

АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ИОННОГО СОСТАВА ПЛАЗМЫ КРОВИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КРЫС В КАЧЕСТВЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТ-СИСТЕМ

Привалова И.Л.¹, Горпинич А.Б.², Озерова И. Ю.¹, Глотова И.В.¹, Богданова Е.И.¹

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, e-mail: ir_priv@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», Орел, e-mail: doc.goralex@mail.ru

В статье приведен обзор отечественной и зарубежной литературы, в которой рассматривается функциональная значимость изменений ионного состава плазмы крови в экспериментальных исследованиях. Микроэлементы играют важную роль в функционировании организма, а ионные колебания могут быть маркерами начинающихся патологических процессов. Анализ литературы показал, что чаще всего в связи с содержанием микроэлементов в плазме крови в качестве биологических тест-систем используются лабораторные крысы. Значительный интерес представляет диагностическая значимость нарушений баланса цинка, меди, железа, магния как кофакторов и активаторов множества ферментных систем организма. Изменение магний-кальциевых соотношений позволяет судить о нарушениях системной регуляции. Дисбаланс кальция, магния, железа, меди, цинка часто провоцируется заболеваниями желудочно-кишечного тракта в связи с нарушением их всасывания, поэтому содержание этих микроэлементов в плазме или сыворотке крови может отражать функциональное состояние пищеварительной системы. Анализ современных литературных данных и собственных исследований ионного состава плазмы крови в условиях экспериментального моделирования патологии желудочно-кишечного тракта позволяет сделать вывод об их целесообразности в связи с возможностью выработки рекомендаций по планированию клинических исследований.

Ключевые слова: плазма крови, лабораторные крысы, кальций, магний, железо медь, цинк.

ANALYSIS OF FUNCTIONAL SIGNIFICANCE OF CHANGES IN THE ION COMPOSITION OF BLOOD PLASMA IN EXPERIMENTAL RESEARCH WITH THE USE OF RATS AS BIOLOGICAL TEST SYSTEMS

Privalova I.L.¹, Gorpinich A.B.², Ozerova I.Yu.¹, Glotova I.V.¹, Bogdanova E.I.¹

¹Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, Kursk, e-mail: ir_priv@mail.ru;

²Orel State University named after I.S. Turgenev, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, Orel, e-mail: doc.goralex@mail.ru

The article reviews national and foreign literature which considers the functional significance of changes in the ion composition of blood plasma in experimental research. Trace nutrients play an important role in the functioning of the body, and ionic oscillations can serve as markers of developing pathological processes. According to the literature review, laboratory rats are most often used as biological test systems as related to the content of trace nutrients in the blood plasma. Diagnostic significance of imbalances of zinc, copper, iron and magnesium as co-factors and activators of many enzyme systems of the body is of considerable interest. The change in magnesium-to-calcium ratio is indicative of the systemic regulation disorders. The imbalance of calcium, magnesium, iron, copper and zinc is often provoked by gastrointestinal disorders due to impaired absorption of these trace nutrients. Therefore their content in blood plasma or serum can reflect the functional state of the digestive system. The analysis of modern literature data and our own studies of blood plasma ion composition under conditions of experimental modeling of gastrointestinal disorder allow us to conclude that they are appropriate as related to the possibility of developing recommendations for planning clinical trials.

Keywords: blood plasma, laboratory rats, calcium, magnesium, iron, copper, zinc.

Кровь, как важный компонент внутренней среды организма, выполняет транспортную, защитную, гомеостатическую и другие функции. Патологические процессы, сдвиги в системе гомеостаза, а также физиологические изменения могут отразиться на количественных и

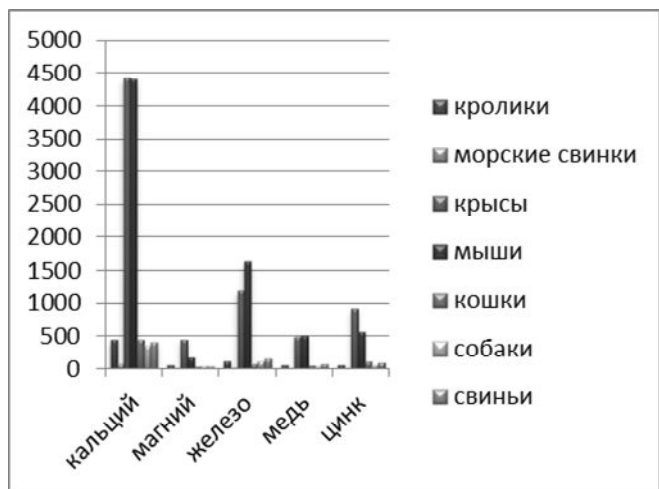
качественных особенностях состава циркулирующей крови [1]. Эти параметры имеют важное клиническое значение и играют ведущую роль в диагностике. Одним из показателей гомеостаза является ионный состав плазмы крови. Его изменения, как правило, свидетельствуют о нарушениях в деятельности физиологических и функциональных систем организма. Ионные колебания могут быть маркерами начинающихся патологических процессов, поэтому многие исследователи обращаются к данной проблеме не только в клинических, но и в экспериментальных работах [2; 3].

В медико-биологических экспериментах могут использоваться лабораторные животные, альтернативные тест-объекты и математические модели. Основным условием выбора экспериментальной модели является ее максимальное подобие оригиналу. Однако до настоящего времени замена биологическим жидкостям не воссоздана в полном объеме [4]. Поэтому изучение системы крови проводится в условиях экспериментального моделирования на животных, что позволяет изучать не только стадии развития патологического процесса, но и возможности управления ими. Научная и практическая значимость этих исследований во многом зависит от выбора модельного животного, так как экстраполяция экспериментальных данных на человека остается одним из сложнейших вопросов медицинской науки. Поэтому аналитический обзор современных литературных данных об изменениях ионного состава плазмы крови в условиях экспериментального моделирования и интерпретация их функциональной значимости является актуальным.

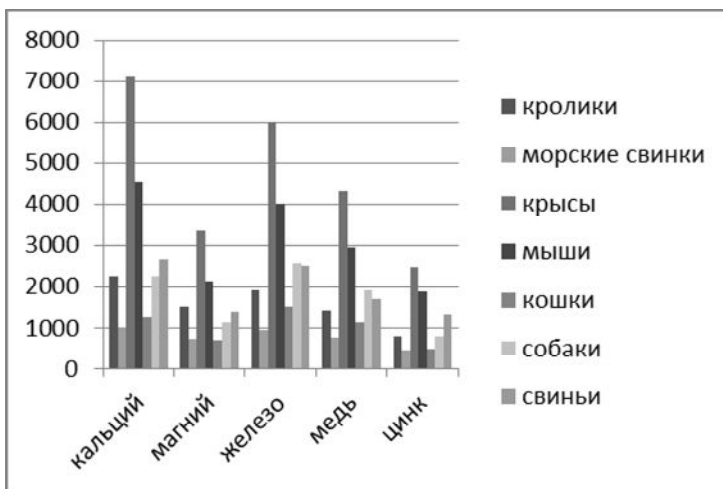
Цель работы: провести аналитический обзор исследований ионного состава плазмы крови с использованием крыс в качестве биологических тест-систем и возможной экстраполяцией на организм человека.

Анализ русско- и англоязычных литературных источников свидетельствует о возрастающем интересе специалистов различных областей биомедицины к исследованию микроэлементного статуса [5-7]. Дисбаланс микроэлементного состава крови часто провоцируется заболеваниями желудочно-кишечного тракта в связи с нарушением всасывания кальция, магния, железа, меди, цинка [8]. Недостаточность микроэлементов, в свою очередь, приводит к развитию острых и хронических заболеваний. Обратившись, к экспериментальным работам, посвященным данному вопросу, мы провели контент-анализ веб-баз данных научной медицинской информации поисковых систем PubMed и Google Scholar, ведущей базы данных цитирований Web of Science Core Collection и научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU за последние 10 лет на предмет публикаций, в которых упоминаются исследования микроэлементов в плазме крови различных экспериментальных животных: грызунов (мышей, крыс, морских свинок, кроликов) и других млекопитающих (кошек, собак, свиней). Из их числа исключались работы в области

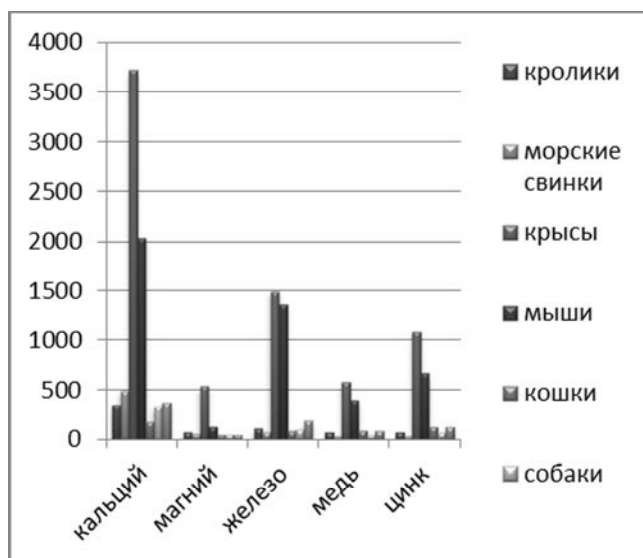
клинической ветеринарии. Проведенный анализ показал, что чаще всего в связи с содержанием микроэлементов в плазме крови в качестве биологических тест-систем используются лабораторные крысы (рис. 1).



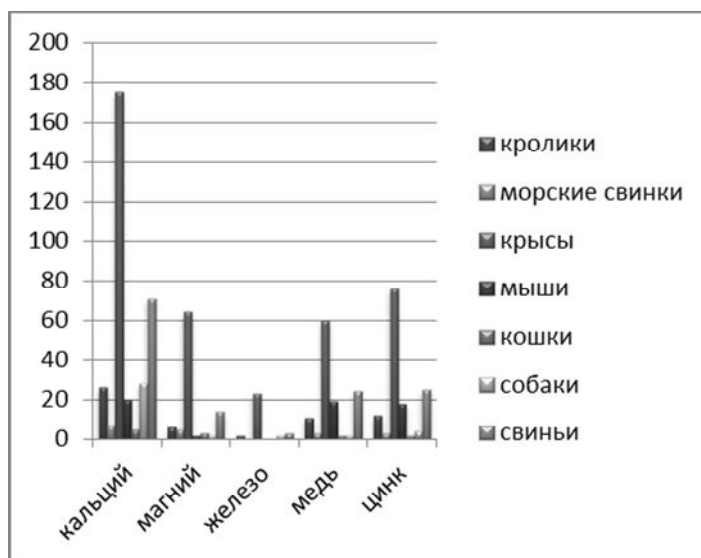
1



2



3



4

Количество публикаций об исследованиях различных микроэлементов в крови экспериментальных животных по содержанию электронных баз данных PubMed (1), Google Scholar (2), Web of Science Core Collection (3) и eLIBRARY.RU (4) за период 2007-2017 гг.

Следовательно, в настоящее время наиболее актуальным является проведение аналитического обзора публикаций, в которых интерпретируется функциональная значимость экспериментальных исследований микроэлементов в плазме крови с использованием крыс в качестве модельных животных.

Анализ данных литературы показал, что референтные значения показателей содержания различных металлов в плазме крови крыс варьируют (таблица).

Референтные значения показателей содержания кальция, магния, железа, меди и цинка в плазме крови крыс (по данным литературы)

Авторы	Кальций	Магний	Железо	Медь	Цинк
Гусева С.А. и соавторы, 2000 г. [9]	2,61±0,08 ммоль/л	0,75±0,03 ммоль/л			
Иванов Д.Г., 2011 г. [10]	4,54±0,27 ммоль/л	1,15±0,05 ммоль/л			
Макарова В.Г., 2013 г. [11]	2,6±0,1 ммоль/л				
Желнин Е.В., 2012 г. [12]	2,28±0,12 ммоль/л				
Воронков А.В., 2016 г. [13]	2,30±0,03 ммоль/л				
Поветкина В.Л., 2011 г. [14]		0,93±0,02 ммоль/л			
Старавойтов В.А., 2009 г. [15]		1,13±0,09			
Рогова Р.Н. и соавторы, 2015 г. [16]		1,78± 0,12			
Фастова И.А., 2012 г. [17]		0,85 ммоль/л			
Боброва С.В., 2007 г. [18]			1,90±0,01 мг/л	0,014± 0,0001 мг/л	
Ikewuchi J.C., 2012 г. [19]	2,1±0,1 ммоль/л				
Matsuzaki H. et al., 2012 г. [20]	2,34± 0.14 2,36± 0.11 ммоль / л	0,78± 0.04 ммоль / л			
Kiełczykowska M. et al., 2014 г. [21]	2,43± 0,11 (сыворотка)	1,21± 0,15 (сыворотка)			
Suzuki T. et al., 2015 г. [22]	2,4±0,03 ммоль/л	0,93±0,03 ммоль/л			24,38±1,05 ммоль/л
Tashiro M. et al., 2013 г. [23]		0,86± 0.07 ммоль/л			
Suliburska J. et al., 2013 г. [24]			26,5 ± 1.1 ммоль / л		
Guofen Gao. et al., 2015 г. [3]			5,92±0.77 мг/л		
Sreedhar B. et al., 2007 г. [25]			82,4±3.8 мкмоль/л (плазма)		20,5±3,2 мкмоль/л
Courtney J. et al., 2017 г. [26]			136,66±23,98 198,53 ± 9,48	67,44±2,53 мкг/г сыворотки	От148,64±12,06 до 76,12±2,04

			мкг/г		мг/г
Izzet T. et al., 2005 г. [27]				164,5±41,4 мг/мл	145,3±16,5 мг/мл

Они отличаются у разных линий животных, зависят от условий эксперимента, места и способа забора крови, методики и оборудования для исследования крови, хода выполнения анализа, единиц измерения и т.д. [2].

Например, концентрация магния в плазме при заборе крови в подключичной вене крысы составила $0,917 \pm 0,011$ ммоль/л, а в воротной вене - $0,884 \pm 0,006$ ммоль/л [28].

Концентрация меди в плазме крови крыс-самцов составила 120 ± 10 мг/100мл, а самок - 174 ± 33 мг/100 мл [29].

Также из таблицы видно, что для некоторых микроэлементов эти значения у большинства исследователей сопоставимы с показателями нормы у человека. Поэтому исследования ионного состава крови в условиях экспериментального моделирования имеют важное значение для выработки рекомендаций по планированию клинических исследований.

Функциональная значимость исследования содержания магния в плазме крови крыс

Концентрация магния в плазме крови может служить маркером ряда патологических состояний. Магний участвует во всех видах обмена, транспорте других микроэлементов, является активатором многих ферментных систем [15]. С его участием происходит активация натрий-калиевого насоса, передача нервного импульса, реализуется иммунный ответ, регулируется деятельность сердечно-сосудистой системы [23; 30].

Например, выявлено, что низкая концентрация магния в плазме крови лабораторных животных индуцирует острое воспаление. Также описано уменьшение Mg в сильно воспаленных тканях, что в свою очередь вызвано активацией оси IL-33 / ST2 [30]. Это говорит о том, что уменьшение концентрации Mg в воспалительном участке вторично к самому воспалению и может способствовать обострению воспалительного ответа. Авторы ряда работ отмечают, что недостаток магния запускает каскад провоспалительных реакций, приводит к эндотелиальной дисфункции, усиливает агрегацию тромбоцитов [31].

В экспериментах на животных установлено, что существует обратная корреляция между сывороточным уровнем магния и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспериментально доказано, что гипертоническая болезнь проявляется снижением внутриклеточных концентраций магния [32].

Исследования, проведенные на крысах при моделировании экспериментального калового перитонита, показали, что уже через 3 часа от начала перитонита происходит

снижение уровня магния в эритроцитах, сопровождающееся падением ОРЭ и увеличением содержания магния в плазме. Полученные данные свидетельствуют о том, что при перитоните в результате изменения проницаемости клеточных мембран происходит снижение уровня магния в эритроцитах, которое в свою очередь сопровождается уменьшением осмотической стойкости эритроцитов и увеличением содержания магния в плазме крови [17].

Доказано снижение концентрации магния в условиях стресса [14]. Работами Л.Н. Роговой [16] установлено, что при острой стрессовой язве в тканях зоны изъязвления идет накопление магния, а при ацетатной язве, имеющей тенденцию к хронизации, содержание магния снижается. Накопление магния, равно как и снижение его концентрации в изъязвленных тканях желудка, может быть фактором его перераспределения между поврежденными тканями и депо. Дефицит магния влияет на нарушение механизмов локальной резистентности, в частности на энергообразование и репаративные процессы в язве. Маркером выраженного дефицита магния является снижение его концентрации в плазме крови [28].

В наших предыдущих работах выявлены фазовые колебания [33] микроэлементов в плазме крови крыс с ацетатной моделью ульцерогенеза. Установлено, что концентрация ионов магния уменьшалась с четвертых (на 25%, $p < 0,05$) по седьмые сутки эксперимента (на 38,2% ($p < 0,05$)) в сравнении со значениями контрольной группы. Снижение концентрации ионов магния совпадало со временем заживления язвенных дефектов слизистой желудка, что может быть обусловлено накоплением магния активно делящимися клетками, участвующими в репарации поврежденных тканей желудка [28].

Практическое использование результатов приведенных исследований с использованием крыс в качестве биологических тест-систем представляется актуальным прежде всего в связи с тем, что, по данным многих авторов, количественные характеристики концентрации магния в плазме крови крыс и человека существенно не отличаются (таблица). В соответствии с рекомендациями ВОЗ нормальные концентрации магния в сыворотке крови взрослого человека должны составлять 0,75-1,26 ммоль/л. Кроме того, физиологические процессы обмена магния у крыс сходны с таковыми у человека [2].

Функциональная значимость исследования содержания кальция в плазме крови крыс

Из данных, приведенных в таблице, следует, что концентрация ионов кальция в крови крыс в норме также сопоставима с таковыми у человека (от 2,0 до 2,75 ммоль/л). Это определяет актуальность изучения баланса кальция при моделировании различной патологии у крыс. Наиболее интересными, на наш взгляд, являются исследования магний-кальциевой

системы, в которой, как правило, наблюдается обратно пропорциональная зависимость между концентрациями ионов. Это связано с тем, что уменьшение внутриклеточного магния активирует приток кальция через кальциевые каналы [32]. При экспериментальном моделировании хронического семисуточного стресса у крыс происходило повышение концентрации кальция в крови и снижение уровня магния, а введение транквилизаторов (феназепам) устраняло электролитные нарушения [10].

Дисбаланс в магний-кальциевой системе может привести к нарушению работы желудочно-кишечного тракта. Показано, что у крыс площадь язвы коррелирует с механизмами перераспределения кальция, возможна его мобилизация из депо в активную фазу язвенного повреждения и снижение его содержания в фазы рубцевания и эпителизации [20]. Отмечено снижение концентрации ионов кальция в плазме крови к 7-м суткам исследования эффектов сульфата магния у крыс [13].

Нами показано, что концентрация кальция при экспериментальном ульцерогенезе возрастала на 24,7% на третьи сутки, к четвертым снижалась на 29,1% ($p < 0,05$), а к шестым суткам восстанавливалась до значений контрольной группы [33].

Рассматривая полученные данные с точки зрения системной регуляции и ее нарушений, важно обратить внимание на изменение кальций-магниевых соотношений. Концентрация ионов кальция по сравнению с концентрацией ионов магния в сыворотке крови на третьи сутки эксперимента была выше в 2,5 раза, на шестые – в 2,96 раза, а на седьмые – в 2,59 раза. В то же время на четвертые сутки эксперимента кальций-магниевое соотношение составило 1,71, что свидетельствует о снижении относительной концентрации кальция во время перехода к активной репарации поврежденной слизистой желудка [33].

Функциональная значимость исследования содержания железа в плазме и сыворотке крови крыс

Железо является одним из незаменимых элементов в организме человека, участвующим в более 100 ферментных реакциях [34]. Оно принимает участие в энергетическом обмене, реакциях внутриклеточного метаболизма, синтезе ДНК, кроветворении, окислительно-восстановительных реакциях [35]. Железо - многофункциональный микроэлемент, который функционирует как кофактор в процессе транспортировки кислорода гемоглобином и во время синтеза ДНК [35]. Поэтому как дефицит, так и избыток железа могут лежать в основе патогенеза многих заболеваний. В частности, колебания его концентрации в плазме крови могут оказывать существенное влияние на течение инфаркта миокарда, а именно на функционирование про- и антиоксидантных систем [36]. Результаты исследования, целью которого являлись особенности распределения железа в плазме крови и миокарде у крыс в динамике

экспериментального метаболического инфаркта миокарда, показали высокий уровень железа в плазме крови крыс. Аналогичные результаты получены в работе, где экспериментально установлено, что повышенный уровень железа в крови является риском развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Выявлено также наличие прямой связи между высоким уровнем сывороточного железа и риском фатального исхода инфаркта миокарда [36].

Экспериментально изучено патогенетическое влияние нарушений обмена железа в расстройствах микроциркуляции и развитии эндотоксемии при критических состояниях, обусловленных абдоминальным сепсисом и костной травмой [34; 35].

В экспериментах на крысах также установлено, что применение наночастиц железа в определенных дозах не вызывает развития выраженного оксидативного стресса в организме животных. Введение наночастиц крысам с ростом саркомы 45 не приводит к дальнейшему повышению интенсивности ПОЛ, характерному для опухолевого роста, а регрессия опухоли под действием наночастиц сопровождается выраженным снижением оксидативных процессов в эритроцитах. Это может играть важную роль в реализации их противоопухолевого эффекта [34].

Исключительно важную роль имеют особенности гомеостаза железа во время беременности и лактации [3].

Показано, что метаболические нарушения, связанные с дисбалансом цинка, меди, и кальция в организме, приводят к увеличению уровня железа в сыворотке крови [24]. Экспериментальные исследования на крысах в условиях железodefицитной и цинкдефицитной диеты показали, что одновременное добавление в пищу железа и цинка не только устраняет их дефицит, но и уменьшает кишечный окислительный стресс, связанный с добавлением железа [37].

Недавние исследования показали, что присутствие или отсутствие многочисленных ионов металлов, встречающихся в просвете желудка или в тканях, включая железо, медь и цинк, может изменить экспрессию генов в *H. Pylori*, а, следовательно, повлиять на исход заболевания [24].

Функциональная значимость исследования содержания меди в плазме крови крыс

Медь также является одним из важнейших микроэлементов, который входит в состав многих ферментных систем. Она участвует в метаболизме железа, формировании соединительной ткани, катализирует окислительно-восстановительные реакции, способствует нормальному функционированию нервной системы [38]. Важное значение имеет баланс этого элемента в организме. При избыточном поступлении меди она оказывает

токсическое действие, так как относится к группе тяжелых металлов, при недостатке этого элемента также возникает неблагоприятная клиническая картина: снижение иммунитета, сосудистая патология, гипохромная анемия [39]. Известно токсическое действие меди на различных этапах онтогенеза. Исследованием группы авторов [39; 40] установлено возможное негативное влияние избытка меди, получаемого новорожденными крысами при вскармливании их молочными смесями.

Известны работы, в которых выявлены изменения концентрации ионов меди в плазме крови лабораторных крыс линии Wistar при избыточном ее поступлении во время гестации. При избытке меди изменялся биохимический состав крови, понижался уровень триглицеридов и холестерина, повышался уровень амилазы, что указывает на повреждение тканей поджелудочной железы. Максимальные концентрации меди приводили к спонтанному аборту [41].

Доказано, что избыточное поступление меди и накопление ее в клеточных органеллах нарушает их функцию. Влияние же малых доз, которые несколько превышают физиологическую норму, не изучено [41].

В работе отечественных авторов [18] показаны изменения баланса меди в крови лабораторных крыс при вибрационных воздействиях. В опытных установках выявлено снижение концентрации меди в плазме крови крыс с 30-х суток эксперимента при воздействии вибрации, что может быть связано с нарушениями в системе микросомального окисления печени [18]. Эти результаты могут иметь практическое значение для решения актуальных проблемы профпатологии.

Функциональная значимость исследования содержания цинка в плазме крови крыс

Многочисленными исследованиями установлена важная роль цинка в функционировании организма. Он участвует в протекании более 300 ферментативных реакций и множестве биохимических процессов в организме [42]. Известно более 90 металлоферментов, для функционирования которых необходимо присутствие цинка [43]. Данные ферменты осуществляют репаративные процессы, участвуют в клеточном синтезе. Показано, что защитную клеточную функцию цинк выполняет благодаря конкурирующей способности с тяжелыми металлами [44]. В рандомизированных исследованиях на лабораторных крысах установлено, что оксид цинка увеличивает репаративные процессы в тканях и ускоряет заживление хирургических ран [45]. Взаимодействуя с компонентами клеточных мембран, цинк поддерживает их стабильность, ограничивает освобождение гистамина из тучных клеток, серотонина из тромбоцитов [46].

Поскольку цинк опосредует эффекты многих гормонов или обнаруживается в

структуре многочисленных гормональных рецепторов, дефицит цинка приводит к различным нарушениям гормонального баланса [44; 45].

Несмотря на множество исследований, вопрос о биологических маркерах статуса цинка остается актуальным [37]. В большинстве случаев цинк определяют в плазме крови и моче. Концентрация в плазме крови переменна (таблица), однако именно содержание в плазме является одним из надежных биомаркеров цинка [26], а его снижение свидетельствует о дефиците данного микроэлемента.

В экспериментах на крысах при воздействии вибрации было обнаружено повышение содержания цинка в плазме крови в остром периоде. Показано, что цинк действует индуктором в клетках белков-металлотионеинов и белков-иммунофилинов класса hsp70 (heat stress protein), которые, в свою очередь, являются частью механизма клеточной защиты от стрессорных повреждений [46].

Имеются предположения об участии цинка в поддержании целостности слизистой оболочки желудка [47]. Его гастропротективное действие связывают с Zn^{2+} опосредованным увеличением микроциркуляции желудка и антисекреторной активностью, усилением пролиферации и дифференцировки клеток во время заживления язвы, и в конечном итоге трофическим действием на изъязвленную слизистую желудка [47]. Цинкдефицитная диета в экспериментах на животных, напротив, способствует развитию язвенных поражений слизистых оболочек желудка, увеличивает степень выраженности экспериментальных повреждений желудка [44]. Другими авторами доказано, что введение терапевтических доз цинка улучшает динамику течения язвенного повреждения [46]. Соединения, содержащие цинк, например полипрезинцин, разработанный в Японии, используются для лечения язвенной болезни [47].

Нашими исследованиями на экспериментальной модели ulcerogenesis установлено повышение концентрации цинка в сыворотке крови в острую фазу развития язвенного повреждения на 35,5% ($p < 0,05$) по сравнению со значениями контрольной группы. Затем содержание цинка снижалось относительно контроля на 16,3% (четвертые сутки эксперимента), к шестым суткам это снижение становилось значимым и составило 62,7% ($p < 0,05$), а к седьмым - 75,7% ($p < 0,05$) [33].

Заключение

Таким образом, проведенный анализ публикаций, связанных с интерпретацией результатов исследований ионного состава плазмы крови, подтвердил актуальность данной проблемы для экспериментальных работ. В большинстве из них в качестве биологических тест-систем используются лабораторные крысы. Экспериментальное моделирование на крысах представляется перспективным, так как содержание ряда микроэлементов в плазме

крови этих животных и особенности их обмена сопоставимы с таковыми у человека. Значительный интерес вызывает диагностическая значимость нарушений баланса цинка, меди, железа, магния как кофакторов и активаторов множества ферментных систем организма. Изменение магний-кальциевых соотношений позволяет судить о нарушениях системной регуляции. Дисбаланс кальция, магния, железа, меди, цинка часто провоцируется заболеваниями желудочно-кишечного тракта в связи с нарушением их всасывания, поэтому содержание этих микроэлементов в плазме или сыворотке крови может отражать функциональное состояние пищеварительной системы. Анализ современных литературных данных и собственных исследований ионного состава плазмы крови в условиях экспериментального моделирования патологии желудочно-кишечного тракта позволяет сделать вывод об их целесообразности в связи с возможностью выработки рекомендаций по планированию клинических исследований.

Список литературы

1. Conforti A., Franco L., Milanino R., Totorizzo A. Copper metabolism during acute inflammation: studies on liver and serum copper concentrations in normal and inflamed rats // *Br. J. Pharmacol*, 1983, vol. 79 (1), pp. 45-52.
2. Новожилов А.В. Динамика реологических и гематологических показателей крови у незрело- и зрелорождающихся животных в постнатальном патогенезе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 20-54.
3. Guofen Gao, Shang-Yuan Liu, Hui-Jie Wang et al. Effects of Pregnancy and Lactation on Iron Metabolism in Rats // *BioMed Research International*, 2015, vol. 16, pp. 86-94.
4. Голубева Е.К. Возрастные особенности резистентности эритроцитарной мембраны крыс к гемолитическим факторам *in vitro* / Е.К. Голубева, С.Б. Назаров // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2011. – Т. XVIII. – № 4. – С. 93-95.
5. Ferraro S., Nasuti C., Piangerelli M. et al. Hair Microelement Profile as a Prognostic Tool in Parkinson's Disease. 2016, vol. 4, no 4, pp. 390-402.
6. Pavlyushchik O., Afonin V., Fatykhava S. et al. Macro- and Microelement Status in Animal and Human Hypertension: the Role of the ACE Gene I/D Polymorphism // *Biological Trace Element Research*, 2017, vol. 180, no 1, pp. 110–119.
7. Tunakova Y.A., Novikova S.V., Faizullin R.I., Valiev V.S. Approximation of the Dependency of Trace Elements Concentrations in Internal Media upon their Contents in Environment Objects // *BioNanoScience*, 2018, vol. 8, no 1, pp. 288–295.
8. Sipponen P., Maaros H.I. Chronic gastritis // *Scand J Gastroenterol*, 2015, vol. 50 (6),

pp. 657-667.

9. Гусева С.А., Дымнич Т.Ф., Пустовалов А.П. Регуляция дилтиаземом баланса электролитов в тканях сердца и сосудов и вязкости крови крыс при экспериментальной гипертензии у крыс // ВНМТ. – 2000. – № 1. – С. 25-28.
10. Иванов Д.Г. Метаболизм коллагена и показатели минерального обмена у крыс при эмоциональном стрессе // Вестник ВГУ. – 2011. – № 1. – С. 105-110.
11. Макарова В.Г. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. – СПб., 2013. – С. 53-58.
12. Желнин Е.В. Маркеры остеогенеза и их связь с процессами ремоделирования альвеолярной кости в эксперименте // Актуальные проблемы современной медицины: Вестник Украинской медицинской стоматологической академии. – 2012. – № 4. – С. 126–130.
13. Воронков А.В. Изучение влияния различных доз сульфата магния на содержание // *Pharmacy & Pharmacology*. – 2016. – № 2 (15). – С. 23-25.
14. Поветкина В.Н. Уровень магния в биологических жидкостях на фоне применения магнийсодержащей композиции у стресснеустойчивых крыс с экспериментальной язвой желудка / В.Н. Поветкина, Л.Н. Рогова // Человек и лекарство: мат. XVIII Российского национального конгресса. – 2011. – № 1. – С. 470-471.
15. Старавойтов В.А. Патогенетическое обоснование применения магнийсодержащей лекарственной композиции при лечении экспериментальной язвы желудка // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, № 2. – С. 202.
16. Влияние магнийсодержащей композиции на интенсивность пероксидации, магниевый баланс и показатели воспалительной клеточной инфильтрации у крыс с экспериментальным хроническим воспалением эндометрия / Л.Н. Рогова, К.Ю. Тихаева, Н.В. Григорьева и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2 (54). – С. 127–130.
17. Фастова И.А. Осмотическая резистентность эритроцитов, уровень магния в эритроцитах и плазме крови, при экспериментальном перитоните у крыс // Здоровье и образование в XXI веке: журнал научных статей. – 2012. – № 14 (1). – С. 246-247.
18. Боброва С.В. Динамика содержания меди и цинка в плазме крови и лимфе у крыс при вибрационных воздействиях, в ранний и поздний восстановительный периоды // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – № 4. – С. 24-26.
19. Ikewuchi J.C. Alteration of plasma biochemical, haematological and ocular oxidative indices of alloxan induced diabetic rats by aqueous extract of *Tridax procumbens* Linn (Asteraceae) // *Excli J.*, 2012, vol. 18, no 11, pp. 291-308.
20. Matsuzaki H., Kajita Y., Miwa M. Effects of a high-calcium diet on serum insulin-like

growth factor-1 levels in magnesium-deficient rats // *Magnesium Research*, 2012, vol. 25 (3), pp. 126-130.

21. Kiełczykowska M., Kocot J., Kurzepa J. et al. Could selenium administration alleviate the disturbances of blood parameters caused by lithium administration in rats? // *Biological Trace Element Research*, 2014, vol. 158 (3), pp. 359-64.

22. Suzuki T., Kajita Y., Katsumata S. et al. Zinc Deficiency Increases Serum Concentrations of Parathyroid Hormone through a Decrease in Serum Calcium and Induces Bone Fragility in Rats // *J. Nutr. Sci. Vitaminol*, 2015, vol. 61 (5), pp. 382-90.

23. Tashiro M., Inoue H., Konishi M. Magnesium homeostasis in cardiac myocytes of Mg-deficient rats // *PLoS One*, 2013, vol. 8 (9), pp. 73-71.

24. Suliburska J., Bogdański P., Szulińska M. Iron excess disturbs metabolic status and relative gonad mass in rats on high fat, fructose, and salt diets // *Biol. Trace Elem. Res.*, 2013, vol. 151 (2), pp. 263-268.

25. Sreedhar B., Madhavan N.K. Concurrent repletion of iron and zinc reduces intestinal oxidative damage in iron- and zinc-deficient rats // *World J. Gastroenterol*, 2007, vol. 21, no. 13 (43), pp. 5707–5717.

26. Courtney J., Carolina H., Michael A. et al. The effect of high dose oral manganese exposure on copper, iron and zinc levels in rats // *Biometals*. Author manuscript; available in PMC, 2017, vol. 17, pp. 547-555.

27. Izzet T., Osman K., Ethem U. et al. Oxidative stress in portal hypertension-induced rats with particular emphasis on nitric oxide and trace metals // *World J. Gastroenterol*, 2005 vol. 21, no. 11 (23), pp. 3570-3580.

28. Шестерина Н.В. Роль желатиназы В и магния в нарушении баланса между факторами агрессии и механизмами защиты при экспериментальной ацетатной язве желудка // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. – 2016. – № 3. – С. 41-44.

29. Conforti A., Franco L., Milanino R., Totorizzo A. Copper metabolism during acute inflammation: studies on liver and serum copper concentrations in normal and inflamed rats // *Br. J. Pharmacol*, 1983, vol. 79 (1), pp. 45-52.

30. Sara Castiglioni, Alessandra Cazzaniga, Laura Locatelli, Jeanette AM Maier. Burning magnesium, a sparkle in acute inflammation: gleams from experimental models // *Magnesium Research*, 2017, vol. 30 (1), pp. 8-15.

31. Barbagallo M., Dominguez. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance // *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2007, vol. 458, no. 1, pp. 40–47.

32. Hatzistavri L.S., Sarafidis P.A., Georgianos P.I. Oral magnesium supplementation reduces

ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension // American Journal of Hypertension, 2009, vol. 22, no. 10, pp. 1070–1075.

33. Привалова И.Л., Камал Э.Т., Озерова И.Ю. Изменения баланса цинка, магния и кальция в сыворотке крови крыс с ацетатной моделью ульцерогенеза // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27005> (дата обращения: 20.07.2018).

34. Горошинская И.А., Качесова П.С. Влияние наночастиц железа на состояние свободнорадикальных процессов в крови крыс с фибросаркомой при различном противоопухолевом эффекте // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 7-1. – С. 9-13.

35. Beard J.L., Dawson H., Pinero D.J. Iron metabolism: a comprehensive review // Nutrition Reviews, 1996, vol. 54, pp. 295–317.

36. Хидирова Л.Д., Вохминцева Л.В. Содержание железа и параметры антиоксидантной активности крови у крыс при экспериментальном инфаркте миокарда // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 103-105.

37. Лаврова А.Е. Дефицит цинка в патогенезе хронического гастродуоденита у детей дошкольного возраста; обоснование методов коррекции / А.Е. Лаврова, Л.А. Щеплягина // Рос. педиатр. журн. – 2004. – № 4. – С. 44-46.

38. Moos T., Morgan E.H. The metabolic of neuronal iron and its pathogenic role in neurological diseases // Annals of the New York Academy of Sciences, 2004, vol. 1012, no. 1, pp. 14-26.

39. Lutsenko S., LeShane E.S., Shinde U. Biochemical basis of regulation of human copper-transporting ATPases // Archives of Biochemistry and Biophysics, 2007, vol. 463, no. 1, pp. 134-148.

40. Сизова Е.А., Мирошников С.А., Лебедев С.В. Влияние многократного введения наночастиц меди на элементный состав печени крыс // Вестник ОГУ. – 2012. – № 6 (143). – С. 188–190.

41. Слободсков А.А. Влияние внутримышечного введения наноразмерных частиц меди на биохимические показатели крови самок крыс при гестации // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=12071> (дата обращения: 20.07.2018).

42. Marija K., James C.R. The Linoleic Acid: Dihomo- γ -Linolenic Acid Ratio (LA:DGLA)—An Emerging Biomarker of Zn Status // Nutrients, 2017, vol. 9, pp. 825-830.

43. Шувалова Н.А. Баланс меди и цинка при экспериментальном токсическом гепатите и его фармакотерапии // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2004. – № 3-4. – С. 34-37.

44. Lansdown A.B., Path R.F., Mirastschijski U. et al. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects // *Wound Repair and Regeneration*, 2007, vol. 15, pp. 2-16.
45. Maret W. Zinc biochemistry: from a single zinc enzyme to a key element of life // *Advances in Nutrition*, vol. 2013, no. 4 (1), pp. 82–91.
46. Подобед В.М. Цинк Карнозин: новая формула гастропротекции и восполнения дефицита цинка // *Медицинские новости*. – 2015. – № 2. – С. 17–20.
47. Opoka W. Importance of luminal and mucosal zinc in the mechanism of experimental gastric ulcer healing // *Journal of physiology and pharmacology*, 2010, vol. 6, no 1, pp. 581–589.