

## ПРЕПАРАТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ В КОРРЕКЦИИ ЦЕРЕБРОКАРДИАЛЬНОГО СИНДРОМА ПРИ ИНСУЛЬТЕ

Прекина В.И., Чернова И.Ю.

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru*

В представленном обзоре обсуждаются вопросы влияния препаратов метаболического действия на проявления цереброкардиального синдрома при ишемическом инсульте. Показано, что при инсульте возникают преходящие изменения сердечной деятельности, развитие которых связано с острым церебральным поражением. Кардиальные нарушения проявляются снижением variability ритма сердца и циркадного индекса частоты сердечных сокращений, удлинением интервала QT, увеличением количества наджелудочковых и желудочковых аритмий, ухудшением диастолической функции левого желудочка, что может провоцировать электрическую нестабильность миокарда. Отмечена связь выраженности кардиальных нарушений с тяжестью инсульта. Проанализированы патогенетические механизмы неблагоприятного воздействия ишемического повреждения мозга на сердце. Кардиальная дисфункция может оказать негативный эффект на течение, прогноз и терапевтические подходы ведения больных с инсультом. Приведены данные о положительном влиянии препаратов метаболического действия, таких как этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол), обладающего антиоксидантным действием, а также магния сульфат и калия хлорид, на показатели биоэлектрической активности сердца. Отмечен возможный негативный эффект магния сульфата на variability ритма сердца, который профилактируется при комбинированном применении с калия хлоридом. Проанализированы механизмы кардиопротекторных свойств указанных препаратов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, цереброкардиальный синдром, этилметилгидроксипиридина сукцинат, магния сульфат, калия хлорид.

## THE DRUGS OF METABOLIC ACTION IN THE CORRECTION CEREBROCARDIOVASCULAR SYNDROME IN STROKE

Prekina V.I., Chernova I.Yu.

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «National research Mordovian state university named after N. P. Ogareva», Saransk, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru*

In this review, we discuss the impact of metabolic drugs on the manifestations of cerebrocardial syndrome in ischemic stroke. It is shown that in stroke there are transient changes in cardiac activity, the development of which is associated with acute cerebral lesion. Cardiac disorders are manifested by a decrease in heart rate variability and circadian heart rate index, prolongation of the QT interval, an increase in the number of supraventricular and ventricular arrhythmias, a deterioration in the diastolic function of the left ventricle, which can provoke electrical instability of the myocardium. The relationship between the severity of cardiac disorders and the severity of stroke was noted. The pathogenetic mechanisms of adverse effects of ischemic brain damage on the heart are analyzed. Cardiac dysfunction can have a negative effect on the course, prognosis and therapeutic approaches in the management of patients with stroke. The data on the positive effect of metabolic drugs such as Ethylmethylhydroxypyridine succinate (Mexidol), which has an antioxidant effect, as well as magnesium sulfate and potassium chloride on the parameters of the bioelectric activity of the heart. A possible negative effect of magnesium sulfate on heart rate variability was noted, which is prevented with the combined use of potassium chloride. The mechanisms of cardioprotective properties of these drugs are analyzed.

Keywords: ischemic stroke, cerebrocardial syndrome, ethylmethylhydroxypyridine succinate, magnesium sulfate, potassium chloride.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в структуре общей смертности в России составляет 47,8%, в том числе от цереброваскулярных болезней – 14,8 % [1]. При инсульте регистрируются высокая смертность и потеря трудоспособности больных [2].

**Цереброкардиальный синдром при инсульте**

При инсульте отмечаются преходящие изменения сердечной деятельности, изменения на электрокардиограмме, которые в ряде случаев являются отражением имеющейся, но скрытой ранее кардиальной патологии. Эти изменения со стороны сердца связаны с инсультом и характеризуются термином «цереброкардиальный синдром» (ЦКС) [3]. В основе развития ЦКС лежат сложные метаболические деструктивные нарушения, возникающие в миокарде вслед за церебральной патологией.

Ишемическое поражение головного мозга играет основную роль в развитии электрической нестабильности миокарда, одним из симптомов которой является пониженная вариабельность сердечного ритма (ВСР) и циркадного индекса частоты сердечных сокращений, которые используются для оценки дальнейшего течения заболевания [4]. Известно, что удлинённый интервал QT повышает угрозу внезапной смерти вследствие развития желудочковых аритмий. В собственном клиническом наблюдении было отмечено удлинение интервала QT при холтеровском мониторинге электрокардиограммы у пациента с инсультом. Удлинение QT было обусловлено увеличением продолжительности деформированного зубца T. Через 10 дней лечения отмечена обратная динамика продолжительности интервала. Относительно быстрая положительная динамика интервала QT может свидетельствовать о симпатико-адреналовом механизме удлинения QT на фоне стресса в острейшем периоде инсульта. Наряду с обратной динамикой интервала QT исчезли и желудочковые экстрасистолы. Наличие второй волны на зубце T (двугорбый зубец T) позволяет предположить наличие скрытого генетического дефекта типа LQTS2. Изменения в генах, которые кодируют строение ионных каналов клеточных мембран, могут играть роль в возникновении и вторичного удлинения интервала QT. Небольшие генетические дефекты могут проявляться только при их сочетании со вторичными факторами. Возможно, что у больного имел место так называемый молчащий генетический дефект, который проявился при сочетании с вторичным фактором, таким как инсульт [5]. Удлинение интервала QT при инсульте является важным для оценки прогноза и особенностей тактики медикаментозной терапии.

Выявлено нарушение расслабления сердечной мышцы левого желудочка при инсульте. [6]. Наряду со снижением ВРС было отмечено снижение циркадного профиля частоты сердечного ритма и уменьшение встречаемости синусовой аритмии, что свидетельствует об истощении механизмов приспособления организма человека к внешним и внутренним условиям [7]. Существенных изменений ВРС и циркадного профиля при легком инсульте не выявлено, а в других случаях степень снижения этих показателей соответствовала тяжести инсульта.

Циркадная динамика частоты сердечных сокращений является одним из оригинальных параметров ВРС и свидетельствует о способности организма адаптироваться к суточному циклу физической и эмоциональной активности. Снижение циркадного профиля свидетельствует о нарушении нервной и/или гуморальной составляющей в регуляции ритма сердца, что расценивается как неблагоприятный фактор. Синусовая и дыхательная аритмия, особенно у молодых, чаще является нормой. Их наличие свидетельствует о нормальной работе автономной нервной системы, а исчезновение дыхательной и синусовой аритмии является неблагоприятным прогностическим фактором.

### **Механизмы развития цереброкардиального синдрома**

Основными факторами в механизмах развития ЦКС являются нарушения работы автономной нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что вызывает изменение морфофункциональных свойств кардиомиоцитов. Отмечается взаимосвязь выраженности кардиальных изменений и тяжести инсульта [8–10].

Функцией нервной клетки является передача нервного импульса, которая осуществляется нейротрансмиттерами, синтезируемыми самой клеткой. Нарушение мозгового кровотока может привести не только к нарушению функций, но и к некрозу клеток. Степень и темпы повреждения нервных клеток зависят от степени снижения кровоснабжения мозга. Гипоксия и ишемия нервных клеток вызывают нарушение цикла аэробного расщепления глюкозы и снижение синтеза аденозинтрифосфата [11]. Вследствие ишемии нарушается метаболизм нейронов, снижается функция натриевого и калиевого насоса, что приводит к накоплению натрия в клетке и калия во внеклеточном пространстве. Указанные электролитные нарушения могут вызвать набухание и отек астроглии, что приводит к увеличению объема ишемии (потенциально обратимой) так называемой зоны ишемической полутени, которая окружает зону некроза (необратимой). Кроме того, гипоксия приводит к высвобождению кальция из митохондрий и эндоплазматической сети [12].

Внутриклеточный кальций активирует фосфолипазы мембран, что сопровождается разрушением последних и высвобождением жирных кислот. Одна из них – арахидоновая кислота – стимулирует продукцию свободных радикалов и может превращаться в простагландины, лейкотриены и тромбоксаны, которые оказывают дополнительное повреждающее действие на ишемизированные ткани. Кроме того, свободные радикалы, простагландины и тромбоксан вызывают вазоспазм, повышают агрегацию тромбоцитов и ухудшают микроциркуляцию [13]. Разрушение мембран приводит к нарушению функции рибосом и образованию белка, что усугубляет клеточный метаболизм и снижает компенсаторные возможности клетки. Увеличение расщепления глюкозы по анаэробному пути при ишемии сопровождается увеличением образования молочной кислоты и развитием

лактоацидоза. При сопутствующем сахарном диабете гипергликемия увеличивает тяжесть ацидоза [14].

Таким образом, при ишемии запускается патохимический каскад, вследствие чего образуются токсические продукты, которые могут привести к некрозу клеток зоны ишемической полутени головного мозга. Этот факт обосновывает использование метаболических препаратов, например антиоксидантов, или препаратов, оказывающих влияние на электролитный обмен, для поддержания жизнеспособности зоны ишемической полутени. Базовая терапия ишемического инсульта, включающая противотромботические и нейропротекторные препараты, за счет частичного восстановления кровотока в зоне ишемии и цитопротекции снижает гибель нейронов, что может уменьшить и проявления ЦКС.

### **Влияние препаратов метаболического действия на течение цереброкардиального синдрома**

Ишемия мозга сопровождается окислительным стрессом, при котором увеличивается образование свободных радикалов с активацией фосфолипаз и гидролизом, что приводит к деструкции мембран вплоть до гибели клетки. Головной мозг отличается высокой чувствительностью к свободным радикалам. Кроме того, повышенная продукция свободных радикалов может поддерживать вазоспазм и срыв церебральной ауторегуляции, что усугубляет ишемию и повреждение мозга [11].

Из-за недостатка энергии при ишемии снижается активность ферментов антиоксидантной защиты, таких как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза. Уменьшается количество водорастворимых и жирорастворимых антиоксидантов [15]. Антиоксиданты уменьшают количество свободных радикалов, снижая разрушительное действие последних на клетки организма. Поэтому для коррекции «свободнорадикальной патологии» назначение антиоксидантов для восстановления функции нервных клеток в зоне «ишемической полутени» является патогенетической терапией. Эффективность антиоксидантов при ишемическом инсульте показана в нескольких клинических исследованиях [16–18].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол) – синтетический антиоксидант, синтезированный в России. Препарат уменьшает активацию перекисного окисления липидов, ингибирует свободные радикалы, повышает активность физиологической антиоксидантной системы и таким способом улучшает энергетический обмен в клетке, улучшает синоптическую передачу в мозговых структурах, корригирует нарушения в русле сосудов микроциркуляции и уменьшает повреждающее действие свободных радикалов на головной мозг [19]. Кроме того, на фоне применения препарата выявлено снижение уровня холестерина и агрегационной способности тромбоцитов, а также положительное влияние на

высшие корковые функции [20]. Положительное влияние комбинированного применения мексидола и актовегина на ВРС при остром нарушении мозгового кровообращения показано в экспериментальном исследовании [21]. Кроме того, препарат способствует улучшению результатов восстановления пациентов с инсультом, способствуя как увеличению степени восстановления функций нервной системы, так и повышению уровня приспособления в быту [22].

Эффективность препарата в повышении ВРС, вероятно, связана с его церебропротекторным и кардиопротекторным эффектом вследствие антиоксидантного действия. Выявлены также защитный эффект мексидола, эмоксипина (антиоксиданта, относящегося к производным 3-оксипиридина) при повреждении миокарда на фоне экспериментального моделирования острого нарушения мозгового кровообращения и антиишемическое свойство у больных с коморбидной патологией [23].

Магний (Mg) участвует в метаболизме многих ферментных систем. Он блокирует кальциевые каналы и оказывает корригирующее действие на токи калия, что способствует электрической стабилизации клеточных мембран и его антиаритмической активности [24]. Свойство магния блокировать ретроградное атриовентрикулярное проведение позволяет применять препараты магния для лечения наджелудочковых тахикардий. Он способствует сохранению калия в клетке и уменьшает продолжительность интервала QT. Препараты магния считаются безопасными в сравнении с классическими антиаритмическими лекарствами. Их можно использовать для купирования желудочковой тахикардии типа «пируэт» при удлинённом или нормальном интервале QT. Есть данные о его роли в снижении симпатических воздействий на сердце [25].

Магний необходим для нормальной функции нервной ткани. Он участвует в передаче нервного импульса, оказывает вазодилатирующее и противотромботическое действие. Увеличение потребления продуктов, богатых магнием, уменьшает риск ишемического инсульта [26]. Выявлено защитное действие препаратов магния на структуры головного мозга при его ишемии [27]. Магний способен корригировать стадии каскада ишемического повреждения клеток. Накопление молочной кислоты и сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза при ишемии вызывает выброс аминокислот – глутамата и аспартата, основных нейромедиаторов в центральной нервной системе. Они связываются с постсинаптическими N-метил-D-аспартат-рецепторами (NMDA) нервных клеток, что способствует повышению проницаемости мембраны и входу ионов кальция в клетку. В эксперименте ионы магния снижали уровень глутамата, а также уменьшали взаимодействие последнего с NMDA рецепторами. Магний является антагонистом кальция, конкурирует с ним на уровне мембранных каналов и внутри клетки. Повышенное содержание

внутриклеточного магния приводит к снижению свободного кальция в митохондриях [28].

Кальций является повреждающим фактором при ишемии церебральной ткани. Магний, уменьшая содержание кальция, оказывает нейропротекторное действие. За счет вазодилатирующего действия магний улучшает мозговой кровоток. Кроме того, он обладает противосудорожной активностью и антигипертензивным действием. Способность ионов магния снижать агрегационную способность тромбоцитов может увеличивать эффект аспирина, препаратов фибринолитического действия и повысить противотромботический потенциал, что является немаловажным для лечения больных с атеротромботическими и кардиоэмболическими инсультами.

Магний необходим для нормального функционирования антиоксидантной системы нейронов и глии. Гипомагниемия при ишемическом инсульте может вызвать гипокалиемию и гипокальциемию, что в свою очередь может привести к тетании, нарушениям ритма сердца и увеличить летальность. Выявлено снижение смертности при инсульте на фоне применения магния сульфата [29]. В нашем исследовании на фоне применения магния сульфата было отмечено снижение наджелудочковых аритмий при ишемическом инсульте [30].

Антиаритмический эффект магния связан с его воздействием на электрофизиологию сердца. Магний участвует в работе нескольких ферментных систем, в том числе и натрий-калиевого насоса. Оказывая влияние на токи натрия и калия через клеточные мембраны, магний оказывает влияние на потенциал действия кардиомиоцитов и проводящей системы сердца.

Калий ( $K^+$ ) – основной внутриклеточный катион. Он участвует в формировании трансмембранного потенциала, обеспечивает процессы нервно-мышечной возбудимости и проводимости. Изменение содержания калия меняет электрофизиологические свойства мембран и может влиять на возбудимость и проводимость сердечных структур. Гипокалиемия приводит к повышению активности эктопических очагов и провоцирует аритмии. Дефицит калия может привести к замедлению процесса восстановления мембранного потенциала клеток миокарда (реполяризации) и способствовать развитию фибрилляции предсердий (ФП) [31]. ФП является частой причиной развития кардиоэмболических инсультов. Поэтому коррекция гипокалиемии является важной в профилактике инсульта. Калий уменьшает образование свободных радикалов, пролиферацию гладкомышечных сосудов и развитие артериального тромбоза. Исследования показали эффективность применения препаратов калия в профилактике инсульта и снижении летальности от инсульта, профилактике коронарных нарушений и сердечно-сосудистых осложнений [32, 33].

В клиническом исследовании выявлено положительное влияние мексидола и негативное действие сульфата магния на ВРС при ишемическом инсульте. Дополнительное использование калия хлорида предупреждало отрицательное действие магния сульфата на ВРС [34]. В доступных источниках литературы отсутствует информация о влиянии магния сульфата на ВРС при ишемическом инсульте, несмотря на его широкое использование при данном заболевании.

Причины снижения ВРС при использовании магния сульфата не изучены. В регуляции ритма сердца участвуют несколько составляющих: центральная нервная система, автономная нервная система, синусовый узел, гуморальные факторы. Доказано угнетающее влияние магния сульфата в большой дозе на передачу нервно-мышечных импульсов и работу дыхательного центра. Возможными механизмами снижения ВРС могли быть такие, как снижение влияния центральной нервной системы за счет седативного эффекта и снижения функции дыхательного центра, снижение вегетативных воздействий на сердце вследствие нарушения нервно-мышечной передачи.

Принимая во внимание, что в проведенном исследовании использовалась стандартная терапевтическая доза препарата, существует вероятность повышенной восприимчивости к нему в остром периоде инсульта. Этот вопрос требует дальнейшего изучения и проведения дополнительных исследований.

### **Заключение**

Ишемический инсульт играет важную роль в развитии преходящих изменений сердечной деятельности, проявляющихся снижением ВРС, удлинением интервала QT, нарушением ритма сердца, диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка. Кардиальные нарушения могут негативно влиять на кровоснабжение мозга, репаративные процессы в зоне церебральной ишемии и неблагоприятно повлиять на течение инсульта. Лекарственные средства метаболического действия, такие как антиоксиданты, препараты калия и магния, оказывая церебро- и кардиопротекторное действие, уменьшают электрическую нестабильность миокарда. Однако оценка их эффективности и безопасности при инсульте требует дальнейшего изучения.

### **Список литературы**

1. Здравоохранение в России. 2017: Стат. Сб./Росстат. М., 2017. – С. 22.
2. Путилина М.В. Нейропластичность как основа ранней реабилитации пациентов после инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова. – 2011. – №12-2. – С. 64–69.

3. Лиманкина И.Н. Цереброкардиальный синдром // Вестник аритмологии. – 2009. – № 58. – С. 26–34.
4. Гончар И.А. Состояние variability сердечного ритма у больных с прогрессирующим атеротромботическим инфарктом мозга // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 12–15.
5. Прекина В.И. Удлинение интервала QT в острейшем периоде тяжелого ишемического инсульта // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/128-21472> (дата обращения: 25.07.2018 г.).
6. Соболев К.О., Странгуль А.И., Соломонова Л.Н., Анисимова А.В., Анисимов К.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Левые отделы сердца при ишемическом инсульте на фоне синусового ритма // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2009. – Т. 8. – № 4. – С. 214–217.
7. Прекина В.И., Самолькина О.Г. Variability ритма сердца и циркадный индекс при остром ишемическом инсульте в динамике // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7-1. – С. 149–153.
8. Johnson R.H., Lambie D.G., Spalding J.M.K. Neurocardiology: The Interrelationships Between Dysfunction in the Nervous and Cardiovascular System. London: WB Saunders, 1984. – P. 66–70.
9. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. World J. Clin. Cases. 2015. vol. 3. no 5. P. 418–429.
10. Firoz C.K., Jabir N.R., Khan M.S.M., Shakil S., Damanhoury G.A., Zaidi S.K., Tabrez S., Kamal M.A.. An overview on the correlation of neurological disorders with cardiovascular disease. Saudi J. of Biol. Sci. 2015. vol. 22. P. 19–23.
11. Суслина З.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика // Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 288 с.
12. White B.C., Sullivan J.M., DeGracia D.J. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. J. Neurol. Sci. 2000. vol. 179. no 1-2. P. 1–33.
13. Signal P.K., Kapur N., Dhillon K.S., Beamish R.E., Dhalla N.S. Role of free radicals in catecholamine-induced cardiomyopathy. Can. J. Pharmacol. 1982. – Vol. 60. – P. 1390–1397.
14. Trachanas K., Sideris S, Aggeli C. Diabetic Cardiomyopathy: From Pathophysiology to Treatment. Hellenic J. Cardiol. 2014. – Vol. 55. – P. 411–421.
15. Федин А.И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии // Атмосфера. Нервные болезни. – 2002. – № 1. – С. 15–18.
16. Цаканова Г.В., Айвазян В.А., Бояджян А.С., Аракелова Э.А., Григорян Г.С., Геворкян А.А., Мамиконян А.А. Сравнительный анализ системы антиоксидантов и интенсивности

процесса перекисного окисления липидов при сахарном диабете 2-го типа и ишемическом инсульте, отягощенном и неотягощенном сахарным диабетом 2-го типа // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. – Т. 151. – № 5. – С. 496–499.

17. Чугунов А.В., Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А. Коррекция свободнорадикального окисления – патогенетический подход к лечению острого ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – № 10. – Вып. 2. – С. 65–68.

18. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Антиоксидантная терапия при цереброваскулярных заболеваниях // РМЖ. – 2010. – № 26. – С. 1570–1672.

19. Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Цыбина Т.А., Чернобаева Г.Н. Энерготропное действие сукцинатсодержащих производных 3-оксипиридина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148. – № 10. – С. 388–392.

20. Инчина В.И., Букина С.Ю. Исследование нейропротективной активности мексидола и 3-оксипиридинацетилцистеината на фоне ишемии головного мозга в комплексе экспериментального сахарного диабета и экзогенной гиперхолестеринемии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 145. – № 6. – С. 685–687.

21. Кечина Е.П. Влияние комбинированного применения актовегина и мексидола на вариабельность ритма сердца при остром нарушении мозгового кровообращения (экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук. Саранск, 2010. – 110 с.

22. Ковальчук В.В. Влияние мексидола на неврологический дефицит, социально-бытовую адаптацию и синдромы неглекта и «отталкивания» у пациентов после инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 12. – Вып. 2. – С. 52–57.

23. Ведяшкина И.А. Влияние эмоксипина, мексидола и цитохрома С на биоэлектрическую активность миокарда при острой ишемии головного мозга: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск, 1999. – 16 с.

24. Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния. М.: Медпрактика, 2003. – 44 с.

25. Школьникова М.А. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов / М.А. Школьникова. М.: ИД Медпрактика, 2002. – 28 с.

26. Larsson S.C., Orsini N., Wolk A. Dietary magnesium intake and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012. Feb. 95(2). – P. 362–366.

27. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Курамшина Д.Б. Молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 12. – С. 90–101.

28. Верткин А.Л., Талибов О.Б., Измайлов А.И. Магний и лечение инсульта // Лечащий врач. – 2003. – № 4. – С. 1–4.

29. Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта // *Врач.* – 2004. – № 6. – С. 26–32.
30. Самолькина О.Г., Зорькина А.В., Прекина В.И. Влияние магния сульфата на динамику аритмий в остром периоде ишемического инсульта // *Современные проблемы науки и образования: электронный научный журнал.* 2013. № 3; URL: <http://www.science-education.ru/109-8853> (дата обращения: 25.07.2018 г.).
31. Ляшенко Е.А. Роль калия и магния в профилактике инсульта // *РМЖ «Неврология. Психиатрия».* – 2012. – № 19. – С. 960–964.
32. Khaw K.T., Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality. A 12-year prospective population study. *N Engl. J. Med.* 1987. Jan 29. 316(5). P. 235–240.
33. D'Elia L., Barba G., Cappuccio F.P., Strazzullo P. Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease a meta-analysis of prospective studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Mar 8. 57 (10). P. 1210–1219.
34. Прекина В.И., Самолькина О.Г. Влияние 3-оксипиридина сукцината, магния сульфата и калия хлорида на вариабельность ритма сердца при ишемическом инсульте // *Фундаментальные исследования.* – 2014. – № 10-1. – С. 147–152.