государственной медицинской академии, научный консультант Российского сателлитного центра Института микроэлементов ЮНЕСКО

Адрес: 109652, Москва, Большой Тишинский пер., д. 26, стр. 15/16, тел.: (495) 346-32-75

Статья поступила: 17.10.2013 г., принята к печати: 14.01.2014 г.

Обзор посвящен вопросам дефицита магния в организме. Автором использованы данные исследований, выполненных по правилам доказательной медицины. Подробно освещены патологические состояния, к развитию которых предрасполагает дефицит магния, а именно избыточный вес и ожирение, синдром гиперактивности и дефицита внимания, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия, желчекаменная болезнь и другие. Рассмотрены возможности коррекции дефицита магния. Показано, что наиболее эффективно применение органических солей магния (лактат, пидолат, цитрат).

**Ключевые слова:** дефицит магния, метаболический синдром, избыточный вес, ожирение, синдром гиперактивности и дефицита внимания, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия, желчекаменная болезнь, коррекция, пидлолат магния, цитрат магния, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (1): 20–30)

## ВВЕДЕНИЕ

Нерациональное питание — важнейший компонент низкого качества жизни, во многом определяющий программу негативного развития ребенка и подростка, ранний возраст старта различных заболеваний, в том числе так называемых болезней цивилизации. Выдающийся педиатр России Игорь Михайлович Воронцов в актовой речи, посвященной 80-летней годовщине Санкт-Петербургской педиатрической академии, констатировал грустный факт: «С 1987 г., то есть с момента вступления России в так называемый период перестройки, государство сняло с себя задачу охраны здоровья и питания детей, а также был утрачен государственный подход в регулировании питания детей и подростков. Забота о питании детей полностью была переложена

на плечи семьи, семьи зачастую нищей, некомпетентной в вопросах рационального питания детей. Несомненно, что ухудшение состояния всех показателей здоровья детей за последние 20 лет связано и с изменением системы питания» [1]. Основными недостатками современного питания детей является высококалорийное углеводистое питание, обилие химических красителей, разрыхлителей, усилителей вкуса, консервантов, увлажнителей, а также избыточное потребление насыщенных животных жиров, поваренной соли при недостатке в рационе качественной растительной пищи, рыбы, молока, чистой питьевой воды и микронутриентов.

Магний (Mg) — один из наиболее «упущенных» микронутриентов в современном питании детей в России и во многих других странах. В самом деле, будучи цен-

О.А. Gromova<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> RCC (Russian Collaborating Center) of the UNESCO Institute of Microelements, Moscow<sup>2</sup> Ivanovo State Medical Academy

## Magnesium Deficit as a Modern Nutritional Issue in Children and Adolescents

The review is dedicated to the issues of body magnesium deficit. The authors used data of the evidence-based trials. The authors consider pathologic conditions predisposed by magnesium deficit, i.e. excess weight and obesity, attention deficit and hyperactivity disorder, impaired glucose intolerance, arterial hypertension, gallstone disease and other conditions in detail. The authors dwell upon ways of magnesium deficit correction. The article shows that the most effective method is application of organic magnesium salts (lactate, pidolate, citrate).

**Key words:** magnesium deficit, metabolic syndrome, excess weight, obesity, attention deficit and hyperactivity disorder, impaired glucose intolerance, arterial hypertension, gallstone disease, correction, magnesium pidolate, magnesium citrate, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (1): 20–30)

тром хлорофилла, компонентом жесткой минеральной воды, магний, как правило, мало присутствует в питании детей, и особенно в питании подростков. Напротив, наметилась крайне негативная тенденция все большего отхода от традиционного питания и использования в питании веществ-вытеснителей магния из организма ребенка (искусственные красители, энергетические кофеинсодержащие напитки, напитки типа «кола», пересоленная еда, раннее употребление алкоголя, курение и т.д.). Рассмотрим проблему «магниевого голода» у детей более подробно.

**Дефицит магния вызывает предрасположенность к артериальной гипертензии, ожирению, желчнокаменной болезни и ряду других патологических состояний.**

Магний является одним из важнейших биоэлементов, имеющих принципиальное значение для поддержания метаболических функций. Ионы  $Mg^{2+}$  и производные пиридоксина являются кофакторами многочисленных ферментов, участвующих в обмене жиров и углеводов, в том числе в сигнальных каскадах инсулина [2]. Дефицит магния, характерный для так называемого цивилизованного питания, наряду с недостаточным потреблением пиридоксина и других витаминов группы В приводит к снижению биологической активности этих ферментов.

Недостаточная обеспеченность питания магнием наблюдается даже у отдельных здоровых детей. При обследовании здоровых девочек 7–8-летнего возраста, относящихся к I и II группам здоровья ( $n = 43$ ), было установлено, что у 88% из них среднее содержание магния в волосах составило  $79,86 \pm 7,18$  мкг/г (что находится в пределах биологически допустимого уровня — 19–163 мкг/г). Только у 12% обследованных содержание магния в волосах было на 20% ниже нижней границы ( $15,29 \pm 0,36$  мкг/г). Дети с дефицитом магния также характеризовались повышенным индексом массы тела (ИМТ;  $p < 0,001$ ) более низкими показателями силы мышечного сокращения кисти ( $p < 0,001$ ) [3]. Даже в дошкольном возрасте потребление кальция и магния может быть недостаточным. Так, при исследовании в Японии 90 детей дошкольного возраста (по 15 мальчиков и 15 девочек в возрасте 3, 4 и 5 лет) установлено, что среднесуточное потребление кальция, магния, калия и натрия составило 432 мг, 110 мг, 1,18 г и 1,60 г, соответственно. Низкое потребление кальция у большинства дошкольников является следствием традиционно недостаточного для Японии потребления молока и молочных продуктов. Потребление магния было ниже установленной нормы у 13% детей. Эти дети характеризовались большей массой тела и частотой сердечных сокращений [4]. Следует подчеркнуть, что в Японии питание отличается высоким потреблением натрия с поваренной солью и соевыми соевыми соусами. Поваренная соль (NaCl) — мощнейший продукт питания — вытеснитель магния из организма (потери с мочой), уступающий первенство только алкоголю [2]. Таким образом, уже в возрасте 7–8 лет дети с дефицитом магния имеют отличия в развитии: наблюдается негативная тенденция к развитию артериальной гипертензии, повышается риск ожирения при снижении темпов роста [2–4].

При обследовании детей в возрасте 7–10 лет в Турции также отмечена связь между обеспеченностью микроэлементами и линейным ростом. Элементный анализ цельной крови и волос у детей с задержкой роста ( $n = 27$ )

показал достоверно более низкие уровни Fe и Zn в крови ( $p < 0,05$ ) и Fe, Zn, Ca и Mg в волосах ( $p < 0,05$ ), чем у детей в группе сравнения ( $n = 21$ ) [5].

Дефицит магния усугубляется к подростковому возрасту. Например, при обследовании в Мексике 5060 детей от 1 года до 11 лет низкий уровень магния в сыворотке крови обнаружен всего у 12% детей в возрастном диапазоне от 1 года до 4 лет. У более старших детей (5–11 лет) гипомагниемия определялась уже у 28% детей [5]. В другом крупном исследовании, также проведенном в Мексике, в когорте 2447 подростков в возрасте от 12 до 19 лет при измерении уровней микроэlements в сыворотке крови показано, что дефицит магния был лидирующим. Дефицит железа у подростков отмечался у 6,9%; меди — у 14 и 12% (девочки и мальчики); цинка — у 28 и 25%, а магния — у 40 и 35%, соответственно. Дефицитные по магнию дети и подростки отличались более высоким ИМТ, уровнем стресса, у девушек чаще имелись расстройства менструальной функции [6]. В крупном исследовании детей в Пакистане показано, что дефицит магния ассоциирован с «куриной слепотой» (авитаминозом и гиповитаминозом А) и избыточным потреблением консервированных, вяленых, соленых продуктов. Школьники, страдающие снижением зрения, имели значительно более низкие уровни магния, кальция и калия в сыворотке крови и волосах и более высокие значения натрия по сравнению с контролем [7]. Натрий поступал в организм детей не только с поваренной солью, но и с усилителем вкуса — глутаматом натрия, избыточное потребление которого ассоциируется с таким нарушением зрения, как миопия. В странах, в которых активно употребляется глутамат натрия в системе быстрого питания и полуфабрикатов (бульонные кубики, лапша быстрого приготовления и т.д.), миопия у детей и подростков встречается значительно чаще. К таким странам относится Китай, Сингапур [8, 9].

Кроме того, хронические дефициты магния и цинка установлены у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и злокачественными лимфомами (группы из 38 детей с лимфомами и 12 здоровых детей). Средние уровни магния в волосах пациентов были существенно ниже, чем уровни в контрольной группе, особенно при Т-клеточной форме ОЛЛ ( $28,9 \pm 3,9$  мкг/г, контроль —  $87,6 \pm 18,5$  мкг/г;  $p < 0,05$ ) [10].

Европейские исследования по магнию у детей также указывают на связь низкой обеспеченности магнием в питании, низким уровнем магния в волосах, ранним стартом атерогенных нарушений и ожирения. Так, в исследовании, проведенном в Бельгии, в группе 218 девочек 5–10 лет установлена обратная корреляция между содержанием кальция и магния в волосах и отдельными параметрами (диастолическое АД, модели оценки гомеостаза для резистентности к инсулину, уровень липопротеинов высокой плотности, холестерина и ИМТ). У девочек с каждым из параметров выше возрастной 75-й перцентиля установлено значительное снижение уровней и кальция, и магния [11].

На усиливающийся «магниидефицитный тренд» в современном питании детей указывает серия крупномасштабных исследований в США NHANES. Исследовались когорты детей в возрасте от 1 года до 5 лет в разные годы. Исследования NHANES в периоды 1976–1980, 1988–1994 и 2001–2006 гг. показали, что в 1976–1980 гг.

примерно 85% детей потребляли молоко, в то время как в 2001–2006 гг. — только 77%. Если в 1976–1980 гг. потребление цветного и ароматизированного молока (содержащего искусственные розовые красители и ароматизаторы клубники, вишни, желтые красители ананаса и т.д.) было относительно низким (менее 3%), то к 2006 г. оно увеличилось до 14% ( $p < 0,001$ ). Потребление фруктовых соков, лимонадов также резко возросло. Так, к 2006 г. уже более 50% населения США стали употреблять пакетированные соки по сравнению с 30% в 1976–1980 гг. ( $p < 0,001$ ). Также до 30% детей в США к 2006 г. стали употреблять так называемые безалкогольные напитки и лимонады, напитки типа «кола», содержащие большое количество красителей и следовые дозы магния. Распространено и заблуждение о том, что фруктовый сок является источником магния для детей. Даже 100% соки, потребляемые в количестве 1 л в день, могут компенсировать не более 11% рекомендуемого уровня суточного потребления магния, а безалкогольные напитки вообще не являются источниками каких-либо микронутриентов, в том числе и магния [12].

Негативные тенденции в питании детей и обедненный по магнию рацион формируют инсулинорезистентность с детского возраста. Низкие сывороточные уровни магния связаны с ожирением и резистентностью к инсулину у детей. Обследование группы из 203 детей и подростков (117 — с ожирением, 86 — контроль) показало, что сывороточные уровни магния были значительно ниже у тех, кто страдает ожирением, чем в группе сравнения ( $p = 0,014$ ). В то же время у здоровых детей наблюдалась положительная корреляция между уровнем магния в сыворотке крови и ИМТ ( $p = 0,03$ ). Иначе говоря, при отсутствии ожирения более высокие уровни магния соответствуют большей массе тела и пропорционально большему росту, а при ожирении эта зависимость нарушается. Избыточная масса тела при нормальном росте, и особенно при пониженном росте, четко ассоциирована с дефицитом магния [13].

Напомним, что, с физиологической точки зрения, магний требуется для осуществления энергетического метаболизма — процессов расщепления белков, жиров и углеводов и превращения их в аденозинтрифосфат (АТФ). Среди 720 известных в настоящее время магниезависимых белков протеома человека более 310 участвуют в метаболизме АТФ. В частности, магний необходим для передачи сигнала от рецепторов инсулина и эффективно расщепления глюкозы.

Магний является важным медиатором как углеводного, так и липидного метаболизма, поэтому пониженные уровни магния в плазме крови ассоциированы с более яркой выраженностью ожирения и метаболического синдрома. Например, наблюдения за группой из 117 пациентов с избыточным весом и ожирением показали, что чем ниже были уровни магния, тем большим числом компонентов метаболического синдрома характеризовалось состояние пациента [14–18].

Предрасположенность к дефициту магния, развитию ожирения и метаболического синдрома можно оценить при изучении генетического паспорта ребенка. Магний является кофактором 720 белков, и дефицит магния оказывает негативное влияние на биологическую активность генов и кодируемых ими магниезависимых белков. Современный метод биоинформационного анализа

позволил установить именно те гены, нарушение активности которых будет приводить к аномалиям липидного метаболизма и способствовать развитию метаболического синдрома на фоне недостаточно потребления магния с пищей [2]. В результате анализа был установлен список генов/белков, снижение активности которых на фоне дефицита магния способствует развитию нарушений липидного метаболизма (табл. 1). Эти белки относятся к метаболизму липидов и регуляции метаболизма липидов.

Магний является неотъемлемой составной частью активных центров ферментов, и дефицит магния способствует неизбежному падению активности этих белков, что ведет к снижению скорости биотрансформации жиров. Спад активности липидного метаболизма, нарушения регуляции липидного метаболизма и передачи сигнала от адренергических рецепторов приведет к снижению интенсивности энергетического метаболизма и нарушению липидного баланса в плазме крови. В частности, на фоне гипомagneзиемии обязательно произойдет увеличение уровней триглицеридов плазмы (вследствие сниженной активности генов *ACSM1*, 2, 3, 4, 5, 6; *ACSL1*, 2, 3, 4, 5; *LPIN2*, 3) и снижение уровней липопротеинов высокой плотности (ЛПВП; снижение активности *LCAT*, *PPARA*, *B*, *C*, *D*; *PRKAA* 1, 2), что действительно наблюдается при абдоминальном ожирении и метаболическом синдроме у детей в любом возрасте [20–22]. У девушек такой тип ожирения наблюдается при склерополикистозе яичников и нарушает менструальную и репродуктивную функцию.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) также значительно «помолодела», особенно с учетом частоты погрешностей в диете и дефицита магния в питании детей. Долгосрочное потребление физиологически достаточных доз магния снижает риск возникновения дискинезии желчного пузыря и желчнокаменной болезни. Дефицит магния, наоборот, способствует возникновению дислипидемии — одной из патофизиологических причин сгущения желчи. Взаимосвязь между потреблением магния и риском желчнокаменной болезни изучалась на протяжении 16 лет наблюдений за диетой. Потребление магния оценивали с помощью верифицированного опросника диеты. Было зарегистрировано 2195 случаев ЖКБ. При сравнении подгрупп с самым низким и самым высоким потреблением магния относительный риск заболевания снижался на 33% при более высоком потреблении магния (отношение шансов 0,67; 95% доверительный интервал 0,59–0,77;  $p < 0,0001$ ) [21].

Ионы магния необходимы для поддержания активности фермента *лецитин-холестерин ацилтрансферазы* (ЛХАТ). Достаточный уровень активности ЛХАТ необходим для поддержания нормальных уровней триглицеридов и ЛПВП [14]. Фермент ЛХАТ является центральным ферментом метаболизма липопротеинов плазмы. Будучи синтезированным в печени, ЛХАТ секретируется в плазму, где связывается с липопротеидными частицами. Фермент преобразует свободный холестерин в эфиры холестерина, которые затем поглощаются ядром липопротеидной частицы. Активность фермента ЛХАТ в значительной степени зависит от наличия свободных эссенциальных фосфолипидов, также известных под названием «лецитин».

Уровни активности ЛХАТ обратно пропорциональны уровням лептина и наличию ожирения [22]. Наиболее

**Таблица 1.** Магнийзависимые гены/белки липидного метаболизма. При дефиците магния активность генов этих белков снижается и начинает формироваться дислипидемия [2, 17, 19]

Белок	Гены	Функция
<b>Метаболизм липидов</b>		
АТФ-цитратсинтаза	ACLY	Синтез цитозольного ацетил-кофермента А, синтез липидов
Ацил-КоА синтетазы среднецепочечных жирных кислот	ACSM1, 2, 3, 4, 5, 6	Синтез жирных кислот со средней длиной цепи
Лецитин-холестерин ацилтрансфераза	LCAT	Поддержание нормальных уровней триглицеридов и ЛПВП
Лигаза длинноцепочечных жирных кислот 1	ACSL1	Активация длинноцепочечных жирных кислот для синтеза клеточных липидов и деградации в процессе бета-окисления. Предпочтительные субстраты: пальмитоат, олеат и линолеат
Лигаза длинноцепочечных жирных кислот 3	ACSL3	Печеночный липогенез, предпочтительно использует миристал, лаурат, арахидонат и эйкозапентаеноат
Лигаза длинноцепочечных жирных кислот 4	ACSL4	Арахидонат и эйкозапентаеноат
Лигаза длинноцепочечных жирных кислот 5	ACSL5	Активация жирных кислот из экзогенных источников для синтеза триглицеридов C16–C18 ненасыщенных жирных кислот
<b>Регуляция липидного метаболизма</b>		
Фосфатидат фосфатазы 2 и 3	LPIN2, 3	Контроль метаболизма жирных кислот. Катализирует превращение фосфатидной кислоты в диацилглицеролы во время синтеза триглицеридов, фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина Является коактиватором транскрипционного фактора PPARGC1A, регулирующего обмен липидов
Активированные рецепторы пролифераторов пероксисом	PPARA, B, C, D	Регуляторы биосинтеза холестерина
АМФ-активируемая протеинкиназа альфа	PRKAA1, 2	Выключает биосинтетические пути клетки при снижении уровней магний-АТФ и накоплении 5'-АМФ при гипоксии. Регулирует синтез жирных кислот посредством фосфорилирования ацетил-КоА карбоксилазы, регуляция синтеза холестерина через инактивацию гормончувствительной липазы и гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы

Примечание. ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

тяжелые клинические проявления дефицита активности ЛХАТ наблюдаются при наличии у пациентов дефектов гена *LCAT*. Дефекты гена приводят к врожденной недостаточности ЛХАТ (код по OMIM 245900), характеризующейся депрессией этерификации холестерина в плазме крови и наличием холестериновых отложений в сосудах, печени и других органах.

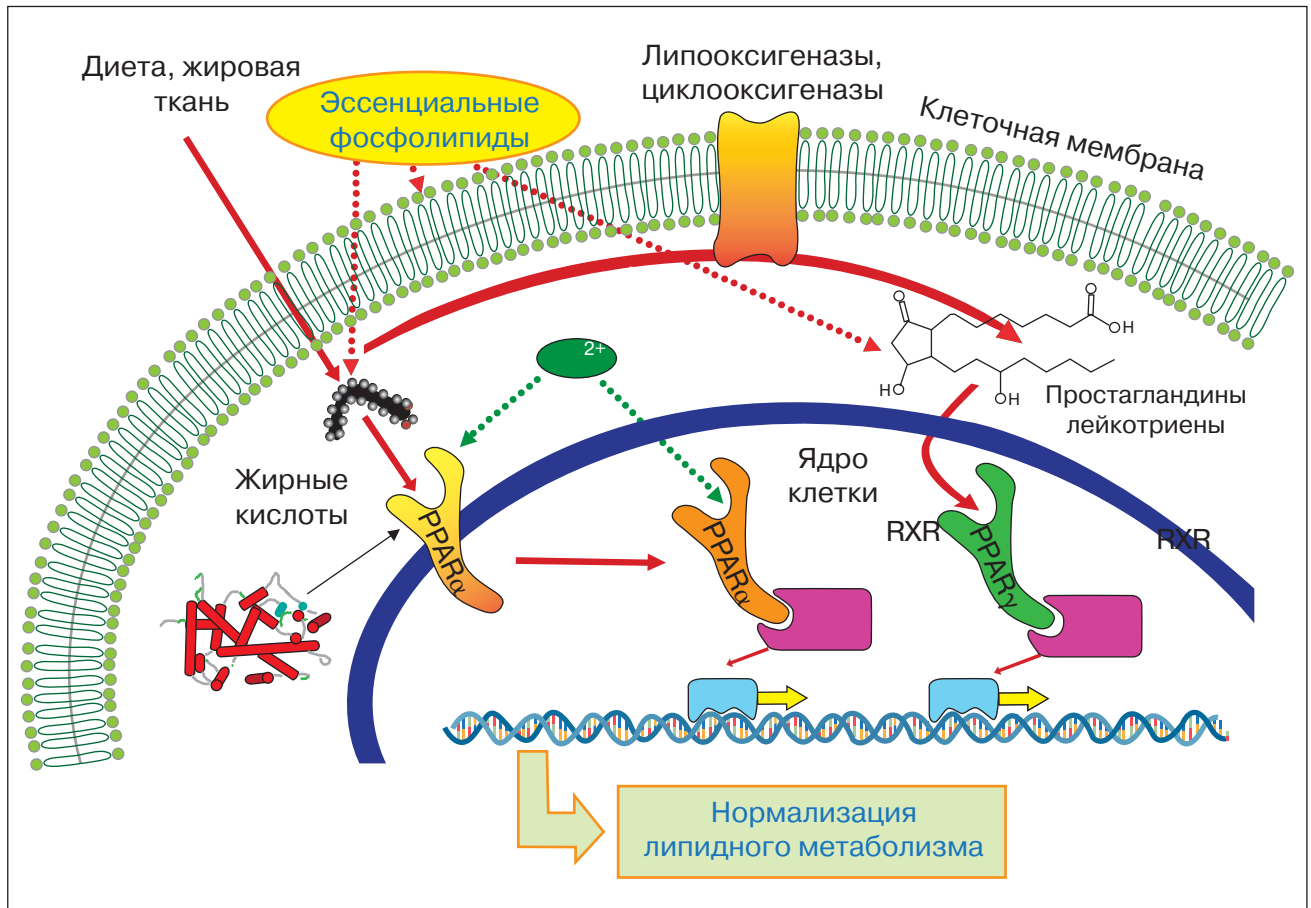
Из биохимических экспериментов известно, что магний необходим для активности фермента ЛХАТ. Так, острый дефицит магния был вызван применением безмагниевого диеты в течение 8 сут. Острый дефицит магния сопровождался увеличением уровней триглицеридов плазмы и свободного холестерина и снижением уровня этерифицированного холестерина. На фоне острого дефицита магния активность лецитин-холестерин ацилтрансферазы в плазме крови заметно уменьшилась (в среднем на 54%) [23]. В группе из 47 детей были установлены достоверные корреляции между уровнями ионизованного магния плазмы, ЛПВП-холестерина ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,0345$ ), аполипопротеина А-1 ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,0124$ ) и активностью ЛХАТ ( $r = -0,52$ ;  $p = 0,0184$ ) [24].

Кроме того, магний также необходим для активности важной группы регуляторов биосинтеза холестерина — активированных рецепторов пролифераторов пероксисом (PPAR), недостаточная активность которых характеризуется плейотропным воздействием на патофизиологию атеросклероза [24]. Например, белок PPAR-дельта (акти-

вированный рецептор пролифераторов пероксисом, тип  $\delta$ ) активирует процессы бета-окисления жирных кислот и способствует выведению избытка холестерина. Исследование 2000 пациентов с ишемической болезнью сердца и здоровых в контроле показало, что полиморфизмы гена *PPARD* определяют плазменные уровни липидов и тяжесть коронарного атеросклероза. Магний играет определенную роль в регулировании сигнальных путей белков PPAR (рис. 1) [24]; гидролиз эссенциальных фосфолипидов приводит к образованию PPAR-лигандов. Таким образом, магний способствует активации нескольких важнейших факторов липидного метаболизма, облегчая переработку насыщенных животных жиров. Дефицит магния в диете провоцирует накопление избыточного висцерального жира, чему способствует также и недостаточная физическая активность, избыточная калорийность и микронутриентная неполноценность потребляемой детьми пищи.

Магний входит в состав либо является кофактором большинства нейроспецифических белков, таких как глиофибрилярный кислый протеин (GFAP), S-100, нейронспецифическая енолаза (NSE) и т.п. [25, 26]. NSE — димерный металлактивирующий белок, содержит два иона магния в субъединице: связанный конформационный ион и каталитический ион, который связывается с ферментсубстратным комплексом и индуцирует катализ [27]. Таким образом, магний необходим для катализа

**Рис. 1.** Биологические роли белков PPAR, способствующих экскреции избыточного холестерина. Активность белков PPAR зависит от уровней внутриклеточного магния



и для стабилизации димера. Показано, что магний связывается со всеми формами белка S100, хотя сродство S100 к кальцию в присутствии магния и калия становится ниже [28]. Следовательно, магний может выступать в качестве нейротектора и играть важную роль в регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера, сопутствующего различной неврологической патологии.

Итак, в изменившемся за последние 20–30 лет профиле питания обедненный рацион по магнию у детей разного возраста, проживающих в разных странах, стал обычным явлением. При этом нарастает риск таких необычных для педиатрии проблем, как детское и подростковое ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром, артериальная гипертензия с подросткового и молодого возраста, лимфомы, нарушения зрения; растет популяция детей и подростков, страдающих гиперактивностью, нарушением внимания. Несмотря на то что во всех вышеназванных патологических состояниях недостаток магния в питании и в организме ребенка присутствует, при гиперактивности у детей дефицит магния встречается чаще и может достигать наибольшей глубины.

### **ДЕФИЦИТ МАГНИЯ КАК ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЯДРО ГИПЕРАКТИВНОСТИ**

Гиперактивность и дефицит внимания — крупная медико-социальная и медико-педагогическая проблема. Последние 20–30 лет в России наблюдается постоянное нарастание популяции детей и подростков с девиан-

ными формами поведения с отчетливым компонентом гиперактивности, расторможенности, сниженного кортикального контроля. Причин достаточно много, в том числе и социального плана. Разрушение системы семьи и сиротство при живых родителях, быстрое растление общества и утрата морали, кардинальное изменение системы питания (так называемое недетское питание с раннего и дошкольного возраста) неизбежно увеличивают популяцию проблемных детей и подростков. Гиперактивность и синдром дефицита внимания с гиперактивностью есть результат взаимодействия социальных, медицинских, генетических, нутрициальных и других факторов, в том числе регулярного употребления алкоголя родителями.

На сегодняшний день известно, что часто встречаемые *гиперактивность* и чуть реже синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) обусловлены комплексом причин, многие из которых по-прежнему полностью игнорируются не только родителями, но и многими медицинскими специалистами. К этим причинам относятся отрицательное влияние агрессивной информационной среды, дефициты многочисленных микронутриентов (магния, йода, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и т.д.), избыток ряда нейротоксинов в организме матери при вынашивании (свинец, никотин, алкоголь), отдельные генетические полиморфизмы и др.

Магний является центральным элементом, поддерживающим баланс процессов возбуждения-торможения в центральной нервной системе. Во-первых, магний

**Таблица 2.** Нутрициальные факторы, повышающие риск гиперактивности и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью [17]

Избытки	Дефициты
<p><b>Искусственные пищевые красители</b> (E110, E104, E122, E129, E102, E124) — яркоокрашенные сладости, печенье, конфеты, газированные напитки, консервы</p> <p><b>Избыток нейротоксикантов</b> (свинец, никотин, алкоголь, курение, пестициды, полихлорированные бифенолы, полифторалкилы) — загрязнение воды, окружающей среды, продуктов питания</p> <p><b>Гиперфосфорное питание</b> (сосиски, колбаса)</p> <p><b>Пересоленная пища</b></p> <p><b>Повышенное потребление насыщенных твердых жиров</b> (сливочное масло и др. молочные продукты, низкокачественная, жирная говядина и свинина, маргарин)</p>	<p><b>Дефицит магния</b> (недостаточное потребление свежих зеленолистных растений, овощей, фруктов, орехов, рыбы)</p> <p><b>Дефицит омега-3 ПНЖК</b> (недостаточное потребление свежей рыбы)</p> <p><b>Дефицит йода</b> (недостаток морепродуктов, водорослей, морской рыбы)</p> <p><b>Дефициты цинка, железа и меди</b> (качественное мясо, орехи, семечки, красный виноград)</p> <p><b>Дефицит потребления чистой питьевой воды</b></p>

Примечание. ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты.

необходим для стабилизации активности возбуждающих (глутаматных) рецепторов. Во-вторых, магний — эссенциальный кофактор аденилатциклаза, участвующих в передаче сигнала от дофаминовых, серотониновых и адреналиновых рецепторов к управляющим внутриклеточным каскадам. В-третьих, как было отмечено ранее, магний также является кофактором фермента катехол-О-метилтрансферазы, инактивирующей избыток моноаминовых нейротрансмиттеров [2, 15].

Анализ биохимических факторов гиперактивности и синдрома дефицита внимания показывает, что при СДВГ наблюдаются многочисленные нарушения питания (табл. 2).

В настоящее время выделяют ряд факторов, увеличивающих риск развития гиперактивности. Например, исследования указывают на связь между курением сигарет, регулярным употреблением алкоголя во время беременности и развитием гиперактивности у детей [17]. Дети дошкольного возраста, которые подвергаются воздействию высоких уровней свинца (краска, загрязненная питьевая вода, курение родителей/сверстников, выхлопные газы и т.д.), также подвержены повышенному риску СДВГ. Помимо свинца и продуктов термического разложения табака, многие другие ксенобиотики приводят к увеличению риска гиперактивности. В Саутгемптонском исследовании детей была установлена корреляция между пищевыми добавками E102, E104, E110, E122, E124, E129, приводящими к потерям магния из организма, и гиперактивностью у детей [29].

В исследование была взята группа из 153 детей 3 лет и 144 детей 8–9 лет. В течение 6 нед дети не употребляли пищевых продуктов, содержащих использовавшиеся в исследовании красители. В течение 1, 3, 5-й нед все дети получали только сок-плацебо (без красителей и бензоата натрия); в течение 2, 4, 6-й нед группа детей была рандомизирована на получение 300 мл/сут сока со смесью красителей (смесь «А» или смесь «В»).

Для 3-летних детей, смесь «А» включала 20 мг искусственных пищевых красителей: 5 мг «желтый закат» [E110], 2,5 мг кармоизина [E122], 7,5 мг тартразина [E102], 5 мг «пунцовый 4R» [E124], а также 45 мг бензоата натрия [E211]. Смесь «В» включала 30 мг искусственных пищевых красителей: 7,5 мг «закат желтый», 7,5 мг кармоизин, 7,5 мг «хинолиновый желтый» [E110] и 7,5 мг «красный очаровательный» [E129], а также 45 мг бензоата натрия.

Для 8–9-летних детей все дозы красителей были в 1,25 раза выше. Еженедельно проводилась оценка гиперактивности у детей по комплексной шкале GHA (Global Hyperactivity Assessment). Результаты исследования показали, что прием смеси красителей в течение всего одной недели приводил к достоверному повышению показателей гиперактивности по шкале GHA как у детей 3 лет (рис. 2), так и у детей 8–9 лет (рис. 3). При этом эффект воздействия искусственных пищевых красителей на гиперактивность у детей 3 лет был гораздо более выраженным по сравнению с группой детей 8–9 лет. Например, для смеси «А» увеличение балла по GHA по сравнению с плацебо составило в группе 3-летних детей  $+0,22 \pm 0,16$  и только  $+0,08 \pm 0,12$  — в группе 8–9-летних детей.

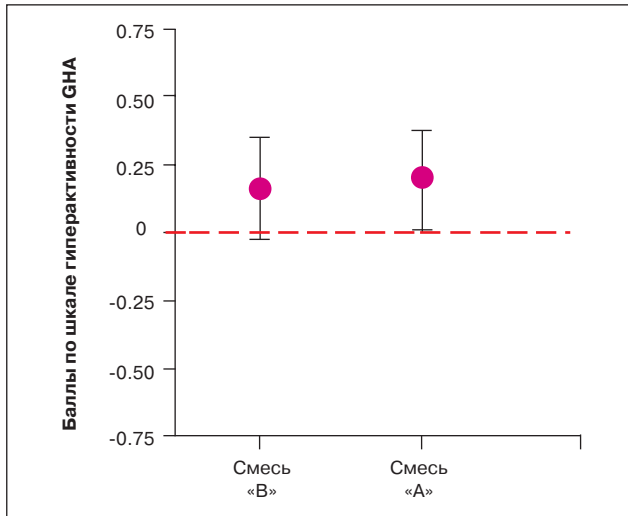
СДВГ связан со значительными нарушениями уровней моноаминовых нейротрансмиттеров — не только дофамина, но и серотонина, адреналина и норадреналина, обмен которых зависит от обеспеченности магнием и пиридоксином. На развитие СДВГ влияет пониженный уровень/активность белков моноаминового метаболизма, пониженный уровень пиридоксина, избыток свинца, меди; дефицит цинка, йода и магния (рис. 4).

Дефицит магния являлся наиболее ярко выраженным среди дефицитов прочих элементов и наблюдался более чем у 70% пациентов. При этом более 65% пациентов с СДВГ имели уровни магния в 2 и более раз ниже нормы ( $p < 0,05$ ). Выявленные по анализам волос дефициты элементов у детей с СДВГ образуют следующий ряд: Mg (72%) > Zn (67%) > Ca (53%) > Mn (43%) > Co (35%) > Fe (13%) > Se (10%) = Si (10%) > Cr (9%). Очевидно, что ядро дефицитов составляют 5 металлов — Mg, Zn, Ca, Mn и Co ( $p < 0,0001$ ) [17, 18].

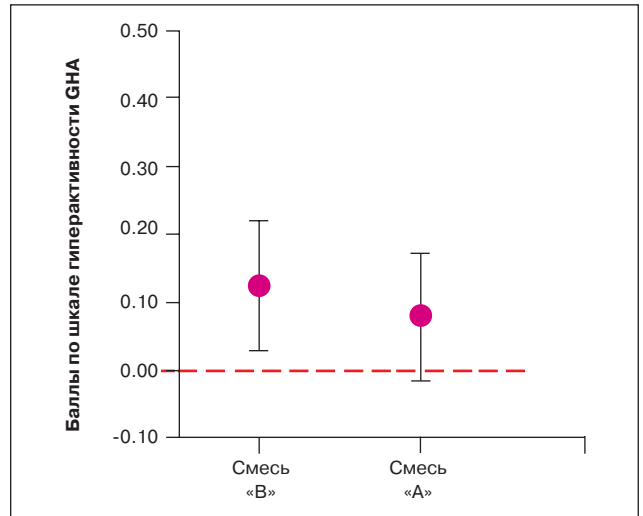
Дефицит магния в пище приводит к накоплению свободного железа и свинца в печени, нарушает печеночный баланс многих других эссенциальных элементов. В эксперименте после 4-недельной магнидефицитной диеты у каждого из животных был взят образец печени и определено содержание 36 элементов методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS). Дефицит Mg способствовал значительному увеличению уровней свободного железа (Fe), меди (Cu), цинка (Zn), галлия (Ga), иттрия (Y), циркония (Zr), молибдена (Mo), родия (Rh), серебра (Ag) и бария (Ba) [18].

Подчеркнем, что и дефицит магния, и гиперактивность проявляются клинически схожей симптоматикой.

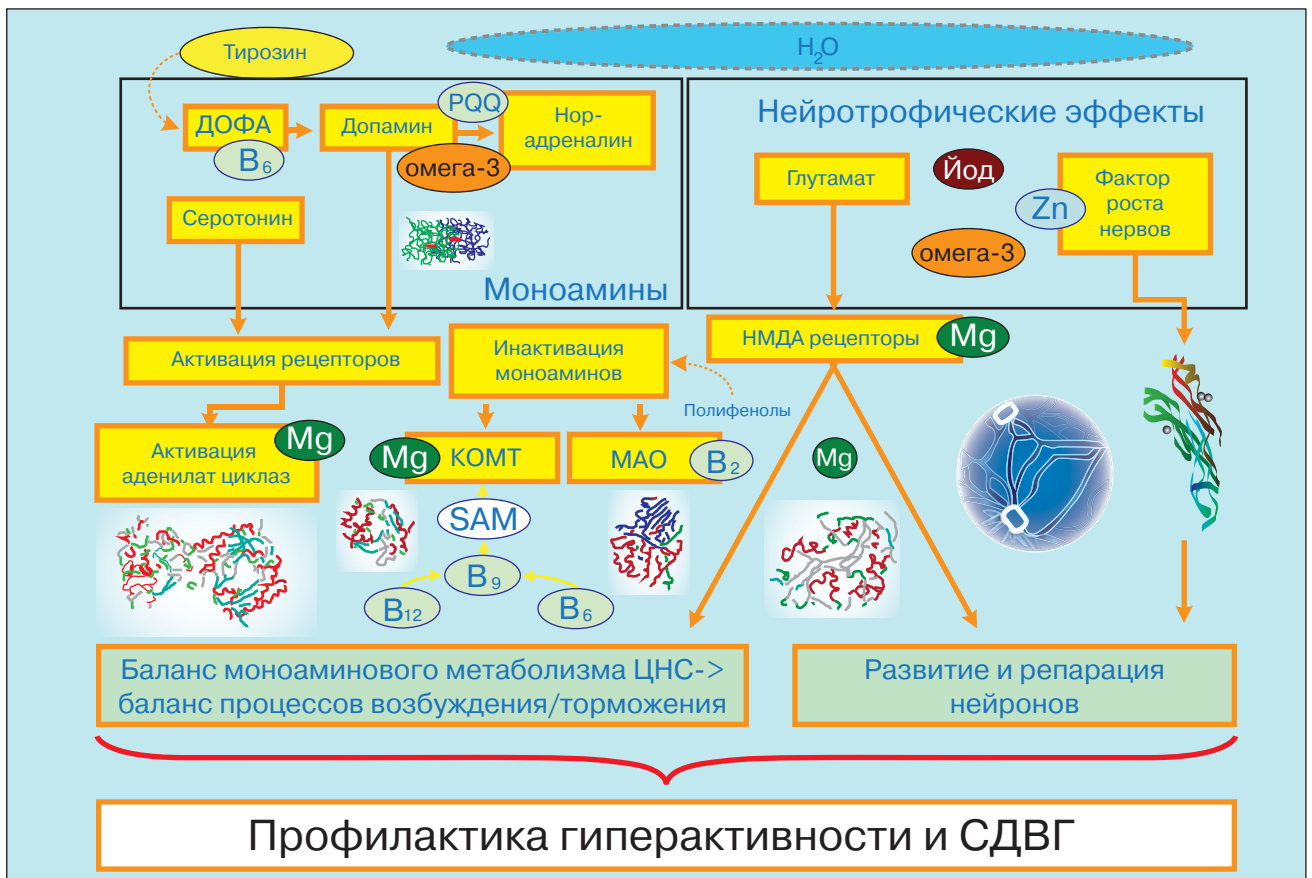
**Рис. 2.** Эффект приема смесей пищевых красителей (смесь «А», смесь «В», см. текст) на показатели шкалы гиперактивности GHA (Global Hyperactivity Assessment) среди 3-летних детей. Показаны интервалы 95% достоверности. Пунктирная линия обозначает эффект плацебо (данные McCann, 2007)



**Рис. 3.** Эффект приема смесей пищевых красителей (смесь «А», смесь «В», см. текст) на показатели шкалы гиперактивности GHA (Global Hyperactivity Assessment) среди 8–9-летних детей. Показаны интервалы 95% достоверности. Пунктирная линия обозначает эффект плацебо (данные McCann, 2007)



**Рис. 4.** Микроэлементы, магний; нейрохимия центральной нервной системы (ЦНС): нутрициальная перспектива на терапию и профилактику гиперактивности



Примечание. СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности, КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза, MAO — моноаминоксидаза.

Известно, что дефицит Mg приводит к таким неврологическим нарушениям, как повышение активности сухожильных рефлексов, атаксия, тремор, дезориентация; провоцирует судорожные состояния, нистагм, паресте-

зии. Эти физиологические проявления дефицита магния соответствуют базисным компонентам СДВГ, а именно поведенческим расстройствам в виде импульсивности, неконтролируемого поведения во время стресса, дефи-

цита внимания и моторного дефицита, проявляющегося в виде гиперактивности. Таким образом, дефицит Mg специфичен для синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и может рассматриваться как характерная особенность нозологического элементного портрета у детей с СДВГ.

Интересно отметить, что пониженная активность ADCY2, ADCY3 и ADCY4 приведет к снижению или «притуплению» обоняния. Действительно, у детей с СДВГ наблюдаются не только пониженные интеллектуальные способности, но и ухудшение остроты обоняния и слуха [30]. Наличие магния в активном центре всех аденилатциклаз человека позволяет предположить, что дефицит магния может вносить значительный вклад в нарушения обоняния, наблюдаемые у детей с СДВГ.

Как было показано выше, магний является принципиально важным микронутриентом для коррекции СДВГ. Этот факт, следующий из фундаментальной биохимии, подтверждается рядом клинических исследований. Например, прием органического магния в группах с СДВГ (50 детей) и плацебо (25 человек) показал значительное увеличение уровней магния, цинка, кальция и существенное снижение клинической картины гиперактивности [31].

Заметим, что в терапии СДВГ используются только органические соли магния — лактат, пидолат, цитрат (например, Магне В<sub>6</sub>, Магне В<sub>6</sub> Форте, Магне В<sub>6</sub> в растворе для питья). Это связано с высокой биоусвояемостью органических солей и практически полным отсутствием нежелательных побочных эффектов, что крайне важно в педиатрии. Например, использование пидолата магния с пиридоксином в растворе (ампульная форма Магне В<sub>6</sub> в растворе для питья) разрешено с 1 года; лактата и цитрата магния — с 6 лет. Восполнение дефицита магния цитратом магния (Магне В<sub>6</sub> Форте) рекомендуется детям с ацидозом (или со сдвигом в сторону ацидоза) и оксалатурией для профилактики мочекаменной болезни и компенсации быстрой нервно-психической истощаемости [32].

### **КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ С ПИТАНИЕМ И ПРИЕМ ПРЕПАРАТОВ МАГНИЯ**

Следует отметить, что магний в сыворотке составляет менее 1% общего содержания магния в организме, поэтому зачастую простое определение уровней магния в сыворотке не всегда достаточно для констатации гипомagneзиемии. Это делает необходимым использование других показателей содержания магния в организме (уровни магния в эритроцитах, лимфоцитах, содержание магния в волосах, суточной моче и т.д.), а также оценку магния в диете. Следует обращать внимание на продукты, богатые магнием (табл. 3).

В одном и том же виде продукта концентрация магния и других типичных для данного продукта макро- и микроэлементов может значительно колебаться. Так, в пшеничных отрубях, выращенных на российских почвах, средние значения концентрации магния ниже (448 мг/100 г), чем концентрация магния в пшеничных отрубях, выращенных в Европе. Усредненные количества магния в продуктах питания приведены в табл. 3.

Большое значение при составлении диетической коррекции имеет и лечение минеральной водой с ионами

**Таблица 3.** Усредненные количества магния в продуктах питания [13]

Продукт	мг/100 г
Бурая водоросль, преимущественно ламинария	760
Пшеничные отруби	590
Кунжут	540
Тыквенное семя	535
Подсолнечник семена	420
Халва тахинная	303
Портвейн красный, смешанный с черной патокой	258
Проросшие зерна пшеницы	250
Соя	247
Пивные дрожжи	231
Арбуз	224
Миндаль*	230–267
Орехи разные*	158–267
Фундук*	184
Арахис	175
Грецкие орехи*	131
Сухая сыворотка молока	180
Зелень	170
Овсяные хлопья Геркулес	142
Фасоль	130
Рис бурый	130
Горох	107
Кокосовая стружка	90
Абрикосы сушеные без косточки (курага)	105
Чернослив сушеный	102
Хлеб с отрубями	90
Урюк, абрикосы, изюм	60
Финики	58
Креветки	51
Авокадо	45
Петрушка	41
Чеснок	36
Зелень одуванчика	36
Бананы	35
Сыры	30
Морская рыба	24–73
Рис белый шлифованный	27
Баклажаны	16
Мясо говядины	20
Мясо цыпленка	19
Молоко	13

*Примечание.* \* — у детей усвоение магния из орехов крайне низкое.



**Таблица 4.** Рекомендуемые суточные дозы потребления магния в пересчете на соли магния по «PDR for Nutritional Supplements. Medical Economics. Thomson Healthcare. 2001»

Возраст	Суточная доза магния
<b>Младенцы</b>	
0–6 мес	30 мг
7–12 мес	75 мг
<b>Дети</b>	
1–3 года	80 мг
4–8 лет	130 мг
<b>Юноши</b>	
9–13 лет	240 мг
14–18 лет	410 мг
<b>Девушки</b>	
9–13 лет	240 мг
14–18 лет	360 мг

и солями магния. Еще Аристотель сказал, что «воды — это почвы, через которые они проходят».

**Минеральные воды с высоким содержанием магния встречаются довольно редко:** например, Баталинская минеральная вода (Mg 1,5199 г/л), Донат, Словения (Mg 1,26 г/л), Пятигорская, Лысогорская скважины (Mg 0,647 г/л), воды курорта Кука, скважина № 27, (Mg 0,2315 г/л), Крымский нарзан (Mg менее 0,2 г/л), кисловодские нарзаны (Mg менее 0,2 г/л). Многие минеральные воды имеют следовые количества магния (Кармадон — 0,0054 г/л, Сосневская — 0,0868 г/л, Славяновская — 0,0432 г/л, Ессентуки 17–0,0708 г/л, Полюстровская — 0,006 г/л). Также следует отметить, что дети крайне редко используют минеральные воды для питья, поэтому практически выпадает этот резерв терапии [17]. Если имеются симптомы дефицита магния, то предпочтение следует отдавать лекарственным средствам, содержащим органические соли магния (цитрат, лактат, пидолат), т. к. в минеральных водах магний содержится в виде менее усваиваемых неорганических солей.

**Коррекция дефицита магния** основана на ежедневном приеме внутрь по 5–15 мг/кг солей Mg<sup>++</sup>, курсами от 1 до 3 и более мес в зависимости от показаний; *детям необходимо от 5 до 10 мг/кг в сут* (табл. 4).

Коммерциализация проблемы дефицита магния и других макро- и микроэлементозов привела на рынок огромное количество магниевых препаратов, пищевых и биологически активных добавок, негативные последствия которых трудно прогнозировать и отследить, но они

бесспорно есть. Если часть солей второго поколения органического магния, хлорофилл, пищевая коррекция магниесодержащими продуктами признаются оптимальными для коррекции баланса магния, то использование таких соединений, как магния оксид (MgO) и магния хлорат (для которых, заметим, экологическим комитетом Российской Федерации разработаны предельно допустимые концентрации в воздухе и питьевой воде), является недопустимым (табл. 5). Тем не менее эти соединения входят во многие биологически активные добавки и даже фармакологические препараты.

Среди солей органического магния для восполнения дефицита микроэлемента при лечении ожирения в составе комплексной терапии у подростков наиболее подходит цитрат магния (соль магния и лимонной кислоты). Известно, что лимонная кислота помогает расщеплять жиры, ускоряет обмен веществ и устраняет чувство голода. Цитрат является исключительной по своей эффективности и безопасности формой магния, так как цитрат анион принимает участие в центральном энергетическом цикле каждой клетки — цикле Кребса. Кроме того, соли лимонной кислоты хорошо растворяются в воде и цитрат анион способствует снижению риска образования камней в почках. Рекомендуется запивать препарат цитрата магния достаточным количеством чистой питьевой воды (150–300 мл). Напомним, что недостаточное потребление воды детьми и подростками приводит к задержке эндотоксинов в организме и способствует нарушениям жирового обмена.

Использование пидолата магния приводит к наибольшему увеличению уровней магния в плазме крови в течение 2–3 ч, что важно для быстрой ликвидации магниевого дефицита [32]. Возможность применять пидолат магния с 1 года, а также хороший профиль комплаентности (удобная форма питьевого раствора с приятным вкусом, прием 2–3 раза в день) дают возможность рекомендовать комбинацию пидолата магния и пиридоксина в качестве препарата выбора при восполнении дефицита магния у детей младшего возраста с избыточным весом и ожирением.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обедненный по магнию рацион питания стал обычным явлением у детей разного возраста. Дефицит магния у детей проявляется в нарастании риска таких редко встречавшихся ранее в педиатрии проблем, как детское и подростковое ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром, артериальная гипертония с подросткового и молодого возраста и др. Все эти патологические состояния ассоциированы с хроническим дефицитом магния. Исследования в рамках доказатель-

**Таблица 5.** Предельно допустимые концентрации (ПДК) неорганических соединений магния как потенциальных загрязнителей окружающей среды

Соединение магния	ПДК м.р.*	ПДК с.с.	ПДК в.
MgO, магния оксид	0,4	0,05	-
MgCl <sub>2</sub> O, магния хлорат	-	0,3	20

*Примечание.* ПДК в. — временно допустимая концентрация химического вещества в воде водоема, мг/л; ПДК м.р. — предельно допустимые максимальные разовые концентрации химического вещества в воздухе населенных мест, мг/м<sup>3</sup>; ПДК с.с. — предельно допустимая среднесуточная концентрация химического вещества в воздухе населенных мест, мг/м<sup>3</sup>.

ной медицины показывают перспективность использования у детей и подростков пероральных препаратов органического магния и его синергиста пиридоксина (органические соли магния — лактат, пидолат, цитрат) для восполнения дефицита магния в комплексной тера-

пии, профилактике избыточной массы тела и метаболического синдрома. При этом компенсация дефицита и наполнение депо магния лучше всего достигается при длительном курсовом назначении препаратов органического магния.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воронцов И.М. Актовая речь в честь 80-летия Санкт-Петербургской педиатрической академии. М.: М-Практика. 2007.
2. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. Nova Science. 2011. 250 p. ISBN-10:1-60741-704-9.
3. Святова Н.В., Ситиков Ф.Г., Егеров Е.С., Косов А.В., Гайнуллин А.А. Влияние магния на организм детей. *Фундаментальные исследования*. 2013; 8: 7–9.
4. Shibata T., Murakami T., Nakagaki H., Narita N., Goshima M., Sugiyama T., Nishimuta M. Calcium, magnesium, potassium and sodium intakes in Japanese children aged 3 to 5 years. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008; 17 (3): 441–5.
5. Ozmen H., Akarsu S., Polat F., Cukurovali A. The levels of calcium and magnesium, and of selected trace elements, in whole blood and scalp hair of children with growth retardation. *Iran J Pediatr*. 2013 Apr; 23 (2): 125–30.
6. Morales-Ruan Mdel C., Villalpando S., Garcia-Guerra A., Shamah-Levy T., Robledo-Perez R., Avila-Arcos M.A., Rivera J.A. Iron, zinc, copper and magnesium nutritional status in Mexican children aged 1 to 11 years. *Salud Publica Mex*. 2012 Mar-Apr; 54 (2): 125–34.
7. De la Cruz-Gongora V., Gaona B., Villalpando S., Shamah-Levy T., Robledo R. Anemia and iron, zinc, copper and magnesium deficiency in Mexican adolescents: National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex*. 2012 Mar-Apr; 54 (2): 135–45.
8. Громова О.А. Микронутриенты в офтальмологии. *DSM*. 2008. 110 с.
9. Afridi H. I., Kazi T. G., Kazi N., Kandhro G. A., Baig J. A., Shah A. Q., Khan S., Kolachi N. F., Wadhwa S. K., Shah F. Evaluation of status of calcium, magnesium, potassium, and sodium levels in biological samples in children of different age groups with normal vision and night blindness. *Clin Lab*. 2011; 57 (7–8): 559–74.
10. Sahin G., Ertem U., Duru F., Birgen D., Yuksek N. High prevalence of chronic magnesium deficiency in T cell lymphoblastic leukemia and chronic zinc deficiency in children with acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2000 Nov; 39 (5–6): 555–62.
11. Vanaelst B., Huybrechts I., Michels N., Florez M. R., Aramendia M., Balcaen L., Resano M., Vanhaecke F., Bammann K. Hair minerals and metabolic health in Belgian elementary school girls. *Biol Trace Elem Res*. 2013 Mar; 151 (3): 335–43.
12. Fulgoni V. L., Quann E. E. National trends in beverage consumption in children from birth to 5 years: analysis of NHANES across three decades. *Nutr J*. 2012 Oct 31; 11: 92.
13. Celik N., Andiran N., Yilmaz A. E. The relationship between serum magnesium levels with childhood obesity and insulin resistance: a review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011; 24 (9–10): 675–8.
14. Evangelopoulos A. A., Vallianou N. G., Panagiotakos D. B., Georgiou A., Zacharias G. A., Alevra A. N., Zalokosta G. J., Vogiatzakis E. D., Avgerinos P. C. An inverse relationship between cumulating components of the metabolic syndrome and serum magnesium levels. *Nutr Res*. 2008; 28 (10): 659–663.
15. Jose B., Jain V., Vikram N. K., Agarwala A., Saini S. Serum Magnesium in Overweight Children. *Indian Pediatr*. 2011. Indian Ped: S097475591100061-S.
16. Huerta M. G., Roemmich J. N., Kington M. L., Bovbjerg V. E., Weltman A. L., Holmes V. F., Patrie J. T., Rogol A. D., Nadler J. L. Magnesium deficiency is associated with insulin resistance in obese children. *Diabetes Care*. 2005; 28 (5): 1175–1181.
17. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М.: ПротоТип. 2006. 234 с.
18. Громова О.А. Элементный статус и способы его коррекции у детей с различными исходами перинатальной энцефалопатии. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. 2001. 47 с.
19. Schreier B., Hocker B. Engineering the enolase magnesium II binding site: implications for its evolution. *Biochemistry*. 2010; 49: 7582–7589.
20. Kim K. H., Ishizaki N., Iguchi E., Funaba M., Matsui T. Effect of Magnesium Deficiency on Various Mineral Concentrations in Rat Liver. *Biol Trace Elem Res*. 2011. С. 335–338.
21. Tsai C. J., Leitzmann M. F., Willett W. C., Giovannucci E. L. Long-term effect of magnesium consumption on the risk of symptomatic gallstone disease among men. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103 (2): 375–82.
22. Inoue I. Lipid metabolism and magnesium. *Clin Calcium*. 2005; 15 (11): 65–76.
23. Rosanoff A., Seelig M. S. Comparison of mechanism and functional effects of magnesium and statin pharmaceuticals. *J Am Coll Nutr*. 2004; 23 (5): 501–505.
24. Fujii H. Nuclear Receptor PPARs and magnesium. *Clin Calcium*. 2005; 15 (11): 52–64.
25. Блинов Д.В. Объективные методы определения тяжести и прогноза перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2011; 2: 5–12.
26. Qina J., Chaia G., Brewerb J. M., Lovelace L. L., Lebiodaa L. Structures of asymmetric complexes of human neuron specific enolase with resolved substrate and product and an analogous complex with two inhibitors indicate subunits interaction and inhibitors cooperativity. *J Inorg Biochem*. 2012 June; 111: 187–194.
27. Ogoma Y., Kobayashi H., Fujii T., Kondo Y., Hachimori A., Shimizu T., Hatano M. Binding study of metal ions to S100 protein: 43Ca, 25Mg, 67Zn and 39K n.m.r. *Int J Biol Macromol*. 1992; 14 (5): 279–286.
28. McCann D., Barrett A., Cooper A., Crumpler D., Dalen L., Grimshaw K., Kitchin E., Lok K., Porteous L., Prince E., Sonuga-Barke E., Warner J. O., Stevenson J. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007; 370 (9598): 1560–1567.
29. Gansler D. A., Fucetola R., Krengel M., Stetson S., Zimering R., Makary C. Are there cognitive subtypes in adult attention deficit/hyperactivity disorder? *J Nerv Ment Dis*. 1998 Dec; 186 (12): 776–81.
30. Starobrat-Hermelin B. The effect of deficiency of selected bioelements on hyperactivity in children with certain specified mental disorders. *Article in Polish Ann Acad Med Stetin*. 1998; 44: 297–314.
31. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачёва А.Г., Жидоморов Н.Ю., Гришина Т.Р., Волков А.Ю., Плаговский П.Б., Назаренко О.А., Садин А.В., Сатарина Т.Е., Юргель И.С. Динамика концентрации магния в крови после приема различных магнесодержащих препаратов. *Фарматека*. 2009; 10: 63–68.
32. Торшин И.Ю., Громова О.А. Двадцать пять мгновений молекулярной фармакологии. М.: А-Гриф. 2013. 674 с.