

О.А. Князева¹, С.И. Уразаева¹, И.Г. Конкина², Ю.И. Муринов²
**ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОНАТОВ 3D-МЕТАЛЛОВ НА АКТИВНОСТЬ
 АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ
 IN VIVO ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИММУНОДЕФИЦИТЕ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ОСП ФГБНУ «Уфимский институт химии» УФИЦ РАН, г. Уфа

Проведен сравнительный анализ показателей оксидантной системы в гомогенате печени трех групп лабораторных мышей. Первая – интактные, вторая – с иммунодефицитом, индуцированным путем внутрибрюшинного введения цитостатика циклофосфамида, третья – с иммунодефицитом на фоне введения глюконатов 3d-металлов (3dMeGl). Во второй группе наблюдалась значительная (в 4,2 раза) активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительной модификации белка (ОМБ). Активность антиоксидантных ферментов снижалась следующим образом: глутатионпероксидазы (ГПО) – в 10,4 раза, супероксиддисмутазы (СОД) – в 3,5 раза, каталазы (КТ) и глутатионтрансферазы (ГТ) – в 1,7 раза.

При сочетании иммунодефицита с введением 3dMeGl (где Me – Mn, Fe, Co, Cu или Zn) интенсивность ПОЛ снижалась на 36-91%, а активность антиоксидантных ферментов имела тенденцию к повышению в различной степени в зависимости от применяемого соединения. После терапии ZnGl было зарегистрировано увеличение активности всех оцениваемых антиоксидантных ферментов; CuGl – КТ, ГТ, ГПО; CoGl – ГТ и ГПО; MnGl и FeGl – ГПО. Причем при использовании CuGl и ZnGl показатели активности ферментов КТ и ГТ достоверно превышали аналогичные величины у интактных животных. Полученные результаты свидетельствуют о корригирующем действии глюконатов 3d-металлов, наиболее выраженном при использовании ZnGl и CuGl, на изменение оксидантно-антиоксидантного гомеостаза при индуцированном иммунодефиците.

Ключевые слова: глюконаты 3d-металлов, иммунодефицит, перекисное окисление липидов, окислительная модификация белка, антиоксидантные ферменты.

О.А. Knyazeva, S.I. Urazaeva, I.G. Konkina, Yu.I. Murinov
**INFLUENCE OF GLUCONATES OF 3D METALS
 ON THE ACTIVITY OF ENZYMES AND OXIDATIVE PROCESSES
 IN VIVO AGAINST EXPERIMENTAL IMMUNODEFICIENT**

A comparative analysis of the oxidant system parameters in the liver homogenate of laboratory mice was carried out: the first group is intact, the second one with immunodeficiency induced by intraperitoneal administration of cytostatic cyclophosphamide, the third one is characterized by having immunodeficiency after adding gluconates of 3d-metals (3dMeGl). In the second group, there was a significant (4.2 times) activation of lipid peroxidation (LPO) and protein oxidative modification (POM). Therefore, the decrease in the activity of antioxidant enzymes was: glutathione peroxidase (GPX) by 10.4 times, superoxide dismutase (SOD) – 3.5 times, catalase (CT) and glutathione transferase (GT) – 1.7 times, respectively.

The combination of immunodeficiency and 3dMeGl (where Me – Mn, Fe, Co, Cu or Zn) has led to the decreased intensity of LPO by 36-91%. Also, the activity of antioxidant enzymes increased depending on the compound used. After treatment with ZnGl an increased activity was recorded in all evaluated antioxidant enzymes; CuGl – CT, GT, GPX; CoGl – GT and GPX; MnGl and FeGl – GPX. Moreover, when using CuGl and ZnGl, the values for CT and GT enzymes were significantly higher than in the intact animals. The obtained results showed the corrective action of 3d-metal gluconates, that is the most active while using ZnGl and CuGl, on the change of oxidant-antioxidant homeostasis during induced immunodeficiency.

Key words: gluconates of 3d-metals, immunodeficiency, lipid peroxidation, oxidative protein modification, antioxidant enzymes.

Изучение биохимических основ иммунодефицитных состояний, а также возможностей их коррекции является одной из актуальных проблем биомедицины. В связи с этим большой интерес представляет исследование веществ, которые обладают иммунокорригирующими свойствами. Особое место среди иммунокорректоров занимают соединения 3d-металлов (Mn, Fe, Co, Cu и Zn) [11,21], дисбаланс которых отмечается при различных иммунодефицитных состояниях [2,5]. Известно, что эффективность их действия может возрастать при введении в организм в виде координационных соединений [3]. Внутримолекулярное взаимодействие между ионом металла и входящими во внутреннюю координационную сферу лигандами, связанное с перераспределением электронной плотности в молекулах компонентов, приводит к модуляции их свойств, что часто сопровождается синергическим дей-

ствием составляющих комплекса. Среди лигандов, способных снизить токсичность ионов металлов, вызывает интерес D-глюконовая кислота (Gl), которая обладает детоксицирующими свойствами и используется в фармацевтической и пищевой промышленности [17]. Ранее нами были проведены синтез и исследование физико-химических свойств глюконатов ряда 3d-элементов [14] и была показана их иммунокорригирующая способность [8]. Представляет интерес в оценке их действия на уровни показателей оксидантной и антиоксидантной систем организма при иммунодефицитных состояниях, которые, как правило, сопровождаются нарушением окислительно-восстановительного гомеостаза [10].

Целью настоящей работы явилось исследование влияния глюконатов 3d-металлов на уровни перекисного окисления липидов и окислительной модификации белка, а также

активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза) в печени мышей с индуцированным иммунодефицитом.

Материал и методы

Работа проводилась на 84 половозрелых (трехмесячных) лабораторных мышах – самцах массой 25-28 г. Животные были разделены на 3 группы, они содержались на стандартном пищевом рационе и неограниченно потребляли воду местных источников. В 1-ю группу (n=12) входили интактные животные, во 2-ю (n=12) – животные с моделированным иммунодефицитом без лечения. Третья группа состояла из 5-ти подгрупп мышей (по числу исследуемых глюконатов 3d-металлов (3dMeGl), в каждой из них по 12 животных), которым на фоне экспериментального иммунодефицита в течение 2-х недель ежедневно перорально в дозе 0,2 мл вводились водные растворы 3dMeGl в концентрации 10^{-2} моль/л. Мыши 1-й и 2-й групп получали дистиллированную воду в том же объеме.

3dMeGl были синтезированы по методике, описанной И.Г. Конкиной [14], физико-химические свойства их были изучены методами инфракрасной и электронной спектроскопий, термического разложения, молярной электропроводности, измерения эффективных магнитных моментов [12].

Иммунодефицит индуцировали путем однократного внутривентриального введения циклофосамида (50 мг/кг) («Бакстер АГ», Швейцария).

По окончании эксперимента животных под эфирным рауш-наркозом декапитировали в соответствии с этическими нормами рекомендациями положения Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным, что полностью соответствует аналогичным положениям в России (приказ МЗ РФ от 19 июня 2003 г. №267).

Ткань печени гомогенизировали при температуре 4°C, гомогенат центрифугировали при 500 G для осаждения неразрушенных клеток и фрагментов тканей. В супернатанте определяли показатели антиоксидантной системы по активности ее ключевых ферментов: СОД по методике, представленной С. Чевари с авт. [15], КТ – по М.А. Королюк [9], ГПО и ГТ – по С.Н. Власовой [1].

Интенсивность процессов ПОЛ была охарактеризована по содержанию ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) по методике, описанной А.И. Уразаевой [13]. Для этого гомогенат печени разводили 0,04 МNa-

фосфатным буферным раствором до 1% содержания белка, затем добавляли 28% ТХУ (2:1) и центрифугировали 10 мин при 1500 g; 2 мл депротеинатасмешивали с 1 мл ТБК и инкубировали 15 мин на водяной бане. Экстинкцию измеряли при 532 нм в кювете (l=1см) по сравнению с контрольной пробой. Расчет проводили по формуле:

$C = (E \times 10^6 \times V) / 1,56 \times 10^5 \times V$, где E – оптическая плотность; V – объем водной фазы (мл), 10^6 – коэффициент пересчета в мкмоль; $1,56 \times 10^5$ – коэффициент молярной экстинкции ($л \times моль^{-1} \times см^{-1}$); V – исходный объем образца (мл).

Определение уровня спонтанной и металлиндуцируемой (Fe^{2+} -зависимой) ОМБ проводили по методу Е.Е. Дубининой [4], оценивая спонтанное (КБ сп) и индуцированное (КБ инд) карбонилирование белка по уровню 2,4-динитрофенилгидразонов, образующихся в результате взаимодействия продуктов свободнорадикального окисления белков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ). Для этого после осаждения белков ТХУ в опытную пробу добавляли 0,1 мл 0,1М раствора 2,4-ДНФГ, в контрольную – 0,1мл 2М раствора HCl. Через час инкубации смесь центрифугировали при 1500 g в течение 10 мин, затем промывали этанолом, смешанным с этилацетатом (1:1) и 2,4-ДНФГ. Очищенный осадок растворяли в 2,5 мл 8М раствора мочевины. Экстинкцию полученных растворов измеряли при 270 и 370 нм. Расчет проводили исходя из коэффициента молярной экстинкции динитрофенилгидразонов.

Статистическую обработку результатов проводили непараметрическими методами с применением программ «MicrosoftExcel» и «Statistica 10.0». Статистически значимыми принимали показатели при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Представленные в таблицах данные свидетельствуют о том, что в печени иммуносупрессированных мышей наряду со значительной активацией процессов ПОЛ (увеличение уровня ТБК-АП в 4,2 раза) и окислительной модификации белков (увеличение КБсп в 1,4 и КБинд – в 1,1 раза) происходило подавление активности антиоксидантных ферментов. Особенно глубокое снижение активности наблюдалось у ГПО – в 10,4 и СОД – в 3,5 раза. Активность КТ и ГТ снижалась примерно в 1,7 раза. Такие результаты могут свидетельствовать о том, что данный способ моделирования иммунодефицита сопровождается нарастанием выработки активных форм кислорода (АФК), так как повреждение антиоксидантных ферментов образующимися свободными радика-

лами является основной причиной снижения их активности. Накопление АФК инициирует также процессы ПОЛ и ОМБ.

При сочетании индуцированного иммунодефицита с введением соединений 3d MeGl интенсивность процессов ПОЛ снижалась на 36-91% по сравнению с результатами во 2-й группе ($p < 0,05$). Уровень ОМБ в печени экспериментальных животных 3-й группы не имел статистически значимых отличий от показателей ОМБ во 2-й группе.

Активность исследуемых антиоксидантных ферментов изменялась различным образом в зависимости от применяемого 3d-металла. Влияние микроэлементов на СОД, за исключением ZnGl, оказалось негативным.

Очевидно, что наличие элементов, обладающих способностью к редокс-взаимодействию, инактивирует реактивные центры в молекулах СОД, имеющих в своем составе металлы переменной валентности Mn, Fe, Cu, которые способны инициировать новые АФК. Такой результат может быть связан также с дополнительной координацией иона металла в координационном центре СОД глюконат-ионами, образующимися при диссоциации экспериментальных комплексов Mn, Fe, Co, менее устойчивых в соответствии с рядом Ирвинга-Вильямса по сравнению с CuGl и ZnGl. Для CuGl активность СОД не снижалась, а после терапии ZnGl повышалась на 36% по отношению к уровню во 2-й группе ($p < 0,05$).

Таблица 1

Влияние 3dMeGl на показатели ПОЛ, ОМБ (КБсп, КБинд) и антиоксидантных ферментов (СОД, КТ, ГПО, ГТ) в гомогенате печени иммунодефицитных мышей

Группы и (подгруппы) мышей	Стат. показатель	ТБК-АП, мкмоль/г ткани	КБсп, Ед/г белка	КБинд, Ед/г белка	СОД, Ед/мг белка	КТ, мкмоль/с/мг белка	ГПО, мкмоль/ мин/мг белка	ГТ, мкмоль/ мин/г белка
1-я группа. Контроль интактные (n=12)	Me [Q ₁ -Q ₃]	11 [9,9-12,4]	162 [146-174]	744 [671-799]	26,3 [24,8-28,7]	15,9 [14,1-17,4]	25,9 [22,8-28,3]	7,7 [6,6-8,6]
2-я группа. Контроль ИД без леч. (n=12)	Me [Q ₁ -Q ₃] p-знач.	46 [43-50] p _{1,2} =0,00003	227 [195-232] p _{1,2} =0,00003	821 [741-882] p _{1,2} =0,033	7,5 [6,5-8,2] p _{1,2} =0,00003	9,1 [7,9-9,9] p _{1,2} =0,00003	2,5 [2-2,8] p _{1,2} =0,00003	4,6 [3,9-5,1] p _{1,2} =0,00003
3-я группа (1) ИД+MnGl (n=12)	Me [Q ₁ -Q ₃] p-знач.	41 [37,3-42,4] p=0,00003	215 [1930-232]	805 [726-865]	2,5 [2,0-2,8] p=0,00003	10,4 [9,0-11,4] p=0,038	6,8 [5,7-7,5] p=0,00003	4,6 [4,2-5,3]
3-я группа (2) ИД+FeGl (n=12)	Me [Q ₁ -Q ₃] p-знач.	42 [39-46] p=0,00003	226 [203-245]	825 [742-886]	4,9 [4,2-5,6] p=0,00008	8,5 [7,4-9,4]	18,6 [16,5-20,2] p=0,00003	1,5 [1,3-1,9] p=0,00003
3-я группа (3) ИД+CoGl (n=12)	Me [Q ₁ -Q ₃] p-знач.	42 [37-44] p=0,00003	220 [202-243]	819 [738-809]	3,9 [3,2-4,4] p=0,00003	10,3 [9,0-11,3] p=0,038	10,8 [9,4-11,8] p=0,00003	9,0 [7,8-9,8] p=0,00003
3-я группа (4) ИД+CuGl (n=12)	Me [Q ₁ -Q ₃] p-знач.	38 [36-40] p=0,00003	217 [195-235]	810 [730-871]	7,4 [6,4-8,08]	19,0 [16,8-20,7] p=0,00003	18,1 [16,05-19,7] p=0,00003	9,7 [8,5-10,5] p=0,00003
3-я группа (5) ИД+ZnGl (n=12)	Me [Q ₁ -Q ₃] p-знач.	36 [33-39] p _{2,7} =0,00003	212 [190-229]	805 [726-865]	11,7 [10,4-12,7] p _{2,7} =0,00003	17,9 [15,8-19,5] p _{2,7} =0,00003	15,4 [13,7-16,8] p _{2,7} =0,00003	9,9 [8,5-10,9] p _{2,7} =0,00003

Примечание. 3dMeGl – глюконаты 3d-металлов; ПОЛ – перекисное окисление липидов; ТБК-АП – ТБК-активные продукты в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК); ОМБ – окислительная модификация белка; КБсп – карбонилирование белка спонтанное; КБинд – карбонилирование белка индуцированное; СОД – супероксиддисмутаза; КТ – каталаза; ГПО – глутатионпероксидаза; ГТ – глутатионтрансфераза; ИД – индуцированный иммунодефицит; p_{1,2} < 0,05 – статистически значимые отличия по сравнению с группой «интактные»; p < 0,05 – статистически значимые отличия по сравнению с группой «ИД без лечения».

Из литературных данных известно, что комплексы меди с координационным центром, имеющим квадратно-пирамидальную или плоскоквадратную конфигурацию, имеющие вакантные места для дополнительной координации, способны проявлять подобную СОД-активность [20], однако атом меди в CuGl находится в октаэдрическом окружении и, возможно, что это является одной из причин невыраженного влияния CuGl на активность СОД [12]. Кажущееся противоречие между одновременным снижением активности СОД и уменьшением содержания ТБК-АП, вероятно может быть объяснено наблюдающимся ростом активности ГПО (см. таблицу).

ГПО относится к группе ферментов, содержащих селен, которые способны катализировать не только процесс разложения пероксида водорода, но и восстановление гидропероксидов липидов, что и придает ему первоочередное значение в антиоксидантной защите организма [7,16]. Восстановление активности ГТ, наблюдающееся в данном эксперименте под воздействием 3d MeGl (за исключением FeGl), очевидно, также способствует снижению ПОЛ, поскольку ГТ катализирует конъюгацию восстановленного глутатиона через сульфгидрильную группу, создавая электрофильные центры, участвующие в детоксикации перекисей липидов. Способность

цинка связываться с тиольными группами является важным механизмом, который способствует антиоксидантному действию. Стабилизация сульфгидрильных групп может происходить при непосредственном связывании иона металла с данными группами и сайтом белка, в результате которого образуется трехкомпонентный комплекс и создаются препятствия для аминокислотных радикалов или конформационного изменения белка [6, 19]. В представленном эксперименте также отмечено позитивное влияние на активность ГТ соединения цинка, при использовании которого показатели активности фермента превышают результаты, полученные не только для 2-й группы, но и для интактных животных (1-я группа). Понижение активности ГТ при использовании FeGI в данном случае, возможно,

обусловлено инициацией под влиянием ионов железа известной реакции Фентона, являющейся дополнительным источником АФК [18], что, вероятно, оказывает влияние и на снижение активности СОД и КТ при использовании глюконата железа.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что соединения 3d-металлов с глюконовой кислотой оказывают корригирующее действие, наиболее выраженное при использовании глюконата цинка и меди, на сдвиги оксидантно-антиоксидантного гомеостаза в печени экспериментальных животных (уровень ТБК-АП, активность антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы, каталазы и глутатионтрансферазы), вызванные моделированием вторичного иммунодефицита.

Сведения об авторах статьи:

Князева Ольга Александровна – д.б.н., профессор кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: olga_knyazeva@list.ru.

Уразаева Сабина Ильясовна – ассистент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: urazaeva2010@yandex.ru.

Конкина Ирина Григорьевна – к.х.н., с.н.с. ОСП ФГБНУ «Уфимский институт химии» УФИЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 69. E-mail: irkonk@anrb.ru.

Муринов Юрий Ильич – д.х.н., профессор, зав. Лабораторией ОСП ФГБНУ «Уфимский институт химии» УФИЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 69. Тел./факс: 8(347)235-54-00. E-mail: murinov@anrb.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власова, С.Н. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей / С.Н. Власова, Е.И. Шабунина, И.А. Переслегина // Лабораторное дело. – 1990. – № 8. – С. 19-22.
2. Влияние рекомбинантной марганец-супероксиддисмутазы (rMnSOD) на гематологический статус мышей, облученных протонами / Ф.С. Амбеси-Импимбато [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2014. – Т. 59, № 6. – С. 5-11.
3. Григорьева, А.С. Оптимизация фармакотерапевтической активности биометаллов при комплексообразовании с НПВС/А.С. Григорьева // Микроэлементы в медицине. – 2001. – № 1. – С. 17-22.
4. Дубинина, Е.Е. Окислительная модификация белков крови человека. Метод выделения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров // Вопросы медицинской химии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24-26.
5. Иммунологические и иммуногенетические маркеры хронической обструктивной болезни легких в условиях естественного дефицита цинка/Л.М. Карзакова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 6. – С. 513-518.
6. Иммуномодулирующее действие глюконата цинка / О.А. Князева [и др.] // Научный взгляд в будущее. – 2017. – Т. 6, № 5. – С. 24-26.
7. Исследование физико-химических свойств фермента глутатионпероксидазы типа I и его комплексов с полиэлектролитами как перспективных агентов для лечения заболеваний центральной нервной системы / И.С. Панина [и др.] // Вестник Московского университета сер. 2. Химия. – 2014. – Т. 55, № 3. – С. 153-157.
8. Князева, О.А. Роль соединений глюконовой кислоты с 3d-металлами в коррекции индуцированного иммунодефицита у мышей / О.А. Князева, С.А. Усачев, С.И. Уразаева // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 88-93.
9. Королюк, М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-17.
10. Костюшов, В.В. Изучение активности ферментов антиоксидантной системы крови при ВИЧ-инфекции / В.В. Костюшов, И.И. Бокал, С.А. Петров // Биомедицинская химия. – 2010. – Т. 56, № 5. – С. 596-601.
11. Кудрин, А.В. Микроэлементы в иммунологии и онкологии / А.В. Кудрин, О.А. Громова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 544с.
12. Синтез и свойства глюконатов марганца(II) и меди(II) / Физические методы исследования / И.Г. Конкина [и др.] // Журнал неорганической химии. – 2003. – Т. 48, № 6. – С. 979-983.
13. Уразаева, А.И. Влияние эфирных масел на метаболические изменения в эритроцитах у мышей с привитой миеломой / А.И. Уразаева, О.А. Князева, Э.Ф. Аглетдинов // Фармация. – 2014. – № 1. – С. 42-44.
14. Физико-химические свойства и фармакологическая активность глюконатов Mn (II), Fe (II), Co (II), Cu (II) и Zn (II) / И.Г. Конкина [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36, № 1. – С. 18-21.
15. Чевари, С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лабораторное дело. – 1981. – № 11. – С. 678-680.
16. Correlation of Oxidative Stress with Serum Trace Element Levels and Antioxidant Enzyme Status in Beta Thalassemia Major Patients: A Review of the Literature / Q. Shazia [et al.] // Anemia. – 2012. – 7 p. 270923. DOI:10.1155/2012/270923.
17. Gluconic Acid: Properties, Applications and Microbial Production / S. Ramachandran [et al.] // Food Technol. Biotechnol. – 2006. – Vol. 44, № 2. – P. 185-195.
18. Goldstein, S. The Fenton Reagents / S. Goldstein, D. Meyerstein, G. Czapski // Free Radical Biology and Medicine. – 1993. – Vol. 15, № 4. – P. 435-445. DOI:10.1016/0891-5849(93)90043-T.
19. Oteiza, P.I. Zinc and the modulation of redox homeostasis / P.I. Oteiza // Free Radic Biol Med. – 2012. – Vol. 53, № 9. – P. 1748-1759. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.568.
20. Patel, M.N. Square pyramidal copper(II) complexes with fourth generation fluoroquinolone and neutral bidentate ligand: structure, antibacterial, SOD mimic and DNA-interaction studies / M.N. Patel, P.A. Parmar, D.S. Gandhi // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2010. – Vol. 18, № 3. – P. 1227-1235. DOI: 10.1016/j.bmc.2009.12.037.

21. Pocusa, M. The Central Role of Biometals Maintains Oxidative Balance in the Context of Metabolic and Neurodegenerative Disorders / M. Pocusa, A.K. Tranchikova // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2017. – P. 18. Article ID 8210734. <https://doi.org/10.1155/2017/8210734>.

REFERENCES

1. Vlasova SN, SHabunina EI, Pereslegina IA. Aktivnost' glutationzavisimyh fermentov ehritrocytov pri hronicheskikh zabolevaniyah pecheni u detej. *Laboratornoe delo.* 1990;8:19–22. (In Russ.)
2. Ambesi-Impimbato F.S. i dr. Vliyanie rekombinantnoj marganec-superoksiddismutazy (rMnSOD) na gematologicheskij status myshej, obluhenykh protonami. *Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost'.* 2014;59(6):5-11. (In Russ.)
3. Grigor'eva AS. Optimizaciya farmakoterapevticheskoj aktivnosti biometallov pri kompleksoobrazovanii s NPVS. *Mikroehlementy v medicine.* 2001;1:17-22. (In Russ.)
4. Dubinina EE, Burmistrov SO. Okislitel'naya modifikaciya belkov krovi cheloveka. Metod vydeleniya. *Voprosy medicinskoj himii.* 1995;41(1):24-26. (In Russ.)
5. Karzakova LM i dr. Immunologicheskie i immunogeneticheskie markery hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih v usloviyah estestvennogo deficita cinka. *Medicinskaya Immunologiya.* 2008;10(6):513-518. (In Russ.)
6. Knyazeva OA i dr. Immunomoduliruyushchee dejstvie glyukonata cinka. *Nauchnyj vzglyad v budushchee.* 2017;6(5):24-26. (In Russ.)
7. Panina IS i dr. Issledovanie fiziko-himicheskikh svoystv fermenta glutationperoksidazy tipa I i ego kompleksov s poliehktrolitami kak perspektivnykh agentov dlya lecheniya zabolevanij central'noj nervnoj sistemy. *Vestnik Moskovskogo universiteta ser. 2. Himiya.* 2014;55(3):153-157. (In Russ.)
8. Knyazeva OA, Usachev SA, Urazaeva SI. Rol' soedinenij glyukonovoy kisloty s 3d-metallami v korrekcii inducirovannogo immunodeficita u myshej. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.* 2016;18(4):88-93. (In Russ.)
9. Korolyuk MA, Ivanova LI, Majorova IG. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. *Laboratornoe delo.* 1988;1:16-17. (In Russ.)
10. Kostyushov VV, Bokal II, Petrov SA. Izuchenie aktivnosti fermentov antioksidantnoj sistemy krovi pri VICH-infekcii. *Biomedicinskaya himiya.* 2010;56(5):596-601. (In Russ.)
11. Kudrin AV, Gromova OA. *Mikroehlementy v immunologii i onkologii M.: GEHOTAR-Media,* 2007; 544. (In Russ.)
12. Konkina IG i dr. Sintez i svoystva glyukonotov marganca(II) i medi(II). *Fizicheskie metody issledovaniya. ZHurnal neorganicheskoy himii.* 2003;48(6):979-983. (In Russ.)
13. Urazaeva AI, Knyazeva OA, Agletdinov EHF. Vliyanie ehfirnykh masel na metabolicheskie izmeneniya v ehritrocytah u myshej s privitoj mielomoy. *Farmaciya.* 2014;1:42-44. (In Russ.)
14. Konkina IG i dr. Fiziko-himicheskije svoystva i farmakologicheskaya aktivnost' glyukonotov Mn (II), Fe (II), Co (II), Cu (II) i Zn (II). *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal.* 2002;36(1):18-21. (In Russ.)
15. CHEvari S, CHaba I, Sekej J. Rol' superoksiddismutazy v okislitel'nykh processah kletki i metod opredeleniya ee v biologicheskikh materialah. *Laboratornoe delo.* 1981;11:678–680. (In Russ.)
16. Shazia Q et al. Correlation of Oxidative Stress with Serum Trace Element Levels and Antioxidant Enzyme Status in Beta Thalassemia Major Patients: A Review of the Literature. *Anemia.* 2012;7. 270923. DOI:10.1155/2012/270923.
17. Ramachandran S et al. Gluconic Acid: Properties, Applications and Microbial Production. *Food Technol. Biotechnol.* 2006;44(2):185-195.
18. Goldstein S, Meyerstein D, Czapski G. The Fenton Reagents. *Free Radical Biol. Med.* 1993;15(4):435–445. DOI:10.1016/0891-5849(93)90043-T.
19. Oteiza PI. Zinc and the modulation of redox homeostasis. *Free RadicBiol Med.* 2012;53(9):1748–1759. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.568.
20. Patel MN, Parmar PA, Gandhi DS. Square pyramidal copper(II) complexes with for the generation fluoroquinolone and neutral bidentate ligand: structure, antibacterial, SOD mimic and DNA-interaction studies/ *Bioorg. Med. Chem.* 2010;18(3):1227-1235. DOI: 10.1016/j.bmc.2009.12.037.
21. Pocusa M, Tranchikova AK. The Central Role of Biometals Maintains Oxidative Balance in the Context of Metabolic and Neurodegenerative Disorders. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;18. Article ID 8210734. <https://doi.org/10.1155/2017/8210734>.