



# Регулярне живлення для серця



**ПОДВІЙНЕ ДОЗУВАННЯ**  
магнію та калію



**ЗРУЧНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ**  
1 таблетка 3 рази на добу



**ПІДВИЩЕННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ**  
дотримання пацієнтом рекомендацій лікаря

## Коротка інструкція для медичного застосування препарату ПАНАНГІН ФОРТЕ

**Склад:** діючі речовини: магнію аспарагінат, калію аспарагінат; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 280 мг магнію аспарагінату (у вигляді 350 мг магнію аспарагінату тетрагідрату); 316 мг калію аспарагінату (у вигляді 332,6 мг калію аспарагінату гемігідрату). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Мінеральні речовини. Препарати інших мінеральних речовин. Код АТХ А12С Х. **Показання.** Додаткова терапія при хронічних захворюваннях серця (при серцевій недостатності, пацієнтам у постінфарктний період) і порушеннях ритму серця (насамперед при шлуночкових аритміях), за рекомендацією лікаря. Додаткова терапія при лікуванні препаратами наперстянки, за рекомендацією лікаря. Як доповнення до дієти для підвищення рівнів магнію і калію в організмі. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Гостра або хронічна ниркова недостатність. Хвороба Аддісона. Атріовентрикулярна блокада III ступеня. Кардіогенний шок (артеріальний тиск <90 мм рт. ст.). **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована добова доза становить 1 таблетку 3 рази на добу. Максимальна добова доза становить 1 таблетку 3 рази на добу. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: при застосуванні високих доз препарату можливе збільшення частоти випорожнень. За деякими даними, можуть виникати нудота, блювання і біль у животі. **Умови зберігання.** Зберігати за температури не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 15 таблеток у блістері. По 2, 4 або 6 блістерів у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** ВАРТ «Гедеон Ріхтер» ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща».

Реєстраційне посвідчення № UA/18351/01/01 від 30.09.2020 р. Інструкція затверджена / Зміни внесені: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 214 від 04.02.2023 р.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів, лікарів і фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.



**GEDEON RICHTER**

**Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні:**

01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б.

Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.

E-mail: [ukraine@richter.kiev.ua](mailto:ukraine@richter.kiev.ua) | [www.richter.com.ua](http://www.richter.com.ua)

# Як покращити результат лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, додаючи препарати калію та магнію: чи все так просто?

Підготовлено редакцією журналу «Український медичний часопис» за матеріалами: Schuchardt J.Ph., Hahn A. (2017) Intestinal Absorption and Factors Influencing Bioavailability of Magnesium — An Update. Curr. Nutr. Food Sci., 13(4): 260–278. doi: 10.2174/1573401313666170427162740.

## Поглинання магнію в кишечнику і фактори, що впливають на його біодоступність

Магній ( $Mg^{2+}$ ) є другим за поширеністю внутрішньоклітинним катіоном після калію та четвертим за поширеністю катіоном в організмі людини [1]. Цей важливий мінерал необхідний для багатьох фізіологічних і біохімічних функцій. Як кофактор більше ніж 300 ферментативних реакцій, які часто залежать від аденозинтрифосфату (АТФ), він бере участь у багатьох ключових біохімічних процесах, включаючи метаболізм макронутрієнтів, окисне фосфорилювання, синтез ДНК і білка, нервово-м'язову збудливість і регуляцію секреції паратиреоїдного гормону [2]. Як фізіологічний антагоніст кальцієвих каналів магній впливає на процеси, які регулюються внутрішньоклітинними кальцієвими потоками, і тому необхідний для нормальної неврологічної і м'язової функції [3, 4]. Крім того, він регулює проникність мембран шляхом взаємодії з фосфоліпідами, впливає на тонус судин і артеріальний тиск.

Дані про загальний вміст магнію в організмі людини і його розподіл у дорослих відрізняються. Загальна кількість магнію коливається в межах 22–26 г [3]. Понад 99% загального вмісту магнію в організмі знаходиться у внутрішньоклітинному просторі, в основному в кістках (60–65%), м'язах і м'яких тканинах (34–39%), в позаклітинному просторі — <1% [5, 6]. Близько 70% усього магнію у плазмі крові знаходиться в іонізованій (вільній) активній формі, що важливо для фізіологічних процесів, включаючи нервово-м'язову передачу та судинний тонус [7].

Референсний діапазон іонізованого магнію в сироватці крові становить 0,54–0,67 ммоль/л [3]. Відхилення від цього фізіологічного діапазону викликає нервову збудливість, аритмію і низку інших патологічних наслідків [8]. У нормальних умовах запаси магнію суворо регулюються через збалансовану взаємодію між кишковим поглинанням і нирковою екскрецією. Ниркова елімінація становить близько 100 мг магнію на добу. Втрати з потом зазвичай невеликі, але під час інтенсивних тренувань вони можуть суттєво збільшуватися.

Добова потреба в магнії становить 3,0–4,5 мг/кг маси тіла, але рекомендації щодо споживання відрізняються в різних країнах. Так, Інститут медицини (Institute of Medicine) у Вашингтоні, США [9], вважає достатньою дозу 310–320 мг на добу для жінок і 400–420 — для чоловіків, а Європейське агентство з безпеки харчових продуктів (European Food Safety Authority) [10] визначає адекватне споживання в дозі 300 і 350 мг на добу для жінок і чоловіків відповідно.

На поглинання магнію в кишечнику впливають різні фактори (рисунки). Кишкове поглинання магнію, що надходить з їжею, коливається в широкому діапазоні і залежить від дози, складу їжі (харчової матриці), дії посилюючих та інгібуючих факторів. Поглинання магнію з харчових добавок і лікарських препаратів у стандартних умовах певною мірою залежить від типу солі магнію. Проте підхід, який фокусується на одному або кількох аспектах, недостатній з нутритивної та медичної точки зору. Щоб розуміти справжній рівень поглинання магнію, слід враховувати численні ендогенні та екзогенні фактори.

Кишкове поглинання магнію відбувається переважно в тонкому кишечнику парацелюлярним шляхом, менша кількість всмоктується в товстому кишечнику, головним чином трансцелюлярним шляхом [11–13]. У людей поглинання магнію починається приблизно через 1 год після перорального вживання, досягає плато через 2–2,5 до 4–5 год, а потім знижується. Через 6 год поглинання магнію завершується на близько 80% [14].

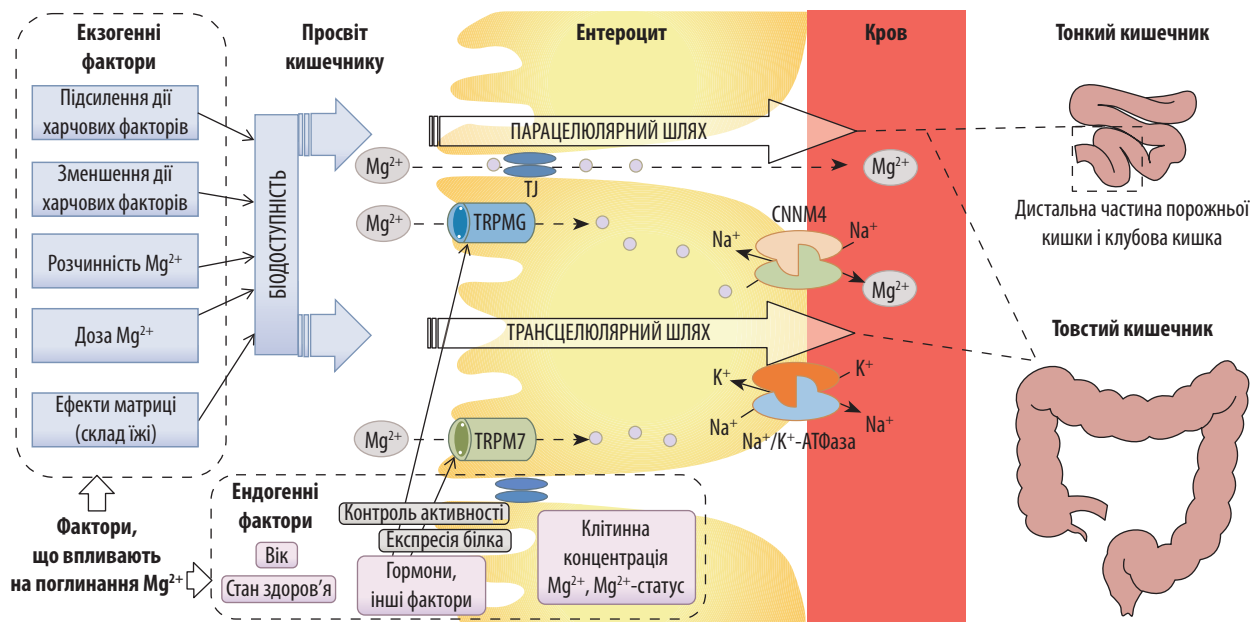
При добовому споживанні в дозі 370 мг рівень поглинання магнію в кишечнику коливається в межах 30–50% [13]. Однак ефективність поглинання магнію залежить від прийнятої дози [15, 16]. Наприклад, при низькому споживанні магнію з їжею відносний рівень поглинання може досягати 80%, тоді як при надмірній його кількості він знижується до 20% [17, 18].

Загалом магній поглинається як іон. Невідомо, засвоюється він разом з іншими нутрієнтами чи у формі комплексів [19].

Поглинання магнію в кишечнику є складним процесом, який включає насичений (трансцелюлярний) активний і ненасичений (парацелюлярний) пасивний шляхи. При фізіологічних рівнях магнію домінує активний трансцелюлярний шлях, при більш високих — набуває значення пасивний парацелюлярний шлях.

Дослідження поглинання і біодоступності магнію показали різні результати, часто непорівнянні через різні методи, що в них використовувалися. Стандартні дослідження з моніторингу рівня магнію у плазмі крові після перорального прийому (прямий метод) недостатні для дослідження швидкості та кількості його поглинання, оскільки магній підлягає швидкому гомеостазу, який головним чином зумовлений нирковою екскрецією і зберіганням, зокрема в кістках [20]. У результаті активної реабсорбції в нирках з первинної сечі в плазму транспортується приблизно у 20 разів більше магнію порівняно з тим, що всмоктується у шлунково-кишковому тракті (ШКТ). Решта магнію виводиться з сечею.

**Рисунок** Поглинання магнію в кишечнику та фактори впливу



CNNM4 (cyclin M4) — циклін M4; TRPM6 (transient receptor potential melastatin type 6) — транзитний рецепторний потенціал, пов'язаний з меластатином типу 6; TRPM7 (transient receptor potential melastatin type 7) — транзитний рецепторний потенціал, пов'язаний з меластатином типу 7; TJ (Tight Junctions) — щільні з'єднання, які регулюють парацелюлярний шлях поглинання магнію в кишечнику.

Швидкість всмоктування магнію, що вживається перорально, у здорових людей залежить від різноманітних ендогенних та екзогенних факторів (таблиця). Зокрема, важливою є кількість споживаного магнію і певною мірою наявність інгібуючих і підсилюючих харчових компонентів. Крім того, на ефективність всмоктування можуть впливати склад їжі, тип солі магнію і форма препарату (наприклад капсули, стійкі до дії шлункового соку, рН-залежні системи вивільнення або ретардна форма).

Всмоктування магнію та інших мінералів порушується у пацієнтів із шлунково-кишковими розладами, такими як

целякія, запальні захворювання кишечника, синдром короткої кишки, синдром мальабсорбції [21–23], тому для запобігання або лікування дефіциту магнію рекомендується дієта, збагачена магнієм, і ретельне вживання харчових добавок з магнієм.

### Вплив ендогенних факторів

**Гомеостаз і  $Mg^{2+}$ -статус.** Нирки є основним органом, який регулює гомеостаз магнію [24]. Близько 2400 мг магнію фільтрується через клубочки, а 15–20% відфільтрованого магнію реабсорбується в проксимальному звивистому каналці. Близько 65% реабсорбується в петлі Генле шляхом активного транспорту, і близько 10% — в дистальному звивистому каналці [11]. Таким чином, лише близько 5% відфільтрованого магнію виводиться за нормальних умов. Надмірна кількість магнію майже повністю виділяється нирками, що також відмічають при гіпермагніємії. Отже, вживання добавок магнію зазвичай збільшує його ниркову екскрецію різною мірою, залежно від абсорбованої кількості.

**Вік.** Зростання віку негативно впливає на ефективність засвоєння мікронутрієнтів, в тому числі магнію, у ШКТ [25]. В експериментальному дослідженні встановлено зниження кишкового всмоктування  $^{25}Mg^{2+}$  до 45% у старих тварин порівняно з молодими та дорослими, які поглинали 56% [26]. Дослідження на людях виявило значну зворотну залежність між поглинанням  $^{28}Mg^{2+}$  з мінеральної води та віком [27].

На поглинання магнію можуть впливати такі фізіологічні фактори, як вік та харчові компоненти їжі.

### Вплив екзогенних факторів

У дослідженнях на людях повідомляли про широкий діапазон показників поглинання магнію (10–75%) [28]. Вважають, що відносне поглинання магнію обернено пропорційне вжитій дозі, тобто кількість магнію у ШКТ є основним фактором, що контролює кількість магнію, який всмоктується. Так, показано, що у людей відносний рівень поглинання магнію при добовій дозі 36 мг становив 65%, тоді як лише 11% всмок-

**Таблиця** Ендогенні та екзогенні фактори, що впливають на поглинання магнію

Фактори	Поліпшення поглинання магнію	Погіршення поглинання магнію
Ендогенні	Низький $Mg^{2+}$ -статус	Збільшення віку Збалансований $Mg^{2+}$ -статус Дисфункція кишечника (наприклад при целиакії, запальних захворюваннях кишечника, синдромі короткої кишки)
Екзогенні	Тригліцериди із середньою довжиною ланцюга (насичені жирні кислоти)? Білки? Казеїнові фосфопептиди? Низько- або важкозасвоювані вуглеводи (олігосахариди, інулін, манітол, лактулоза) Висока розчинність $Mg^{2+}$ Солюбілізований $Mg^{2+}$ (наприклад шипучі таблетки)	Висока разова доза $Mg^{2+}$ Частково ферментовані волокна (геміцелюлоза) Неферментовані волокна (целюлоза, лігнін) Довголанцюгові тригліцериди? Фітат Оксалат Фармакологічні дози кальцію, фосфору, заліза, міді, марганцю, цинку Форми з повільним вивільненням?





тувалося при добовій дозі 973 мг, очевидно, через більше обмеження кишкової проникності для магнію. Однак абсолютне поглинання зростало зі збільшенням споживання [29].

*Поглинання магнію зворотно пропорційне споживаній дозі. Невисока добова доза (36 мг) засвоювалася на 65%, тоді як значно вища (973 мг) — лише на 11%. Це пов'язано з дуже обмеженими можливостями кишечника до всмоктування іонів  $Mg^{2+}$  та прискоренням кишкового транзиту при вживанні в дуже високих дозах.*

Крім того, в декількох дослідженнях на людях виявлено вищу біодоступність магнію, коли певну його кількість розподіляли протягом дня, а не споживали за один прийом [28–32]. Так, у дослідженні за участю дорослих показано, що верхній діапазон поглинання магнію отриманий для найменшої його споживаної кількості [31]. Подібним чином у дослідженні з немовлятами поглинання магнію було збільшено при розподіленому вживанні порівняно з одноразовим (64,0 і 54,3% відповідно) [30]. У перехресному дослідженні визначено, що регулярне споживання мінеральної води, збагаченої магнієм, протягом дня є ефективним способом підвищити його біодоступність порівняно з одноразовим вживанням [28]. Цей ефект, швидше за все, можна пояснити поглинанням низької кількості магнію через канали TRPM6 [33, 34].

*Відносна біодоступність магнію вища при вживанні кількох низьких доз протягом дня порівняно з одноразовим вживанням у великій кількості.*

**Склад їжі.** Магній зазвичай вживають як частину комплексного харчування, в тому числі як дієтичну добавку.

Встановлено, що біодоступність магнію з мінеральної води підвищується при її вживанні під час їди, можливо, через повільніший час проходження через ШКТ або наявність інших компонентів їжі [28]. Повільніший час проходження може приводити до збільшення впливу магнію на клітини слизової оболонки кишечника і, отже, до більш високого загального всмоктування.

Біодоступність магнію з ультрафільтрованого козячого молока, ферментованого пробіотиком *Lactobacillus plantarum*, вивчали *in vitro* [35]. Найвищу біодоступність магнію виявлено в молоці, ферментованому пробіотиком, порівняно з ультрафільтрованим ферментованим молоком без пробіотиків і комерційним ферментованим молоком. Зазначено, що концентрація казеїну в процесі ультрафільтрації може підвищити біодоступність магнію.

Важливим джерелом магнію є хліб. Хоча дріжджове бродиння мінімізує несприятливий вплив фітинової кислоти на біодоступність магнію, хліб на заквасці є кращим джерелом доступного магнію [36].

**Підсилювальні фактори.** У дослідженнях вивчали різноманітні харчові фактори, які сприяють біодоступності магнію. Так, декілька ранніх досліджень на людях показали, що більш високе споживання білка збільшує всмоктування магнію порівняно з низьким споживанням [37–39]. Ліпіди також впливають на здатність до всмоктування магнію, у зв'язку з чим вважають, що ліпідний склад є фактором впливу. Дослідження на щурах показали, що заміна тригліцеридів із середнім ланцюгом на довголанцюгові збільшувала поглинання магнію [40, 41]. У багатьох дослідженнях вивчали вплив низько- або важкозасвоюваних вуглеводів і лактози на поглинання магнію [42–47].

Стимулювальний ефект галактоолігосахаридів і, можливо, інших важкозасвоюваних вуглеводів, на поглинання мінера-

лів може бути пов'язане з дією коротколанцюгових жирних кислот (лактат, ацетат, пропіонат, бутират) і зниженням pH у товстому кишечнику, що виникає внаслідок ферментації вуглеводів кишковими бактеріями (головним чином біфідобактеріями).

Підсилювальний ефект лактози на всмоктування магнію продемонстровано в дослідженнях на щурах [48, 49], але дослідження на людях показали неоднозначні результати.

**Інгібуючі фактори.** Ранні дослідження свідчать, що збільшення вмісту кальцію в раціоні значно знижувало всмоктування магнію [50, 51]. Такий самий ефект виявлено при надмірному рівні фосфору, заліза, міді, марганцю і цинку [52, 53]. Однак у цих дослідженнях використовували нефізіологічні дози мінералів. Коли ці речовини споживали в межах фізіологічного діапазону, наприклад у звичайній дієті, інгібуючого ефекту не зафіксовано [54].

Встановлено, що щавлева кислота, яка міститься у великій кількості в рослинах родин шпинатні і капуста, погіршує засвоєння магнію [55]. Спряжена основа щавлевої кислоти, оксалат, є хелатуючим агентом для катіонів металів і, таким чином, впливає на його біодоступність у ШКТ.

Також, як зазначено вище, фітинова кислота, що у великій кількості міститься в зернових продуктах, таких як висівки та цільнозерновий хліб, дозозалежно знижує біодоступність магнію [56].

**Тип солі магнію.** Дослідження на людях, в яких порівнювали біодоступність різних солей магнію, показали неоднозначні результати. У деяких з них не виявили суттєвих відмінностей між різними солями магнію, в інших спостерігали дещо кращу біодоступність органічних солей [57–64]. Однак результати різних досліджень не можна порівнювати, оскільки дизайн досліджень, в яких вивчали відмінності в солях магнію, був неоднорідним, крім того, багато з цих досліджень мали методологічні недоліки.

**Властивості застосовуваної форми.** У рандомізованому контрольованому перехресному дослідженні показано, що поглинання магнію з одноразової дози мінеральної води із зібраним значенням pH подібне до такого з лікарського препарату оксиду магнію [65]. Повна іонізація магнію в мінеральній воді та його споживання в розбавленому вигляді можуть пояснити його хорошу засвоюваність з мінеральних вод [66, 67]. Крім того, магній у воді у вигляді гідратованих іонів може легше засвоюватися, ніж із їжі [68, 69]. Також відзначали кращу біодоступність магнію з шипучих таблеток з оксидом магнію, ніж з капсул з оксидом магнію. Результати свідчать, що попри однакову кількість магнію в кожному препараті його виведення при застосуванні у формі шипучих таблеток вдвічі більше, ніж при застосуванні капсул. Ймовірно, розчинення таблетки у воді перед прийомом зумовлює іонізацію магнію, що є важливою передумовою для його всмоктування [61, 63].

У рандомізованому перехресному дослідженні, в якому порівнювали біодоступність розчину хлориду магнію і таблеток хлориду магнію з повільним вивільненням, суттєвих відмінностей між застосовуваними формами не виявили [70]. В іншому дослідженні показано, що застосування препаратів магнію повільного вивільнення (таких як капсули, стійкі до дії шлункового соку) впливає на його біодоступність. Так, продемонстровано, що поглинання магнію при застосуванні у формі кишково-розчинних таблеток на 67% нижче, ніж при застосуванні желатинових капсул, що свідчить про те, що кишково-розчинна оболонка може погіршити біодоступність магнію [29].

## Важливість магнію та калію для здоров'я серцево-судинної системи

Іони магнію і калію життєво важливі для функціонування серцево-судинної системи. Співвідношення їх поза- і внутрішньоклітинної концентрації впливає на скоротливу здатність міокарда. Встановлено, що тривалий дефіцит калію і магнію може призводити до підвищення ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), зокрема артеріальної гіпертензії, атеросклеротичного ураження коронарних судин, порушень ритму серця, патології міокарда. Так, дослідження показали, що низький рівень калію може призвести до ущільнення і кальцифікації артерій [71]. Національні інститути охорони здоров'я (National Institutes of Health), США, повідомляють, що збільшення споживання калію сприятливо впливає на серце, включаючи зниження ризику розвитку ССЗ, інсульту та артеріальної гіпертензії [72]. За даними метааналізу, існує статистично значущий нелінійний зворотний зв'язок між споживанням магнію з їжею і загальним ризиком розвитку ССЗ [73]. Низька концентрація магнію в сироватці крові асоційована з підвищеним ризиком серцево-судинних подій, що підтверджує його потенційну роль в профілактиці ССЗ.

У дослідженні Framingham Offspring Study вивчали взаємозв'язок між споживанням натрію, калію, магнію й кальцію та ризиком ССЗ, а також комбіновані ефекти цих мінералів. Аналіз включав 2362 учасників віком 30–64 роки, які на початку дослідження не мали ССЗ. Встановлено, що споживання калію в дозі  $\geq 3000$  проти  $< 2500$  мг на добу асоціювалося зі зниженням ризику розвитку ССЗ на 25%, а споживання магнію в дозі  $\geq 320$  проти  $< 240$  мг на добу сприяло зниженню ризику на 34%. Ці результати підкреслюють важливість вживання калію та магнію для здоров'я серцево-судинної системи [74].

*Споживання калію та магнію знижує ризик ССЗ. Кожен окремо, магній і калій, відіграють ключову унікальну роль, проте переваги для здоров'я серця неможливо переоцінити, коли вони «працюють» разом.*

У якості додаткової терапії при хронічних захворюваннях серця (при серцевій недостатності, пацієнтам у постінфарктний період) та порушеннях ритму серця (насамперед при шлуночкових аритміях), а також як доповнення до дієти з метою підвищення рівнів магнію і калію в організмі можна рекомендувати препарат Панангін форте (BAT «Гедон Ріхтер»), який містить ці природні макроелементи. У складі 1 таблетки Панангін форте — 280 мг магнію аспарагінату і 316 мг калію аспарагінату. Добова доза препарату відповідає 70,8 мг магнію (22,8% мінімальної добової норми) та 217,2 мг калію (8,7% мінімальної добової норми). Слід зазначити, що аспарагінова кислота має виражену здатність підвищувати проникність мембран для іонів калію та магнію, бере активну участь у синтезі АТФ та виявляє адаптогенний ефект.

Зручний прийом препарату по 1 таблетці 3 рази на добу забезпечує організм необхідною добовою дозою зазначених макроелементів. До того ж саме такий режим гарантує кращу біодоступність іонів  $K^+$  та  $Mg^{2+}$ , ніж застосування 1–2 рази на добу.

*Поєднання у складі Панангін форте найважливіших макроелементів, які відіграють ключову роль у регуляції роботи серцево-судинної системи, зручність застосування препарату забезпечують високу прихильність до лікування і дозволяють покращити результати основної терапії у пацієнтів із ССЗ.*

## Список використаної літератури

1. Ayuk J., Gittoes N.J. (2014) Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis. *Ann. Clin. Biochem.*, 51: 179–188.
2. Whang R., Hampton E.M., Whang D.D. (1994) Magnesium homeostasis and clinical disorders of magnesium deficiency. *Ann. Pharmacother.*, 28: 220–226.
3. Saris N.E., Mervaala E., Karppanen H. et al. (2000) Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.*, 294: 1–26.
4. Topf J.M., Murray P.T. (2003) Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 4: 195–206.
5. Konrad M., Schlingmann K.P., Gudermann T. (2004) Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 286: F599–F605.
6. O'Dell B.L., Sunde R.A. (1997) *Handbook of Nutritionally Essential Mineral Elements*. Boca Raton: CRC Press.
7. Assadi F. (2010) Hypomagnesemia: An evidence-based approach to clinical cases. *Iran. J. Kidney Dis.*, 4: 13–19.
8. Dimke H., Hoenderop J.G., Bindels R.J. (2011) Molecular basis of epithelial  $Ca^{2+}$  and  $Mg^{2+}$  transport: Insights from the TRP channel family. *J. Physiol.*, 589: 1535–1542.
9. Institute of Medicine (U.S.) (1997) *Dietary reference intakes: for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride*. Washington, D.C: National Academy Press.
10. European Food Safety Authority (EFSA) (2015) Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for magnesium. *EFSA J.*, 13: 4186.
11. Rude R.K. (1998) Magnesium deficiency: A cause of heterogeneous disease in humans. *J. Bone Miner. Res.*, 13: 749–758.
12. Yamazaki D., Funato Y., Miura J. et al. (2013) Basolateral  $Mg^{2+}$  extrusion via CNNM4 mediates transcellular  $Mg^{2+}$  transport across epithelia: a mouse model. *PLoS Genet.*, 9: e1003983.
13. De Baaij J.H., Hoenderop J.G., Bindels R.J. (2015) Magnesium in man: Implications for health and disease. *Physiol. Rev.*, 95: 1–46.
14. Hardwick L.L., Jones M.R., Brautbar N., Lee D.B. (1990) Site and mechanism of intestinal magnesium absorption. *Miner. Electrolyte Metab.*, 16: 174–180.
15. Hardwick L.L., Jones M.R., Buddington R.K. et al. (1990) Comparison of calcium and magnesium absorption: In vivo and in vitro studies. *Am. J. Physiol.*, 259: G720–G726.
16. Schweigel M., Martens H. (2000) Magnesium transport in the gastrointestinal tract. *Front. Biosci. J. Virtual. Libr.*, 5: D666–D677.
17. Graham L.A., Caesar J.J., Burgen A.S. (1960) Gastrointestinal absorption and excretion of Mg 28 in man. *Metabolism*, 9: 646–659.
18. Quamme G.A. (2008) Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 24: 230–235.
19. Vormann J. (2003) Magnesium: Nutrition and metabolism. *Mol. Aspects Med.*, 24: 27–37.
20. Benesh H., Pruvost A., Batel A. et al. (1998) Use of the stable isotopes technique to evaluate the bioavailability of a pharmaceutical form of magnesium in man. *Pharm. Res.*, 15: 347–351.
21. Caruso R., Pallone F., Stasi E. et al. (2013) Appropriate nutrient supplementation in celiac disease. *Ann. Med.*, 45: 522–531.
22. Kruis W., Phuong Nguyen G. (2016) Iron deficiency, zinc, magnesium, vitamin deficiencies in Crohn's disease: Substitute or not? *Dig. Dis.*, 34: 105–111.
23. Braga C.B., Ferreira I.M., Marchini J.S., Cunha S.F. (2015) Copper and magnesium deficiencies in patients with short bowel syndrome receiving parenteral nutrition or oral feeding. *Arq. Gastroenterol.*, 52: 94–99.
24. Quamme G.A., Dirks J.H. (1986) The physiology of renal magnesium handling. *Renal Physiol.*, 9: 257–269.

25. Saltzman J.R., Russell R.M. (1998) The aging gut. Nutritional issues. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 27: 309–324.
26. Coudray C., Feillet-Coudray C., Rambeau M. et al. (2006) The effect of aging on intestinal absorption and status of calcium, magnesium, zinc, and copper in rats: A stable isotope study. *J. Trace Elem. Med. Biol. Organ Soc. Miner. Trace Elem. GMS* 20: 73–81.
27. Verhas M., De La Gueronniere V., Grognet J.M. et al. (2002) Magnesium bioavailability from mineral water. A study in adult men. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 56: 442.
28. Sabatier M., Grandvuillemin A., Kastenmayer P. et al. (2011) Influence of the consumption pattern of magnesium from magnesium-rich mineral water on magnesium bioavailability. *Br. J. Nutr.*, 106: 331–334.
29. Fine K.D., Santa Ana C.A., Porter J.L., Fordtran J.S. (1991) Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *J. Clin. Invest.*, 88: 396–402.
30. Schuette S.A., Ziegler E.E., Nelson S.E., Janghorbani M. (1990) Feasibility of using the stable isotope  $^{25}\text{Mg}$  to study Mg metabolism in infants. *Pediatr. Res.*, 27: 36–40.
31. Lönnerdal B. (1995) Magnesium nutrition of infants. *Magnes. Res.*, 8: 99–105.
32. Holloway L., Moynihan S., Abrams S.A. et al. (2007) Effects of oligofructose-enriched inulin on intestinal absorption of calcium and magnesium and bone turnover markers in postmenopausal women. *Br. J. Nutr.*, 97: 365.
33. Ekmekcioglu C., Ekmekcioglu A., Marktl W. (2000) Magnesium transport from aqueous solutions across Caco-2 cells — an experimental model for intestinal bioavailability studies. Physiological considerations and recommendations. *Magnes. Res.*, 13: 93–102.
34. Schlingmann K.P., Waldegger S., Konrad M. et al. (2007) TRPM6 and TRPM7 — Gatekeepers of human magnesium metabolism. *Biochim. Biophys. Acta*, 1772(8): 813–821.
35. Bergillos-Meca T., Cabrera-Vique C., Artacho R. et al. (2015) Does *Lactobacillus plantarum* or ultrafiltration process improve Ca, Mg, Zn and P bioavailability from fermented goats' milk? *Food Chem.*, 187: 314–321.
36. Lopez H.W., Leenhardt F., Remesy C. (2004) New data on the bioavailability of bread magnesium. *Magnes. Res.*, 17: 335–340.
37. McCance R.A., Widdowson E.M., Lehmann H. (1942) The effect of protein intake on the absorption of calcium and magnesium. *Biochem. J.*, 36: 686–691.
38. Schwartz R., Woodcock N.A., Blakely J.D., MacKellar I. (1973) Metabolic responses of adolescent boys to two levels of dietary magnesium and protein. II. Effect of magnesium and protein level on calcium balance. *Am. J. Clin. Nutr.*, 26: 519–523.
39. Hunt S.M., Schofield F.A. (1969) Magnesium balance and protein intake level in adult human female. *Am. J. Clin. Nutr.*, 22: 367–373.
40. Lopez H.W., Levrat-Verny M.-A., Coudray C. et al. (2001) Class 2 resistant starches lower plasma and liver lipids and improve mineral retention in rats. *J. Nutr.*, 131: 1283–1289.
41. Vaquero M.P., Sarria B. (2005) Long-chain fatty acid supplemented infant formula does not influence calcium and magnesium bioavailability in weanling rats. *J. Sci. Food Agric.*, 85(8): 1292–1298.
42. Coudray C., Rambeau M., Feillet-Coudray C. et al. (2005) Dietary inulin intake and age can significantly affect intestinal absorption of calcium and magnesium in rats: A stable isotope approach. *Nutr. J.*, 4: 29.
43. Demigné C., Levrat M.-A., Rémésy C. (1989) Effects of feeding fermentable carbohydrates on the cecal concentrations of minerals and their fluxes between the cecum and blood plasma in the rat. *J. Nutr.*, 119: 1625–1630.
44. Younes H., Coudray C., Bellanger J. et al. (2001) Effects of two fermentable carbohydrates (inulin and resistant starch) and their combination on calcium and magnesium balance in rats. *Br. J. Nutr.*, 86: 479–485.
45. Schulz A.G., Van Amelsvoort J.M., Beynen A.C. (1993) Dietary native resistant starch but not retrograded resistant starch raises magnesium and calcium absorption in rats. *J. Nutr.*, 123: 1724–1731.
46. Chonan O., Takahashi R., Watanuki M. (2001) Role of activity of gastrointestinal microflora in absorption of calcium and magnesium in rats fed beta-1-4 linked galactooligosaccharides. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 65: 1872–1875.
47. Weaver C.M., Martin B.R., Nakatsu C.H. et al. (2011) Galactooligosaccharides improve mineral absorption and bone properties in growing rats through gut fermentation. *J. Agric. Food Chem.*, 59: 6501–6510.
48. Heijnen A.M., Brink E.J., Lemmens A.G., Beynen A.C. (1993) Ileal pH and apparent absorption of magnesium in rats fed on diets containing either lactose or lactulose. *Br. J. Nutr.*, 70: 747.
49. Yanahira S., Morita M., Aoe S. et al. (1997) Effects of lactitoligosaccharides on calcium and magnesium absorption in rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, 43: 123–132.
50. Clarkson E.M., Warren R.L., McDonald S.J., DeWardener H.E. (1967) The effect of a high intake of calcium on magnesium metabolism in normal subjects and patients with chronic renal failure. *Clin. Sci.*, 32: 11–18.
51. Norman D.A., Fordtran J.S., Brinkley L.J. et al. (1981) Jejunal and ileal adaptation to alterations in dietary calcium: Changes in calcium and magnesium absorption and pathogenetic role of parathyroid hormone and 1,25-dihydroxy vitamin D. *J. Clin. Invest.*, 67: 1599.
52. De H., Basu K. (1949) Mutual influence of minerals in metabolism. *Indian J. Med. Res.*, 37: 213–231.
53. Spencer H., Norris C., Williams D. (1994) Inhibitory effects of zinc on magnesium balance and magnesium absorption in man. *J. Am. Coll. Nutr.*, 13: 479–484.
54. Bohn T. (2008) Dietary factors influencing magnesium absorption in humans. *Curr. Nutr. Food Sci.*, 4: 53–72.
55. Bohn T., Davidsson L., Walczyk T., Hurrell R.F. (2004) Fractional magnesium absorption is significantly lower in human subjects from a meal served with an oxalate-rich vegetable, spinach, as compared with a meal served with kale, a vegetable with a low oxalate content. *Br. J. Nutr.*, 91: 601.
56. Bohn T., Davidsson L., Walczyk T., Hurrell R.F. (2004) Phytic acid added to white-wheat bread inhibits fractional apparent magnesium absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 79: 418–423.
57. Böhmer T., Røseth A., Holm H. et al. (1990) Bioavailability of oral magnesium supplementation in female students evaluated from elimination of magnesium in 24-hour urine. *Magnes. Trace Elem.*, 9: 272–278.
58. Altura B.T., Wilimzig C., Tmóvec T. et al. (1994) Comparative effects of a Mg enriched diet and different orally administered magnesium oxide preparations on ionized Mg, Mg metabolism and electrolytes in serum of human volunteers. *J. Am. Coll. Nutr.*, 13: 447–454.
59. Koenig K., Padalino P., Alexandrides G., Pak C.Y. (1991) Bioavailability of potassium and magnesium, and citraturic response from potassium-magnesium citrate. *J. Urol.*, 145: 330–334.
60. Lindberg J.S., Zobitz M.M., Poindexter J.R., Pak C.Y. (1990) Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *J. Am. Coll. Nutr.*, 9: 48–55.
61. Walker A.F., Marakis G., Christie S., Byng M. (2003) Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. *Magnes. Res.*, 16: 183–191.
62. Mühlbauer B., Schwenk M., Coram W.M. et al. (1991) Magnesium-L-aspartate-HCl and magnesium-oxide: Bioavailability in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 40: 437–438.
63. Firoz M., Graber M. (2001) Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnes. Res.*, 14: 257–262.
64. Kappeler D., Heimbeck I., Herpich C. et al. (2017) Higher bioavailability of magnesium citrate as compared to magnesium oxide shown by evaluation of urinary excretion and serum levels after single-dose administration in a randomized cross-over study. *BMC Nutr.*, 3: 7.
65. Karagülle O., Kleczka T., Vidal C. et al. (2006) Magnesium absorption from mineral waters of different magnesium content in healthy subjects. *Forsch. Komplementärmedizin.*
66. Gutenbrunner C., Hildebrandt G. (1994) *Handbuch der Heilwasser-Trinkkuren: Theorie und Praxis*, 20 Tabellen. Sonntag.
67. Gutenbrunner C., Hildebrandt G. (1998) *Handbuch der Balneologie und medizinischen Klimatologie*. Springer-Verlag.
68. Rubenowitz E., Axelsson G., Rylander R. (1998) Magnesium in drinking water and body magnesium status measured using an oral loading test. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 58: 423–428.
69. Siener R., Jähnen A., Hesse A. (2011) Bioavailability of magnesium from different pharmaceutical formulations. *Urol. Res.*, 39: 123–127.
70. White J., Massey L., Gales S.K. et al. (1992) Blood and urinary magnesium kinetics after oral magnesium supplements. *Clin. Ther.*, 14: 678–687.
71. Sun Y., Byon Ch.H., Yang Y. et al. (2017) Dietary potassium regulates vascular calcification and arterial stiffness. *JCI Insight*, 2(19): e94920. doi: 10.1172/jci.insight.94920.
72. www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/sodium/potassium-ratio-linked-cardiovascular-disease-risk.
73. Qu X., Jin F., Hao Y. et al. (2013) Magnesium and the Risk of Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One*, 8(3): e57720. doi: 10.1371/journal.pone.0057720.
74. Pickering R.T., Bradlee M.L., Singer M.R., Moore L.L. (2021) Higher Intakes of Potassium and Magnesium, but Not Lower Sodium, Reduce Cardiovascular Risk in the Framingham Offspring Study. *Nutrients*, 13(1): 269. doi: 10.3390/nu13010269.