

Обзор литературы

Е.Г. Кузнецова, Р.Р. Шилиев, О.Ю. Фадеева

Ивановская государственная медицинская академия

Биологическая роль эссенциальных макро- и микроэлементов и нарушения их гомеостаза при пиелонефрите у детей

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ СОСТАВЛЯЮТ ОДНУ ИЗ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСНОВ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ. В ОБЗОРЕ ПРЕДСТАВЛЕНА ИНФОРМАЦИЯ О БИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ И НАРУШЕНИЯХ ГОМЕОСТАЗА НАИБОЛЕЕ ИЗУЧЕННЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ (ЦИНК, МАГНИЙ, МЕДЬ, ЖЕЛЕЗО) ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ, ПОЧКИ, ПИЕЛОНЕФРИТ, ЦИНК, МАГНИЙ, МЕДЬ, ЖЕЛЕЗО, ДЕТИ.

Контактная информация:

Шилиев Рудольф Ростиславович,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой детских болезней
педиатрического факультета Ивановской
государственной медицинской академии
Адрес: 153000, Иваново,
пр. Ф. Энгельса, д. 8,
тел. (0932) 30-17-66
Статья поступила 16.11.2007 г.,
принята к печати 10.03.2007 г.

В настоящее время в биологии и медицине активно развивается учение о микроэлементах. Не вызывает сомнения значительная роль макро- и микроэлементов в многообразных функциях всего организма и каждой клетки в отдельности. Согласно современным представлениям, каждой патологии у детей свойственны определённые отклонения в элементном состоянии. При этом дисбаланс элементного гомеостаза не просто сопровождает, а провоцирует развитие различных заболеваний (в зависимости от отягощённости генетической информации, преморбидного фона), потенцирует течение, переводит эти заболевания в хроническую форму. Кроме того, деформированный минеральный обмен также изменяет и фармакокинетический, фармакодинамический ответ на лекарственное воздействие [1, 2]. Анализ результатов отечественных и зарубежных исследований неопровержимо свидетельствует о том, что нарушения обмена макро- и микроэлементов составляют одну из патогенетических основ формирования почечной патологии у детей. Пиелонефрит у детей остается серьезной медико-социальной проблемой. Хронический пиелонефрит не только доминирует в структуре патологии почек, но и имеет тенденцию к увеличению частоты. Хронический воспалительный процесс приводит к необратимым повреждениям почечной паренхимы с замещением поражённых областей соединительной тканью и развитием хронической почечной недостаточности [3, 4]. При пиелонефрите у детей наиболее изучены нарушения гомеостаза таких эссенциальных элементов, как цинк, магний, медь, железо.

Значение цинка для организма человека активно обсуждается в течение последних лет. Это связано с его участием в обмене белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот. Несмотря на малую концентрацию в крови, стабильные связи цинка с макромолекулами и координационная лабильность делают его доступным для всех тканей организма для удовлетворения потребности в этом микроэлементе белков и ферментов. Цинк входит в состав более 300 металлоферментов; является частью генетического аппарата клетки, представляя до 100 цинксодержащих нуклеопротеидов и незаменим на многих ключевых этапах экспрессии генов. Участие цинка в процессах регенерации определяет его высокую концентрацию в быстро делящихся клетках (лимфоциты, энтероциты и др.). Цинк принимает активное участие в стабилизации клеточных мембран и

53

Ye.G. Kuznetsova, R.R. Shiliyev, O.Yu. Fadeyeva

Ivanovo State Medical Academy

Biological role of the essential major and microelements, disorders of their homeostasis during pyelonephritis among children

THE DISORDERS OF THE MAJOR AND MICROELEMENTS EXCHANGE CONSTITUTE ONE OF THE PATHOGENIC BASES FOR FORMATION OF THE NEPHRITIC PATHOLOGY AMONG CHILDREN. THE REVIEW DEALS WITH THE INFORMATION ON THE BIOLOGICAL ROLE AND DISORDERS OF HOMEOSTASIS OF THE MOST WELL-STUDIED ESSENTIAL MAJOR AND MICROELEMENTS (ZINC, MAGNESIUM, COPPER, IRON) DURING PYELONEPHRITIS AMONG CHILDREN.
KEY WORDS: MAJOR AND MICROELEMENTS, KIDNEYS, PYELONEPHRITIS, ZINC, MAGNESIUM, COPPER, IRON, CHILDREN.

является мощным фактором антиоксидантной защиты. Наиболее значимый фермент антиоксидантной системы — супероксиддисмутаза, преобразующий супероксидный радикал в перекись водорода, — является цинксодержащим. Цинк задерживает апоптоз (программируемую гибель) периферических клеток. Есть данные об участии цинка в энергетическом обмене. Особую роль играет цинк в обеспечении полноценной защиты организма от различных воздействий и чужеродных факторов. От обеспеченности организма цинком зависит становление иммунитета, при его дефиците имеет место атрофия тимико-лимфатической системы. Известно, что цинк является компонентом металлоферментов, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот в пролиферирующих клетках тимуса, он необходим для образования биологически активной конформации гормона тимулина и является поликлональным Т-клеточным активатором. Цинк необходим для синтеза ряда медиаторов воспаления, например, С-реактивного белка [1, 5–16]. Кроме того, цинк является компонентом ферментных активаторов секреции и реабсорбции веществ в почечных канальцах [12]. Известно, что цинк выступает ингибитором мембранотоксического действия солей тяжёлых металлов [4, 16–18]. Цинк в организме находится в основном внутриклеточно. Всасывание цинка происходит в верхнем отделе тонкого кишечника и зависит от наличия специального носителя — металлотионеина, от состава пищи, а также от состояния слизистой оболочки тонкой кишки. Выделение цинка из организма происходит главным образом с фекалиями (90%), остальное — с мочой и потом (от 2 до 10%). Экскреция цинка с мочой в норме составляет около 0,1–0,7 мг в сутки. Содержание цинка в моче не зависит от количества поступающего с пищей цинка или введенного внутривенно, исключая чрезвычайно высокие дозы. Цинк поступает в мочу в основном из ультрафильтрата плазмы крови. В дистальных почечных канальцах он обычно на 95% подвергается реабсорбции и его количество в моче хорошо коррелирует с её объёмом и содержанием в ней креатинина. При увеличении объёма мочи происходит некоторое повышение выделения цинка, связанное, по-видимому, с усилением тубулярного тока [1, 5]. Дети с хроническими воспалительными заболеваниями почек относятся к группе риска по развитию дефицита цинка в силу его повышенного расходования [5]. Кроме того, достаточное поступление цинка с пищей и хорошее его всасывание не предупреждает цинковую недостаточность при патологии почек, так как экскреция его с мочой у таких детей более высокая [12]. В работах А.А. Жаворонкова суммированы цинкдефицитные состояния и выделены три фракции цинка: комплексированная с α_2 -макроглобулином, глобулиновая и ультрафильтруемая, связанная с белками малой молекулярной массы. Увеличение последней фракции сопровождается цинкурией и является основой развития цинкдефицитных состояний при патологии почек [19]. При исследовании элементного состава волос детей с хроническим пиелонефритом было показано, что распространённость дефицита цинка у них достигает 50% [20]. Следует принимать во внимание, что наличие воспалительного процесса непосредственно является причиной увеличения потребления элементов для нужд репарации, напряжённой антиоксидантной защиты и восстановления нарушенного энергобаланса повреждённых клеток и их структур. Нарушение гомеостаза цинка при микробно-воспалительных поражениях тубулоинтерстициальной ткани почек характеризуется достоверным снижением его уровня в сыворотке крови, повышением клиренса экскретируемой фракции [21–23]. Активация свободнорадикального окисления, сопровождающаяся течением многих патологических процессов, в том числе и воспаления, нередко является одним из главных патогенетических звеньев развития клеточной альтерации [24]. В ряде исследований убедительно доказана взаимо-

связь концентрации цинка в сыворотке крови с уровнем фермента супероксиддисмутаза. Показано, что при наличии хронического воспалительного процесса в почках отмечается снижение уровня не только цинка, но и указанного фермента [25, 26].

Цинк является кофактором процессов регенерации и репарации, а также стабилизации проницаемости цитоплазматических мембран, повреждённого в результате перекисного окисления липидов. Также предполагается стабилизирующее действие цинка на цитоплазматические мембраны, препятствующее высвобождению гидролитических ферментов, таких как катепсин D и коллагеназа, контролирующих распад повреждённых тканей [1, 27]. По-видимому, в период обострения воспалительного процесса потребность в цинке повышается, происходит мобилизация его из крови, где уровень цинка, соответственно, становится низким.

Большое значение в развитии хронического пиелонефрита имеет снижение иммунитета. В ряде исследований установлена чёткая взаимосвязь дефицита цинка с иммунными нарушениями у детей. К проявлениям недостаточности цинка в организме относят вторичный иммунодефицит с гипогаммаглобулинемией, лимфаденопатией [11, 28, 29]. На фоне пиелонефрита дефицит цинка способствует формированию устойчивого снижения иммунитета. Установлены прямые корреляционные связи между уровнем цинка в сыворотке крови и содержанием Т лимфоцитов и Т хелперов у детей с пиелонефритом. Дефицит цинка при пиелонефрите способствует уменьшению популяции естественных киллеров, снижению способности нейтрофилов к внутриклеточному киллингу микроорганизмов [5, 11, 21–23, 30].

Эссенциальность цинка не является залогом его безопасности в случае потенцирования действием ряда токсичных микроэлементов. Т.П. Макаровой с соавт. установлено влияние нарушений гомеостаза цинка при пиелонефрите на функциональное состояние канальцев почек. Так, с повышенной экскрецией цинка коррелировали реабсорбция фосфатов ($r = -0,77$), степень аминоацидурии ($r = +0,39$), процессы ацидо- и аммонийогенеза ($r = -0,64$) [21–23].

Таким образом, обобщая данные литературы, можно сделать вывод о том, что одной из ведущих причин развития дефицита цинка у данной категории больных, по-видимому, является усиление процессов выделения с мочой в результате поражения тубулоинтерстициальной ткани почек и нарушения реабсорбции, а также усиленное его потребление в условиях воспалительного процесса и окислительного стресса. Кроме того, значительная роль принадлежит повышенному потреблению цинка в процессах репарации и регенерации, а также метаболическим сдвигам в организме. В свою очередь, следствием развивающейся недостаточности цинка у исследуемых пациентов может быть усиление перекисного окисления липидов и формирование своеобразного «порочного круга». Дефицит цинка может обуславливать повреждение клеток и внутриклеточных структур, в том числе и в почках и поддерживать в них воспалительные и дистрофические изменения. Магний является одним из ключевых внутриклеточных катионов, в качестве универсального регулятора биохимических и физиологических процессов участвует в энергетическом, пластическом и электролитном обмене [31, 32].

Среди катионов магний занимает 4-е место после калия, натрия и кальция по содержанию в организме и 2-е после калия — по содержанию в клетке. Чем выше метаболическая активность клетки, тем больше в ней концентрация магния. Ионы магния участвуют в выработке энергии, окислении жирных кислот, активации аминокислот и построении белков организма, в метаболизме глюкозы; являются кофактором различных ферментов, большая часть которых утилизирует АТФ. Магний выступает в роли физиологического регулятора клеточного роста, поддерживая адекватный запас пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, необходимых для синтеза ДНК и РНК. Через продуцирование

ДНК и РНК нуклеотидов он принимает участие в передаче генетической информации. Магний чрезвычайно важен для нормального функционирования нервной системы, снижает возбудимость нейронов и передачу нервных импульсов. Учитывая тесные взаимосвязи ЦНС с внутренними органами, становится понятным, что ионы магния необходимы для многосторонних процессов регуляции деятельности всего организма [31, 33–39].

Магний является природным и физиологическим антагонистом кальция. Вследствие меньшего радиуса иона и большей энергии ионизации ион магния образует более прочные связи, чем ион кальция, и поэтому является более активным катализатором ферментативных процессов. Оказывая прямое антагонистическое кальцию действие, магний конкурирует с ним на всех уровнях клетки [31, 34]. Являясь антагонистом кальция, магний играет важную роль в действии противосвертывающей системы крови. При дефиците магния выявлено укорочение времени свертывания крови, повышение агрегации тромбоцитов, активация процессов тромбообразования [34, 35].

Магний влияет на тонус сосудистой стенки, способствуя её дилатации. Низкая концентрация внеклеточного магния приводит к спазму сосудов, повышая их чувствительность к прессорным агентам [35]. Недостаток магния влияет на жирнокислотный состав липидов: при дефиците магния в крови повышено содержание триглицеридов, хиломикрон, липопротеидов очень низкой плотности и низкой плотности, при этом снижен уровень липопротеидов высокой плотности [31, 34].

Недостаток магния снижает антиоксидантную защиту организма; повышает чувствительность организма к вирусной и бактериальной инфекции. Недостаточность магния сопровождается снижением общей иммунорезистентности организма, что способствует формированию различных воспалительных заболеваний. При дефиците магния микроорганизмы более активно продуцируют β -лактамазу, определяющую устойчивость к воздействию антибиотиков пенициллинового ряда [31, 35, 37].

Магний способствует детоксикации и вытеснению токсичных металлов (бериллий, никель, свинец, алюминий) из различных компартментов организма [31, 32].

Известно, что в определённой степени магний может предупреждать образование конкрементов в почках, и снижение его концентрации в моче является фактором риска камнеобразования [40–44].

Ежедневно с пищей поступает около 300 мг магния, большая часть которого абсорбируется в тонкой кишке. Практически любая патология кишечника вызывает развитие дефицита магния за счёт снижения его абсорбции. Усвоению магния может препятствовать кальций, поскольку оба эти металла делят между собой общую систему транспорта в кишечнике [31, 33–36].

Почки являются основным регулятором поддержания постоянного содержания магния в организме. За сутки почки выделяют в первичную мочу 2–2,5 г магния, а из организма выводится всего 100 мг. Таким образом, 95% отфильтрованного магния реабсорбируется. Основными участками реабсорбции магния являются проксимальные канальцы (там реабсорбируется 40% профильтрованного магния) и толстый отдел восходящего колена петли Генле (60%). Транспорт магния в восходящем колоне петли Генле объясняется двумя механизмами: пассивным, обусловленным разницей потенциалов, образовавшейся за счёт активного транспорта хлоридов, и активным. Терминальный сегмент нефрона, по-видимому, играет незначительную роль в процессе реабсорбции магния в нормальных условиях. Реабсорбция зависит от содержания в моче солей и скорости прохождения жидкости через почечные канальцы. Любые патологические процессы в канальцах почек усиливают экскрецию магния с мочой [31, 34, 35, 37, 38, 46–49].

Для больных пиелонефритом характерна высокая распространённость дефицита магния (42%) [20]. Пиелонефрит, вероятно, является фактором риска развития недостатка магния за счёт нарушения ионорегулирующей функции почек. С.Л. Моисеева с соавт. выявили статистически достоверное снижение содержания магния в эритроцитах, увеличение содержания магния в моче и увеличение фракционной экскреции магния у девочек-подростков с хроническим пиелонефритом [50, 51]. При остром пиелонефрите отмечено достоверное повышение фракционной экскреции магния. Авторы предлагают рассматривать показатель снижения эритроцитарного магния в качестве критерия хронизации воспалительного процесса в тубуло-интерстициальной ткани почек. Ими были проанализированы кривые суточной экскреции магния с мочой у девочек-подростков с хроническим пиелонефритом и выявлены нарушения циркадного ритма экскреции данного катиона [50, 51].

Однако, по данным А.Н. Ни с соавт., у детей с пиелонефритом, сочетающимся с кристаллурией, экскреция магния с мочой достоверно снижена, повышена экскреция кальция и соотношение Ca/Mg . Ими отмечена отрицательная корреляция между показателями кальция и магния в моче ($r = -0,56$), а также отрицательная взаимосвязь между уровнями оксалурии и магния в моче ($r = -0,54$) [52].

С учётом данных литературы, в основе дефицита магния при пиелонефрите, очевидно, лежит повышенное выведение его почками вследствие нарушения реабсорбции в проксимальных канальцах. Кроме того, магний способствует растворению солей, замещая ион кальция в связи с оксалат-ионом, тем самым влияя на коллоидную стабильность мочи и поддерживая соли в растворённом состоянии, что имеет особое значение для детей с пиелонефритом, развившимся на фоне кристаллурий. Известно, что потребность в магнии возрастает на фоне стрессов и воспалительных процессов. У детей с хроническим пиелонефритом имеет место повышенная потребность в магнии, обусловленная расходом данного элемента на реализацию воспалительного процесса и поддержание функций антиоксидантной системы. Медь — один из важнейших незаменимых микроэлементов является кофактором более чем 30 различных ферментов [1, 53, 54].

Значительная часть меди плазмы крови находится в церулоплазмине. Церулоплазмин — мультифункциональный белок, обладающий активностью феррооксидазы, аминooksидазы и частично супероксиддисмутазы, участвует в гомеостазе меди и играет роль реактанта острой фазы в воспалительных процессах, защищает липидные мембраны от перекисного окисления. Значение меди для организма человека обусловлено наличием её в структуре ферментов (супероксиддисмутазы, цитохромоксидазы и др.), участием в процессах тканевого дыхания, кроветворения, утилизации железа в организме, синтезе фосфолипидов, эластина и коллагена, инактивации инсулиназы и некоторых других процессах. Медь обладает выраженным противовоспалительным свойством, смягчает проявление некоторых аутоиммунных болезней, способствует более успешному сопротивлению организма инфекциям, связывает микробные токсины, усиливает противомикробное действие ряда лекарств [1, 7, 28, 33, 54–57].

Токсические эффекты меди обусловлены тем, что металл может легко переходить из одной валентности в другую, инициируя тем самым свободно-радикальные реакции окисления, в первую очередь, перекисное окисление липидов, приводящее к образованию активных форм кислорода. Это приводит к нарушению целостности клеточных мембран, меняется их вязкость, извращается работа мембраноассоциированных белков, происходит свободнорадикальное повреждение ДНК и РНК. Запускаются процессы патологического апоптоза. При избытке меди в организме происходит ингибирование тиоловых групп, извращение

всех видов метаболизма. Развивается избыточная реакция перекисного окисления с развитием некрозов и прогрессирующим фибропластическим процессом [28, 58]. Основные процессы всасывания меди происходят в желудке и тонком кишечнике, слизистая оболочка которого содержит металлотионеин, образующий комплексные соединения с медью. Ведущую роль в метаболизме этого микроэлемента играет печень — около 80% всосавшейся меди выводится с желчью, примерно 16% стенками желудочно-кишечного тракта. С мочой выделяется около 4% меди [1, 54, 55].

Данные об обмене меди при почечной патологии противоречивы. Ряд авторов указывают на то, что в группе больных с пиелонефритом распространенность дефицита меди достигает 50% [20]. Т.П. Макарова с соавт. при обследовании детей с пиелонефритом выявили достоверное снижение уровня меди в сыворотке крови, в основе которого лежали повышенная экскреция и высокий клиренс данного элемента [22, 23, 30].

Недостаток меди в организме, вызванный в эксперименте, ведет к значительным патологическим изменениям. Выраженность этих изменений коррелирует с истощением медьсодержащих ферментных групп. При этом понижается каталитическая активность ферментов (супероксиддисмутазы, оксидазы цитохрома и др.), что, в свою очередь, способствует накоплению активных радикалов. При дефиците меди резко возрастает число хромосомных aberrаций [33].

А.И. Сафина, напротив, выявила достоверное повышение уровня меди в сыворотке крови у больных с пиелонефритом [4]. В литературе имеются данные о том, что повышение уровня меди в крови может развиваться на фоне дефицита цинка и селена, которые часто сопровождают течение хронического пиелонефрита [28].

Железо — один из важнейших микроэлементов, входящих в состав организма. Оно является обязательным и незаменимым компонентом различных белков и ферментных систем, обеспечивающих необходимый уровень системного и клеточного аэробного метаболизма, а также окислительно-восстановительного гомеостаза организма человека. Традиционно наиболее известно физиологическое значение железа, входящего в состав гемоглобина и участвующего в процессах доставки к тканям кислорода и удаления из них углекислого газа.

Физиологической ролью гемосодержащих ферментов (каталазы, пероксидазы) является защита организма от избытка перекисей, образующихся в большом количестве при воспалительных процессах. Данные литературы свидетельствуют о влиянии железа на развитие механизмов оксидантного взрыва и миелопероксидазную активность при хроническом бактериальном процессе. Гемосодержащие цитохромы участвуют в тканевом дыхании. Доказано участие железа в выработке ключевых ферментов энергетического цикла.

К негемовым железосодержащим субстратам, кроме трансферрина (осуществляет транспорт железа), ферритина, и гемосидерина (тканевое депонирование железа), относятся ксантиноксидаза, участвующую в образовании мочевой кислоты, и ряд дегидрогеназ, осуществляющих катализ окислительно-восстановительных реакций.

Железо участвует в процессах иммунобиологической реактивности, в частности, в синтезе ключевых ферментов в

нейтрофилах. Дефицит данного элемента в сыворотке крови определяет нарушение иммунного ответа в виде снижения количественного содержания и функций Т-клеток. Железо потребляется в цикле клеточного размножения лимфоцитов, необходимо для экспрессии поверхностных маркеров Т-лимфоцитов. Нормальное содержание железа в организме необходимо для полноценного фагоцитоза, высокой активности естественных киллеров и бактерицидной способности сыворотки, а также достаточного синтеза пропердина, комплемента, лизоцима, интерферона, секреторного IgA [28, 33, 59, 60].

Н.Д. Одинаева с соавт. зафиксировали дефицит железа в волосах у 25% детей с пиелонефритом [20]. Исследованиями А.И. Сафиной показано, что дефицит железа у детей увеличивается при рецидивировании хронического пиелонефрита и не восстанавливается даже в период ремиссии заболевания. В то же время у больных с острым пиелонефритом отмечаются более низкие показатели уровня железа в сыворотке крови по сравнению с таковыми у пациентов с хроническим пиелонефритом, что, вероятно, объясняется более высокой активностью воспалительного процесса при остром пиелонефрите [4]. По данным Т.П. Макаровой, дефицит железа влияет на показатели клеточного иммунитета у детей с хроническим пиелонефритом, в частности, выявлены корреляции между содержанием железа в сыворотке крови и содержанием Т-хелперов, а также взаимосвязь метаболической активности нейтрофилов с дефицитом железа [22, 23]. Ряд авторов указывают на возможность развития дефицита данного элемента в связи с потерей его с мочой. Так, в литературе имеются данные о статистически достоверном снижении концентрации железа в сыворотке крови и повышенной экскреции его с мочой у детей с пиелонефритом [4, 22]. Таким образом, с одной стороны, дефицит железа при хроническом пиелонефрите возникает в связи с наличием микробно-воспалительного процесса и может рассматриваться как метаболический, а с другой стороны, нарастающая тубулярная дисфункция приводит к повышенным его потерям с мочой.

У детей в связи с высочайшим и напряженным уровнем обмена веществ и его анаболической направленностью, а зачастую и в условиях транзитной незрелости различных ферментативных систем, дефицит железа ощущается наиболее остро. Снижение активности целого ряда железосодержащих энзиматических систем (цитохромы, каталазы, пероксидазы и др.) приводит к нарушению клеточного и тканевого метаболизма. Кроме того, следует также отметить, что дефицит железа способствует усиленной абсорбции ряда тяжелых металлов, в частности, свинца в желудочно-кишечном тракте [59].

Таким образом, обобщая данные литературы, можно сделать вывод о том, что на сегодняшний момент достигнуты определенные успехи в изучении влияния дисбаланса эссенциальных макро- и микроэлементов на патогенетические механизмы формирования хронического пиелонефрита у детей. Однако важным является дальнейшее исследование влияния этих нарушений. Выяснение роли макро- и микроэлементов в развитии нефропатий у детей должно способствовать не только пониманию молекулярных основ патогенеза, но и научному обоснованию диагностики, рациональной терапии и профилактики хронического пиелонефрита у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авцын А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.
2. Скальный, А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение). — М., 1999. — 80 с.
3. Гасилова Е.С. Пиелонефрит у детей: клинико-патогенетические варианты, особенности их диагностики и лечения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — 2003.
4. Сафина А.И. Клинико-патогенетическая роль бактериальных и вирусных инфекций в развитии и прогрессировании пиелонефрита у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Н. Новгород, 2005.
5. Щеплягина Л.А. Цинк в педиатрической практике: учебное пособие. — М.: Медпрактика, 2001. — 84 с.
6. Лаврова А.Е. Биологическая роль цинка в норме и при заболеваниях // Рос. педиатрический журнал. — 2000. — № 3. — С. 42–47.

7. Оберлис Д. Новый подход к проблеме дефицита микроэлементов // Микроэлементы в медицине. — 2002. — Т. 3, вып. 1. — С. 2–7.
8. Дельва Ю.В., Нейко Е.М. Микроэлементозы как этиология заболеваний почек // Урология и нефрология. — 1990. — № 1. — С. 72–75.
9. Fraker P.J. Roles for cell death in zinc deficiency // J. Nutr. — 2005. — V. 135, № 3. — P. 359–362.
10. Agett P.J. Iron, copper and zinc absorption and turnover the use of stable isotopes // Eur. J. Pediatr. — 1997. — V. 156, № 1. — P. 29–34.
11. Ripa S., Ripa R. Zinc and immune function // Minerva Med. — 1995. — V. 2. — P. 315–318.
12. Шейбак М.П., Шейбак Л.Н. Недостаточность цинка у детей // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2000. — № 1. — С. 48–51.
13. Alscher D.M., Braun N., Biegger D. et al. Induction of metallothionein in proximal tubular cells by zinc and its potential as an endogenous antioxidant // Kidney Blood Press. Res. — 2005. — V. 28. — № 3. — P. 127–133.
14. Wei Q., Wang J., Wang M.H. et al. Inhibition of apoptosis by Zn²⁺ in renal tubular cells following ATP depletion // Am. J. Physiol. Renal Physiol. — 2004. — V. 287, № 3. — P. 492–500.
15. Vallee B.L., Falchuk K.H. The Biochemical Basis of Zinc Physiology // Physiol. Reviews. — 1993. — V. 73, № 1. — P. 79–118.
16. Jacquillet G., Barbier O., Coughon M. et al. Zinc protects renal function during cadmium intoxication in the rat // Am. J. Physiol. Renal Physiol. — 2006. — V. 290, № 1. — P. 127–137.
17. Barbier O., Dauby A., Jacquillet G. et al. Zinc and cadmium interactions in a renal cell line derived from rabbit proximal tubule // Nephron Physiol. — 2005. — V. 99, № 3. — P. 74–84.
18. Alonso M.L., Benedito J.L., Miranda M. Interactions between toxic and essential trace metals in cattle from a region with low levels of pollution // Arch. Environ. Contam. Toxicol. — 2002. — V. 42, № 2. — P. 165–172.
19. Жаворонков А.А. // Архив патологии. — 1983. — № 9. — С. 77–80.
20. Одинаева Н.Д., Яцык Г.В., Скальный А.В. Нарушения минерального обмена у детей // Росс. педиатр. журн. — 2001. — № 4. — С. 6–10.
21. Макарова Т.П. Изменение гомеостаза цинка при заболеваниях почек у детей // Казанский мед. журн. — 2001. — № 4. — С. 278–281.
22. Макарова Т.П. Роль нарушений обмена микроэлементов на этапах развития нефропатий у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Н. Новгород, 2001.
23. Макарова Т.П., Мальцев С.В., Агафонова Е.В., Валиев В.С. Роль микроэлементов в развитии пиелонефрита у детей // Росс. педиатр. журн. — 2002. — № 2. — С. 24–28.
24. Голованов С.А., Яненко Э.К., Ходырева Л.А. и др. Диагностическое значение показателей ферментурии, перекисного окисления липидов и экскреции среднемолекулярных токсинов при хроническом пиелонефрите // Урология. — 2001. — № 6. — С. 3–6.
25. Podracka L., Sasinka M., Racz O. et al. Relation between metabolism of trace elements and the antioxidant defense system in chronic nephropathies // Cas. Lek. Cesk. — 1999. — V. 138, № 11. — P. 337–339.
26. Ongajooth L., Ongajyooth S., Likidilid A. et al. Role of lipid peroxidation, trace elements and anti-oxidant enzymes in chronic renal disease patients // J. Med. Assoc. Thai. — 1996. — V. 79, № 12. — P. 791–800.
27. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. и др. Иммунофармакология микроэлементов. — М.: КМК, 2000. — 537 с.
28. Громова О.А. Витамины и минералы в прекопции, у беременных и кормящих матерей: методическое пособие для врачей. — М., 2005. — 60 с.
29. Федосеенко М.В., Шилев Р.Р., Громова О.А. и др. Биологическая роль магния, кальция и цинка в регуляции функций и развитии заболеваний пищеварительной системы у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 6. — С. 67–72.
30. Макарова Т.П., Мальцев С.В., Валиев В.С. и др. Роль нарушений микроэlementного гомеостаза в развитии тубулоинтерстициального нефрита у детей // Педиатрия. — 2001. — № 6. — С. 23–26.
31. Громова О.А. Дефицит магния в организме ребёнка с позиции практикующего врача // Рос. педиатр. журн. — 2002. — № 5. — С. 48–52.
32. Громова О.А., Андреев А.В., Скальный А.В., Быков А.Т. Влияние Магне-В6 на цереброваскулярную реактивность у детей с синдромом дефицита внимания в зависимости от содержания магния в организме // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — Т. 9, вып. 5. — С. 31–33.
33. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии / Под ред. В.А. Тутельяна. — М.: Палей-М, 2001. — 560 с.
34. Святлов И.С., Шилов А.М. Магний — природный антагонист кальция // Клиническая медицина. — 1996. — № 3. — С. 54–56.
35. Титов В.Н. Диагностическое значение определения магния сыворотки крови // Клиническая лабораторная диагностика. — 1995. — № 2. — С. 3–7.
36. Шейбак М.П. Дефицит магния и его значение в патологии детского возраста // Росс. вестн. перинатол. и педиатр. — 2003. — № 1. — С. 45–48.
37. Iannello S., Belfiore F. Hypomagnesemia. A review of pathophysiological, clinical and therapeutical aspects // Panminerva Med. — 2001. — V. 43, № 3. — P. 177–209.
38. Martini L.A., Wood R.J. Assessing Magnesium Status // Nutr. Clin. Care. — 2001. — V. 4, № 6. — P. 332–337.
39. Школьников М.А., Чупрова С.Н., Калинин Л.А. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов: Пособие для врачей. — М.: ИД Медпрактика-М. — 2004. — 28 с.
40. Прахин Е.И., Реушев М.Ю., Бороздун С.В., Эверт Л.С. Оксалатно-кальциевый нефролитиаз в детском возрасте // Педиатрия. — 2004. — № 2. — С. 67–70.
41. Длин В.В., Османов И.М., Юрьева Э.А., Новиков П.В. Дистрофическая нефропатия, мочекаменная болезнь и нефрокальциноз у детей. — М.: Оверлей, 2005. — 232 с.
42. Jaipakdee S., Prasongwatana V., Premgamone A. et al. The effects of potassium and magnesium supplementations on urinary risk factors of renal stone patients // J. Med. Assoc. Thai. — 2004. — V. 87, № 3. — P. 255–263.
43. Allie S., Rodgers A. Effects of calcium carbonate, magnesium oxide and sodium citrate bicarbonate health supplements on the urinary risk factors for kidney stone formation // Clin. Chem. Lab. Med. — 2003. — V. 41, № 1. — P. 39–45.
44. De Swart P.M. The interrelationship of calcium and magnesium absorption in idiopathic hypercalciuria and renal calcium stone disease // J. Urol. — 1998. — V. 159, № 56. — 1650 p.
45. Бакумов П.А., Лялюев А.М., Барканова О.Н. Коррекция дефицита магния у больных оксалурией, оксалатным нефролитиазом // Микроэлементы в медицине. — 2004. — Т. 5, вып. 4. — С. 5–6.
46. Dai L.J., Ritchie G., Kerstan B. et al. Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule // Physiol. Rev. — 2001. — V. 81, № 1. — P. 51–84.
47. Yucha C., Dungan J. Renal handling of phosphorus and magnesium // Nephrol. Nurs. J. — 2004. — V. 31, № 1. — P. 33–37.
48. Почки и гомеостаз в норме и при патологии / Под ред. С. Клара. — М.: Медицина, 1987. — 448 с.
49. Quamme G.A., de Rouffignac C. Epithelial magnesium transport and regulation by the kidney // Front. Biosci. — 2000. — № 5. — P. 694–711.
50. Моисеева С.Л., Иежица И.Н., Ледяев М.Я., Спасов А.А. Нарушение гомеостаза магния как дополнительный критерий диагностики хронического пиелонефрита у подростков // Микроэлементы в медицине. — 2004. — Т. 5, № 4. — 90 с.
51. Моисеева С.Л., Иежица И.Н., Спасов А.А., Ледяев М.Я. Обмен магния у девочек подросткового возраста с различными формами пиелонефрита // Микроэлементы в медицине. — 2004. — Т. 5, № 2. — С. 23–28.
52. Ни А.Н., Лучанинова В.Н., Попова В.В., Семешина О.В. Структура гомеостатических почечных функций при дисметаболических нефропатиях у детей // Нефрология. — 2004. — Т. 8, № 2. — С. 68–72.
53. Ноздрихина Л.Р., Нейко Е.М., Ванджур И.П. Микроэлементы и атеросклероз. — М.: Наука, 1985. — 224 с.
54. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. — М.: АЛЕВ-В, 2003. — 670 с.
55. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. — М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век», 2004. — 272 с.
56. Смоляр В.И. Гипо- и гипермикроэлементозы. — Киев: Здоровья, 1989. — 152 с.
57. Wu C. Copper deficiency impairs immune cells // Sci. News. — 1995. — V. 148, № 7. — 102 p.
58. Панченко Л.Ф., Маев И.В., Гуревич К.Г. Клиническая биохимия микроэлементов. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2004. — 368 с.
59. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Железодофицитные анемии у детей: Руководство для врачей. — Владимир: Издательство «Посад», 1998. — 63 с.
60. Shah S.V. Oxidants and iron in chronic kidney disease // Kidney Int. Suppl. — 2004. — № 91. — P. 50–55.