

Состояние минерального обмена при различных патогенетических вариантах воспаления

А.А. Турна¹, Р.Т. Тогузов², Н.А. Колышкина¹, С.Н. Пояркова¹

¹ФГУЗ Клиническая больница № 83 ФМБА России, Москва, Россия

²ГОУ ВПО РГМУ ФУВ кафедра клинической лабораторной диагностики, Москва, Россия

Тогузов Р.Т. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики факультета усовершенствования врачей ГОУ ВПО РГМУ; Турна А.А. — к.м.н., доцент, врач клинической лабораторной диагностики, ФГУЗ Клиническая больница № 83 Федерального медико-биологического агентства, главный специалист по клинической лабораторной диагностике ФМБА России; Колышкина Н.А. — врач клинической лабораторной диагностики, ФГУЗ Клиническая больница № 83 Федерального медико-биологического агентства; Пояркова С.И. — врач клинической лабораторной диагностики, ФГУЗ Клиническая больница № 83 Федерального медико-биологического агентства.

Контактная информация: ФГУЗ Клиническая больница № 83 ФМБА России, Ореховый бульвар, д. 28, Москва, Россия, 115682. E-mail: turna2605@yandex.ru (Турна Алия Абдурахмановна).

Резюме

Актуальность. К настоящему времени учеными различных специальностей накоплен значительный экспериментальный и клинический материал о содержании и роли минеральных элементов в организме человека. Однако состояние минерального обмена, механизмы действия элементов, их роль в этиологии и патогенезе воспалительных, аутоиммунных и других заболеваний изучены недостаточно. **Цель исследования** — изучение состояния минерального обмена (кальция, магния, железа, кобальта, меди, цинка) при различных патогенетических вариантах воспаления, в сыворотке крови больных с острым коронарным синдромом, внебольничной пневмонией и ревматоидным артритом.

Ключевые слова: химические элементы, острый коронарный синдром, внебольничная пневмония, ревматоидный артрит.

Mineral metabolism in various pathogenetic types of inflammation

A.A. Tourna¹, R.T. Toguzov², N.A. Kolyshkina¹, S.N. Poyarkova¹

¹FGUZ Clinical Hospital № 83 FMBA, Moscow, Russia

²GOU VPO RGMU FUB Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Moscow, Russia

Corresponding author: FGUZ Clinical Hospital № 83 FMBA, 28 Orekhovy boulevards, Moscow, Russia, 115682. E-mail: turna2605@yandex.ru (Tourna Aliya, MD, PhD, Specialist of Clinical Laboratory Diagnostics at FMBA Russia).

Abstract

Background. A large amount of experimental and clinical data on the content and the role of chemical elements in the human body is accumulated by nowadays. However, the state of mineral metabolism, mechanisms of action and the role of chemical elements in the etiology and pathogenesis of inflammatory, autoimmune and other diseases are to be studied. **Objective.** To examine the state of mineral metabolism (calcium — Ca, magnesium — Mg, iron — Fe, cobalt — Co, copper — Cu, zinc — Zn) in various pathogenetic variants of inflammatory processes in the blood serum of patients with acute coronary syndrome, community-acquired pneumonia and rheumatoid arthritis.

Key words: chemical elements, acute coronary syndrome, community-acquired pneumonia, rheumatoid arthritis.

Статья поступила в редакцию: 16.12.09. и принята к печати: 14.01.10.

Введение

К настоящему времени учеными различных специальностей накоплен значительный экспериментальный и клинический материал о содержании и роли химических элементов в организме человека [1–4]. Считается установленным факт содержания в организме 81 химического элемента, 15 из которых признаны эссенциальными, то есть жизненно необходимыми [5]. Все они поступают с пищей, водой и воздухом, как в свободном состоянии, так и в составе различных соединений. В целом нарушения минерального обмена сводятся к трем большим проблемам: дисбаланс, де-

фицит и избыток, которые встречаются на протяжении всей жизни и сопровождаются морфологическими, функциональными и другими изменениями различных органов и систем [6–7]. Наряду с обеспечением нормальных процессов жизнедеятельности, минеральные вещества в случае их недостатка или избытка могут оказывать и патологическое воздействие [8]. При избыточном их поступлении в действие вступает система элиминации. Известно, что в организме здорового человека имеется четкая саморегулирующаяся система гомеостаза, где определенная роль принадлежит минеральному обмену и которую следует рассматривать

как частную форму общей гомеостатической системы организма [9–10].

Клиническая медицина несколько недооценивает значение макро-микроэлементов в этиологии, патогенезе и течении ряда заболеваний. При этом доказанными считаются антибластическая роль селена, связь йода и гипотиреоза, железодефицитного состояния и анемии, нарушения обмена меди и болезни Вильсона-Коновалова, хорошо известны фторзависимый кариес, молибденовая подагра и так далее [11–12]. Следует отметить, что данные литературы в основном носят экспериментальный характер и посвящены определению отдельных элементов, а число комплексных исследований спектра макро-микроэлементов при различной патологии не столь значительно. Состояние минерального обмена, механизмы действия химических элементов, их роль в этиологии и патогенезе воспалительных, аутоиммунных и других заболеваний изучены недостаточно. Особо следует отметить, что воспалительные процессы, лежащие в основе патогенеза значительного числа заболеваний, давно переросли медицинские рамки и стали общегосударственной задачей, что подтверждается высокими показателями заболеваемости, большими трудовыми потерями, ранней инвалидизацией и высокой смертностью населения. Поэтому изучение новых звеньев патогенеза с учетом современных научных знаний при воспалительных процессах различной этиологии является важным этапом диагностики, как с научной, так и с практической точки зрения.

Цель исследования

Целью исследования явилось изучение состояния минерального обмена (кальция — Ca^{2+} , магния — Mg , железа — Fe , кобальта — Co , меди — Cu , цинка — Zn) при различных патогенетических вариантах воспаления: в сыворотке крови больных с острым коронарным синдромом (ОКС), внебольничной пневмонией (ВБП) и ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы

В исследование включены три группы пациентов, с диагнозом: ОКС, ВБП и РА, — всего 509 больных.

Группа кардиологических больных представлена пациентами с ОКС, в нее включены 188 человек в возрасте от 37 до 67 лет; средний возраст группы составил $51,7 \pm 14,6$ года: из них 59 (31,4 %) человек с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и 129 (68,6 %) пациентов с нестабильной стенокардией (НС). В группу включено 56 (29,8 %) женщин и 132 (70,2 %) мужчины. ОКС установлен в соответствии с рекомендациями Рабочей группы Европейского Кардиологического Общества, руководства Американской коллегии кардиологов и Ассоциации сердца [13–14].

Группа пульмонологических больных с ВБП представлена 186 пациентами в возрасте от 34 до 59 лет, средний возраст составил $46,4 \pm 12,5$ года; из них 76 (40,9 %) женщин и 110 (59,1 %) мужчин. Диагноз ВБП установлен на основании клинических данных и комплексного обследования (рентгенологического — в

двух проекциях, включая компьютерную томографию, лабораторного — общего и биохимического анализа крови, клинического и культурального исследования мокроты) больных. Бактериологическое исследование мокроты выявило у 93 (50,0 %) человек наличие этиологически значимой микрофлоры, из них у 34 (36,5 %) человек — *Streptococcus pneumoniae*, у 20 (21,5 %) — *Moraxella (Branchamella catarrhalis)*, у 11 (11,8 %) — *Haemophilus influenzae*, у 9 (9,7 %) — *Staphylococcus aureus*, у 6 (6,5 %) — *Streptococcus pyogenes*, у 4 (4,3 %) — *Enterobacter spp.*, у 3 (3,2 %) — *Klebsiella pneumoniae*, у 3 (3,2 %) — *E. coli*, у 2 (2,2 %) — *Pseudomonas aeruginosa* и у одного (1,1 %) — *Candida albicans* с концентрацией более 10^7 КОЕ/мл.

Ревматологическая группа представлена больными с диагнозом РА, с внесуставными проявлениями, II–IV стадией заболевания. По степени активности заболевания пациенты были распределены на три подгруппы: с низкой $\text{DAS28} < 3,2$ (8,7 %), средней $\text{DAS28} > 3,2$ –5,1 (71,0 %) и высокой активностью заболевания $\text{DAS28} > 5,1$ (20,3 %). В исследование включены 135 пациентов с РА в возрасте от 36 до 63 лет, средний возраст их составил $49,0 \pm 13,0$ лет, из них 95 (70,3 %) женщин и 40 (29,7 %) мужчин. Длительность заболевания составила от 2,5 месяцев до 16 лет, ревматоидный фактор (РФ) выявлен у 67 (49,6 %) больных. Диагноз РА установлен в соответствии с классификационными критериями, предложенными Американской Ревматологической Ассоциацией (1987 год), и классификацией РА, принятой Пленумом Ассоциации ревматологов России (2007 год), при наличии клинических и лабораторных признаков воспалительной активности заболевания [15].

Уровень макро-микроэлементов определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с использованием атомно-адсорбционного спектрометра 2A-6650 «G», Shimadzu (Япония). Ионоселективный анализатор М-614 фирмы «Ciba Corning» (Англия) использовался для определения уровня ионизированного кальция. Материалом для исследования служила кровь, полученная от больных до начала лечения.

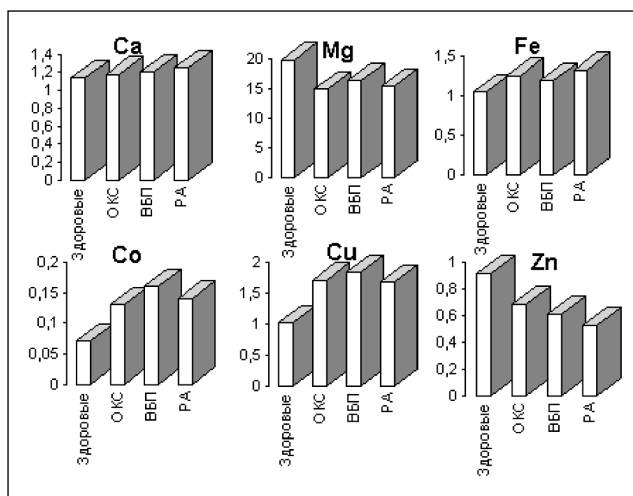
Статистический анализ проведен с помощью непарного t-критерия Стьюдента, коэффициента корреляции (r) Пирсона и U-критерия с использованием функции Фишера. Результаты исследований представлены как среднее $M \pm m$, где M — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего. Статистическая обработка результатов проведена при помощи программ «Prophet 5.0» и «Excel» из пакета приложений Microsoft Office XP (Microsoft, США).

Результаты и обсуждение

В нашей работе с целью оценки состояния минерального обмена в сыворотке крови больных с различными патогенетическими вариантами воспаления исследован спектр из 6 макро-микроэлементов. Полученные результаты (рис. 1) можно разделить на две группы изменений, одна из них характеризуется увеличением уровня Ca^{2+} , Fe , Co и Cu , другая — снижением уровня Zn и Mg . Следует отметить, что эта закономерность

выявлена при всех трех вариантах воспаления: метаболического — при ОКС, бактериального — при ВБП и аутоиммунного — при РА. Содержание Ca^{2+} в сыворотке крови больных с ОКС, ВБП и РА характеризуется достоверным увеличением, по сравнению с группой здоровых лиц. Исключение в нашем исследовании составляет уровень Ca^{2+} в подгруппе женщин больных РА, где его содержание на 14,0 % выше ($p < 0,05$), чем в группе контроля. Известно, что уровень Ca^{2+} в крови определяется его поступлением с пищей, всасыванием в желудочно-кишечном тракте, реабсорбцией в почках и так далее. Увеличение содержания Ca^{2+} в сыворотке крови в первую очередь связывают с процессом его высвобождения из костной ткани, который регулируется паратиреоидным гормоном, активными метаболитами витамина D (особенно кальцитриолом) и кальцитонином [16]. Вероятно, в данном случае достоверное увеличение уровня Ca^{2+} в сыворотке крови женщин, больных РА, подтверждает одну из теорий мультифакторной природы развития РА, в которой активное участие принимают генетические, внешнесредовые, иммунологические, гормональные и другие факторы [15, 17].

Рисунок 1. Минеральный состав в сыворотке крови здоровых лиц, больных острым коронарным синдромом, внебольничной пневмонией и ревматоидным артритом ($M \pm m$)



Примечание: ОКС — острый коронарный синдром, ВБП — внебольничная пневмония; РА — ревматоидный артрит; Са — кальций (ммоль/л); Mg — магний (ммоль/л); Fe — железо (мкг/л); Со — кобальт (мкг/л); Cu — медь (мг/л); Zn — цинк (ммоль/л).

В сыворотке крови больных ОКС, ВБП и РА отмечается достоверное увеличение содержания Fe на 17,1 %, 14,3 %, 26,6 % соответственно, по сравнению с группой контроля. Следует отметить, что данные литературы относительно содержания Fe в сыворотке крови ревматологических больных носят противоречивый характер. Согласно результатам одних авторов отмечается умеренное снижение его содержания с развитием нормохромной нормоцитарной анемии [18], из других исследований следует, что железодефицитная анемия у больных РА — явление достаточно редкое [19]. В то же время испанскими исследователями [20] уровень Fe в сыворотке крови больных РА трактуется как довольно

высокий и связан с перераспределением Fe и его фракций. В нашем исследовании на долю больных с низким содержанием гемоглобина (менее 120 г/л) приходится только 2,6 % (13 пациентов) от общего числа исследуемых больных (509 человек). Так, среди кардиологических больных выявлено 4 человека с признаками анемии, среди пульмонологических — 3 случая и среди ревматологических — 6 человек. При этом отмечена общая тенденция к увеличению уровня Fe в сыворотке крови всех исследуемых групп с максимальным подъемом в сыворотке крови больных РА. Вероятно, это объясняется нарушением метаболизма Fe и перераспределением общего пула, сначала резервного, затем и тканевого, а также за счет активного функционирования железозависимых систем. К числу последних в настоящее время относят иммунную систему, системы коллагенообразования, детоксикации ксенобиотиков, инактивации биологически активных веществ и так далее. Высокое содержание Fe в сыворотке крови больных РА, по сравнению с другими исследуемыми группами, свидетельствует о большей активности железозависимых систем, которые приводят к подавлению иммунитета и поддержанию процессов воспаления при аутоиммунных заболеваниях. Все большую актуальность приобретают состояния, связанные с избытком Fe, поскольку в ходе мультицентровых исследований обнаружена корреляция повышенного его содержания с ранним развитием атеросклероза и ишемической болезни сердца [21]. Вероятно, эти исследования объясняют выявленное нами достоверное увеличение содержания Fe в сыворотке крови больных ОКС и особенно ОИМ.

Одной из проблем клинической и профилактической медицины остаются все возрастающие промышленные загрязнения, геохимические изменения внешней среды с высоким содержанием токсичных элементов. В нашем исследовании концентрация Со характеризуется значительным увеличением в сыворотке крови всех исследуемых групп больных. Так, у больных ОКС уровень Со на 85,7 % выше ($p < 0,05$), ВБП — в 2,3 раза выше ($p < 0,05$) и РА — в 2,0 раза выше ($p < 0,05$), чем в сыворотке крови контрольной группы. При сравнении полученных результатов оказалось, что максимальное увеличение содержания Со отмечается в сыворотке крови больных ВБП и РА. Установлено, что у лиц, проживающих в промышленных зонах, воздушное загрязнение окружающей среды характеризуется высоким содержанием активных форм кислорода (ROS), аэрозолей тяжелых металлов, что сопровождается активацией свободнорадикального окисления, повреждением эпителия бронхолегочной системы, высвобождением эластаз и матриксных металлопротеиназ системы протеолиза [22]. Все это способствует хронизации воспалительного процесса в бронхиальном дереве и интерстициальном аппарате легочной паренхимы. Известно, что длительный контакт с Со вызывает рецидивирующее воспаление в стенке бронха с последующим его утолщением, гиперплазией слизистого аппарата, неоваскуляризацией и ремоделированием структуры легочной ткани [12]. Высокий уровень Со в сыворотке крови больных ВБП

инициирует выработку провоспалительных цитокинов, постоянно поддерживая процессы воспаления, и таким образом способствует частым обострениям заболеваний верхних дыхательных путей. Вместе с тем у больных ОКС высокие дозы Co также вносят свой вклад в развитие воспаления и атеросклероза, что подтверждает связь между уровнем Co и нарушением липидного обмена. Установлено, что избыточное поступление Co вызывает миокардиодистрофию и гиперплазию щитовидной железы («болезнь любителей пива») [23], а количественные изменения уровня Co в сыворотке крови больных атеросклерозом во многом зависят от стадии и клинических проявлений основного заболевания [6]. Ионы Co в зависимости от времени воздействия и концентрации способны вызывать гибель макрофагов [24], и высказывается предположение о том, что высокие концентрации Co способствуют активации процессов апоптоза. Экспериментальные исследования подтверждают зависимость ионов Co от дозы, которые могут как подавлять, так и активировать выход гистамина из тучных клеток [25]. Вероятно, столь высокие уровни Co в сыворотке крови обследуемых нами больных активируют выброс гистамина, в свою очередь вызывающий увеличение сосудистой проницаемости, стимуляцию чувствительных нейронов, проводящих болевые импульсы, и взаимодействуют с H1 и H2 рецепторами на клетках, и, как следствие, оказывают содействие в поддержании активности воспаления. По данным Theocharis et al. (1991), Co способен стимулировать продукцию фактора некроза опухоли альфа ($\text{ФНО-}\alpha$) — одного из важных провоспалительных цитокинов — и, подобно ионам железа, инициировать перекисное окисление липидов. При этом $\text{ФНО-}\alpha$ выполняет важнейшие функции в период запуска воспаления, активирует эндотелий сосудов, лейкоциты, усиливает адгезию последних, индуцирует продукцию других провоспалительных цитокинов. К сегодняшнему дню уже известно, что профиль синтеза цитокинов может существенно меняться в различные фазы заболевания, так, при РА в дебюте заболевания отмечается увеличение интерлейкина 2 (ИЛ) и интерферона γ (ИФ) и только затем — ИЛ-6 , ИЛ-10 , и $\text{ФНО-}\alpha$ [26].

Таким образом, высокие уровни Co способны активно усиливать процессы воспаления за счет инициирования синтеза провоспалительных цитокинов, интенсивного выброса гистамина, усиления перекисного окисления липидов и так далее.

Содержание Cu при исследуемых патогенетических вариантах воспаления характеризуется достоверным увеличением при ОКС на 81,4 %, ВБП — на 80,4 %, РА — на 64,7 %, по сравнению с сывороткой крови контрольной группы. Физиологическая роль меди обусловлена ее входжением в состав многих ферментов: церулоплазмينا, тирозиназы, аминоксидазы, допамин-монооксигеназы, супероксиддисмутазы, цитохромоксидазы, а также гормонов и витаминов. Важнейшим из перечисленных субстанций является церулоплазмин — мультифункциональный белок, обладающий активностью феррооксидазы, аминоксидазы

и частично супероксиддисмутазы, играющий роль реактанта острой фазы воспалительного процесса и в то же время способный защищать липидные мембраны от перекисного окисления [27]. Известно, что избыточное содержание Cu вызывает снижение активности и биосинтеза некоторых ферментов, а также обладает выраженным противовоспалительным свойством, смягчает проявление аутоиммунных заболеваний, в том числе и РА, благодаря подавлению активности $\text{ФНО-}\alpha$ и ИЛ-1 [28]. Повышение уровня Cu в сыворотке крови больных РА можно расценивать как благоприятный признак, при котором происходит подавление образования растворимого коллагена (тропоколлагена) за счет окисления лизина и оксилизина лизолилоксидазой, что в свою очередь способствует снижению процесса образования аномальной соединительной ткани. Вместе с тем следует отметить, что Cu вызывает оксидативную модификацию липопротеинов низкой плотности и является одним из пусковых факторов атерогенеза. В целом высокое содержание Cu в сыворотке крови больных ВБП и РА можно расценивать как защитную реакцию организма и один из факторов, способствующих подавлению перекисного окисления, снижению активности ряда ферментов. В то же время повышенное содержание Cu способствует развитию атеросклероза, лежащего в основе сердечно-сосудистых заболеваний, а также некоторых вариантов синдрома соединительнотканной дисплазии. Однако влияние избыточных количеств Cu в патогенетическом отношении пока еще недостаточно изучено и требует проведения дальнейших исследований.

В нашей работе уровень Mg в сыворотке крови больных ОКС оказался на 24,3 % ниже ($p < 0,05$), при ВБП — на 17,7 % ниже ($p < 0,05$), а при РА — на 21,9 % ниже ($p < 0,05$), чем в сыворотке крови контрольной группы. Можно видеть, что максимальное снижение уровня Mg отмечается в сыворотке крови больных ОКС. Известно, что Mg контролирует функционирование миокардиоцитов на всех уровнях субклеточных структур — саркомере, митохондриях, миофиламентах (сократительных элементах) — и имеет большое значение в регуляции сократительной функции миокарда [29–30]. Следовательно, можно предположить, что выявленная нами гипомагниемия в сыворотке крови кардиологических больных нарушает функциональные свойства миокардиоцитов, повышает агрегацию тромбоцитов, ведет к активному тромбообразованию и развитию дислипидотеирии [31–32]. Следует отметить, что уровень Mg в сыворотке крови больных РА незначительно отличается от его содержания в сыворотке крови больных ОКС. При более детальном изучении уровня Mg в сыворотке крови всех групп больных РА максимальное достоверное снижение на 24,3 % отмечается в группе женщин, больных РА. Результаты нашего исследования позволяют предположить, что уровень Mg связан с полом, так как установлено наличие прямой корреляционной связи, и вместе с тем не зависит от ревматоидного фактора (РФ). Известно, что дефицит Mg повышает чувствительность организма к инфекции с более выраженным бактериально-токсическим

шоком, при этом микроорганизмы активнее продуцируют β -лактамазу, определяющую устойчивость к воздействию антибиотиков пенициллинового ряда [5]. Поэтому снижение уровня Mg в сыворотке крови больных ВБП расценивается как одна из причин, predisposing к развитию воспалительных заболеваний, и является усугубляющим фактором в лечении бактериальной инфекции бронхолегочной системы. В целом гипомagnesемия представляет собой серьезное состояние, инициирующее процессы воспаления, клинически сопровождаемое спазмами гладкой мускулатуры, размягчением костной ткани, развитием ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, обострением сахарного диабета, нарушением функции центральной нервной системы и такими изменениями лабораторных показателей, как повышение уровня холестерина [33–35].

Содержание Zn в сыворотке крови больных ОКС, ВБП и РА характеризуется достоверным снижением его концентрации на 26,0 %, 33,6 % и 42,3 % соответственно, по сравнению с сывороткой крови контрольной группы. Нередко снижение его содержания в организме является следствием избыточного содержания Cu и рассматривается как проявление антагонистических свойств — одной из функциональных особенностей минеральных элементов. Известно, что различные иммунодефицитные и бактериальные инфекции протекают именно на фоне дефицита Zn [12], что подтверждается и результатами наших исследований, где максимальное снижение концентрации Zn отмечается в сыворотке крови больных РА и ВБП. Не исключено, что физиологический антагонизм Zn и Cu начинается на уровне синтеза белка металлотионеина. Особая роль принадлежит Zn в синтезировании нуклеиновых кислот, процессе стабилизации структуры дезоксирибонуклеиновой (ДНК) и рибонуклеиновой (РНК) кислот, поэтому его дефицит, соответственно, ведет к нарушению синтеза белка, обратимости процессов денатурации ДНК и РНК, которые особенно выражены в регенерирующей ткани. Вместе с тем следует отметить, что Zn оказывает стабилизирующее действие на цитоплазматические мембраны, препятствуя высвобождению гидролитических ферментов, таких как катепсин и коллагеназа, контролирующих скорость распада поврежденных тканей. Поэтому дефицит Zn способствует задержке процессов регенерации ткани, вызванных, в том числе, и деструктивными действиями матриксных металлопротеиназ. В связи с этим можно предположить, что восстановление поврежденных мембран клеточных структур, органов, тканей наиболее длительно будет протекать у больных с аутоиммунным (РА) и бактериальным (ВБП) воспалением, в сыворотке которых отмечается наибольший дефицит Zn.

Выводы

1. Выявлены особенности содержания уровня макро-микроэлементов, участвующих в метаболическом, бактериальном и аутоиммунном воспалении.
2. Показано, что при всех трех патогенетических вариантах воспаления уровни Zn и Mg снижены, Fe, Co и Cu повышены, а уровень Ca^{2+} не изменен.

3. При метаболическом воспалении в сыворотке крови больных ОКС установлено достоверное снижение уровня Mg и Zn на 24,3 % и 26,0 % соответственно, достоверное увеличение Fe, Co и Cu на 20,0 %, 85,7 % и 68,6 % и недостоверное увеличение содержания Ca^{2+} на 3,5 %, по сравнению с контрольной группой.

4. При бактериальном воспалении в сыворотке крови больных ВБП установлено достоверное снижение уровня Mg и Zn на 17,7 % и 33,6 % соответственно, достоверное увеличение Fe, Co и Cu на 14,3 %, в 2,3 раза и на 80,4 % и недостоверное увеличение содержания Ca^{2+} на 5,3 %, по сравнению контрольной группой.

5. При аутоиммунном воспалении в сыворотке крови больных РА установлено достоверное снижение уровня Mg и Zn на 21,9 % и 42,3 % соответственно, достоверное увеличение Fe, Co и Cu на 26,6 %, в 2,0 раза и на 64,7 % и недостоверное увеличение содержания Ca^{2+} на 9,6 %, по сравнению контрольной группой.

Таким образом, можно с уверенностью сказать, что на современном этапе начинает формироваться новая наука — клиническая элементология, которая сопровождается детальным изучением комплексного состояния минерального обмена при наиболее распространенных заболеваниях. Не исключается, что в перспективе это будет способствовать выявлению дополнительных диагностических критериев в клинической лабораторной диагностике, позволит расширить представления о роли минеральных элементов в организме и глубже понять молекулярные механизмы их обмена.

Литература

1. Anderson J.G., Cooney P.T., Erikson K.M. Inhibition of DAT function attenuates manganese accumulation in the globus pallidus // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 23, № 2. — P. 179–184.
2. Asmuss M., Mullenders L.H., Eker A. Differential effects of toxic metal compounds on the activities of Fpg and XPA? Two finger proteins involved in DNA repair // *Carcinogenesis*. — 2000. — Vol. 21. — P. 2097–2104.
3. Donovan A., Andrews N.C. The molecular regulation of iron metabolism // *J. Hematol.* — 2004. — Vol. 5. — P. 373–380.
4. Roth J.A., Garrick M.D. Iron interactions and other biological reactions mediating the physiological and toxic actions of manganese // *Biochem. Pharm.* — 2003. — Vol. 66. — P. 1–13.
5. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. — 303 с.
6. Ноздрихина Л.Р., Нейко Е.М. Микроэлементы и атеросклероз. — М.: «Наука», 1985. — 221 с.
7. Ge Y., Murray P. Trace metal speciation and bioavailability in urban soils // *J. Environ. Pollut.* — 2000. — Vol. 107. — P. 137–144.
8. Plante M., Babo S., Mutter J., Naumann J. et al. Mercury and the risk of myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348, № 21. — P. 2151–2154.
9. Nelson N. Metal ion transporters and homeostasis // *EMBO J.* — 1999. — Vol. 18. — P. 4361–4371.
10. Osiewacz H.D., Borghoust C. Cellular copper homeostasis, mitochondrial DNA instabilities, and lifespan control in the filamentous fungus *Podospora anserina* // *Exp. Gerontology*. — 2000. — Vol. 35. — P. 677–686.
11. Авцын А.П., Жаворонков А.А. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. — М.: «Медицина», 1991. — 496 с.
12. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007. — 543 с.
13. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the

American college of cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina) // J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 36, № 3. — P. 970–1062.

14. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. — 2000. — Vol. 21, № 17. — P. 1406–1432.

15. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Избранные лекции по клинической ревматологии. — М.: «Медицина», 2001. — 270 с.

16. Black A.J., Topping J., Durham B. et al. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy // J. Bone Miner. Res. — 2000. — Vol. 15, № 3. — P. 557–565.

17. Benevolenskaya L.J. Epidemiology rheumatoid arthritis // J. Epidemiol. Rheum. Dis. — 1990. — Vol. 16. — P. 773–783.

18. Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е. Лабораторная гематология. — М.: «ЮНИМЕД-пресс», 2002. — 114 с.

19. Мазуров В.И. Клиническая ревматология. — С-Пб.: «ФОЛИ-АНТ», 2001. — 416 с.

20. Peres D. Microelements and vitamins. Biological institute of health // Leon. España. — 2002. — P. 507.

21. Templeton D.M., Olivieri N.F., Parkes J.D. Recent trends in iron chelation // Metal ions in biology and medicine / Eds.: Ph. Collery et al. — Paris: Jons Libbey Eurotext, 1998. — Vol. 5. — P. 71–76.

22. Finkel T., Holbrook N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing // Nature. — 2000. — Vol. 408, № 6809. — P. 239–247.

23. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биэлементы в медицине. — М.: «Мир», 2004. — 215 с.

24. Catelas I., Petit A., Frangiskatos C. et al. Quantative analysis of macrophage apoptosis vs. Necrosis induced by cobalt and chromium ions in vitro // Biomaterials. — 2005. — Vol. 26, № 15. — P. 2441–2453.

25. De Blok C.E. The thymus: a barometer of malnutrition // Br. J. Nutr. — 1999. — Vol. 81, № 5. — P. 345–347.

26. Насонов Е.Л., Баранов А.А. Васкулиты и васкулопатии. — Ярославль: «Верхняя Волга», 1999. — 613 с.

27. Arnaud J. Cooper // Int. J. Vitam. Nutr. Res. — 1993. — Vol. 63, № 4. — P. 308–311.

28. Brewerg J. Lowers ink copper therapy with tetrathiomolybdate for a crawfish both illnessilnis fibrosis and ignition // J. Trace Elem. Exp. Med. — 2003. — Vol. 16. — P. 191–199.

29. Bruno V. Antidegenerative effect of Mg²⁺-valproate in cultured cerebellar neurons // Fun. Neurol. — 1995. — Vol. 10, № 3. — P. 121–130.

30. Taghavi S., Krenn K., Jaksch P. et al. Broncho-alveolar lavage matrix metalloproteases as a sensitive measure of bronchiolitis obliterans // Am. J. Transplant. — 2005. — Vol. 5. — P. 1548–1552.

31. Peacock J.M., Folsom A.R. Relationship of serum and dietary magnesium to incident hypertension: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // Ann. Epidemic. — 1999. — Vol. 9, № 3. — P. 159–165.

32. Reis M.A., Reyes F.G. Magnesium deficiency modulates the insulin signaling pathway in liver but not // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130, № 2. — P. 133–138.

33. Chang J.Y., Liu L.Z. Manganese potentiates nitric oxide production by microglia // Mol. Brain Res. — 1999. — Vol. 68. — P. 22–28.

34. Crossgrove J., Zheng W. Manganese toxicity upon overexposure // NMR in Biomedicine. — 2004. — Vol. 17. — P. 544–553.

35. De-Valk H.W. Magnesium in diabetes mellitus // Neth. J. Med. — 1999. — Vol. 54. — P. 139–146.