

Содержание микро-, макроэлементов, участвующих в обмене биогенных аминов, в головном мозге и печени новорожденных крысят в условиях антенатальной гипоксии и биохимической коррекции лактатом магния и пиридоксина

Е. М. Мешкова, ассистент кафедры биохимии¹

И. К. Томилова, д. м. н. доцент кафедры биохимии¹

О. А. Громова, д. м. н., проф. кафедры фармакологии и клинической фармакологии¹, зам. директора по научной работе²

О. В. Гришина, к. б. н., доц. кафедры биохимии¹

¹ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново

²Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов ЮНЕСКО, г. Москва

Contents of trace elements and macronutrients involved in metabolism of biogenic amines in brain and liver of newborn rats in conditions of antenatal hypoxia and biochemical correction of magnesium lactate and pyridoxine

E. M. Meshkova, I. K. Tomilova, O. A. Gromova

The Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo; the Russian Satellite Centre of the Institute of Trace Elements for UNESCO, Moscow; Russia

Резюме

В работе представлены экспериментальные данные о содержании микро- и макроэлементов в головном мозге и печени новорожденных крысят в условиях антенатальной гипоксии и его биохимической коррекции Магне В6. Выявленные нарушения минерального состава могут оказывать существенное влияние на обмен биогенных аминов. Проанализировано возможное влияние возникающих нарушений на становление и развитие неврологической и соматической патологии. Изменение микроэлементного состава на фоне применения Магне В6 в условиях гипоксии оказывает благоприятное защитное действие на клетки головного мозга.

Ключевые слова: микро-, макроэлементы, биогенные амины, головной мозг, печень, новорожденные крысята, гипоксия, Магне-В6.

Summary

The article presents experimental data about contents micro- and macroelements in brain and liver of newborn infant rats in the conditions of an antenatal hypoxia and his biochemical correction of Magne B6. The revealed violations of mineral structure can have significant effect on an exchange of biogenic amines. Change of the microelement status during treatment Magne B6 in hypoxic conditions has a favorable protective effect on cells of a brain.

Key words: micro- and macroelements, biogenic amines, brain, liver, hypoxia, newborn rats, Magne B6.

По статистическим данным, в России, странах Америки и Европы беременные женщины испытывают значительный дефицит в обеспеченности микро- и макроэлементами [7, 9], играющими важную роль в росте и развитии здорового ребенка. Начиная уже с внутриутробного периода, организм человека испытывает потребность в минеральных веществах, которые участвуют в протекании различных биохимических процессов, регулируют работу многих ферментных систем, обеспечивают антиоксидантную защиту и функционирование медиаторных систем головного мозга, в том числе и аминергических [6, 7, 9, 11]. Нарушение поступления микро- и макроэлементов

в организм плода может привести к тяжелым соматическим и неврологическим аномалиям развития. Дисбаланс минеральных веществ приводит к нарушению работы окислительно-восстановительных систем, клеточному энергодефициту, развитию дегенеративных процессов [1, 5, 9].

Одной из главных причин внутриутробной нутриентной недостаточности является антенатальная гипоксия, в первую очередь затрагивающая головной мозг и печень — органы, наиболее чувствительные к недостатку кислорода. Многими учеными ведется поиск препаратов, направленных на предупреждение развития гипоксического повреждения. С целью эффективной

профилактики пороков развития все больше внимания уделяется адекватному обеспечению микро- и макроэлементами, а также витаминами, необходимыми для усвоения и метаболизма минералов [6, 8, 12].

В клинической практике все чаще беременным женщинам назначают Магне В6. Витамин В₆ (пиридоксин) необходим в качестве кофактора для декарбоксилаз аминокислот, образующих биогенные амины (БА). Кроме того, витамин В₆ совместно с витамином В₁₂ и фолатами необходим для профилактики дефектов нервной трубки плода и других пороков развития, что особенно важно в первом триместре беременности, когда увеличивается потребность в пиридоксине.

Таблица 1

Содержание микроэлементов в головном мозге новорожденных крысят (мкг/г ткани)

Элемент	Без Магне В6		Введение Магне В6	
	Контроль, n = 10	Опыт, n = 10	Контроль, n = 10	Опыт, n = 10
Ca	21 643 ± 407	29 423 ± 467**	25 227 ± 670	22 057 ± 89**
Mg	2 601 ± 106	1 457 ± 370*	2 254 ± 37	1 715 ± 69**
K	8 401,3 ± 460	7 473 ± 59**	4 992 ± 180	8 117 ± 9**
P	3 953,4 ± 150	4 225 ± 98*	2 740 ± 41,8	3 546 ± 269**
Al	1 620 ± 105	3 730 ± 750**	1 225 ± 26	1 258 ± 51,6
Cu	23,98 ± 4,8	5,52 ± 0,16**	22,65 ± 0,12	9,64 ± 0,72**
Zn	610,6 ± 11,63	195,1 ± 12,5*	160,7 ± 38,6	220,7 ± 8,9*
Se	0,254 ± 0,01	0,137 ± 0,008**	1,77 ± 0,03	0,28 ± 0,01**
Mn	1,77 ± 0,06	0,131 ± 0,002**	0,138 ± 0,001	0,278 ± 0,01*
Fe	323,1 ± 19,1	526,5 ± 15,9**	362,4 ± 11,8	355 ± 14,3
Co	0,85 ± 0,05	0,68 ± 0,01**	0,21 ± 0,004	0,08 ± 0,003**
Li	0,257 ± 0,04	0,361 ± 0,05*	0,102 ± 0,07	0,263 ± 0,2**
Si	209 ± 19,0	21,7 ± 4,0**	219 ± 1,0	302 ± 23,0**
Cr	0,761 ± 0,007	0,176 ± 0,005**	0,081 ± 0,001	0,157 ± 0,011**
Pb	14,84 ± 1,8	18,85 ± 0,24**	13,53 ± 1,73	14,59 ± 0,58
B	10,41 ± 0,075	11,49 ± 0,12**	18,36 ± 10,09	48,49 ± 0,06**
Ba	10,95 ± 0,76	8,86 ± 0,08	8,25 ± 2,51	3,89 ± 0,31

Примечание. Достоверность различий между контролем и опытом в каждой группе:
* — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$.

В свою очередь, при критически низких значениях пиридоксина снижается усвоение магния [7], который играет существенную роль в метаболических процессах различных органов и систем. Для изучения дисмикроэлементозов и способов их коррекции используют различные экспериментальные модели по воспроизведению антенатальной гипоксии.

В связи с этим нами было изучено содержание макро- и микроэлементов в головном мозге и печени новорожденных крысят, развивавшихся в условиях нарушения маточно-плацентарного кровообращения (МПК) и его биохимической коррекции Магне В6.

Цель исследования

Изучить содержание макро- и микроэлементов в головном мозге и печени новорожденных крысят, развивавшихся в условиях нарушения МПК и его биохимической коррекции Магне В6.

Материал и методы

Экспериментальная модель нарушения маточно-плацентарного кровообращения была воспроизведена на белых беспородных беременных крысах по методике М. М. Вартановой [2]. Часть самок после операции до конца периода гестации внутрижелудочно получали Магне В6 в дозе 10–15 мг/кг в сутки. Остальным крысам препарат не вводился. Микроэлементный состав головного мозга и печени исследовался у новорожденных крысят, разделенных на две группы, на вторые сутки после рождения. В первую группу включались новорожденные крысята, развивавшиеся в условиях нарушения маточно-плацентарного кровообращения (опытная группа). Вторая группа состояла из новорожденных крысят, развивавшихся без нарушения маточно-плацентарного кровообращения (контрольная группа).

Микро- и макроэлементный статус количественно исследовался методом эмиссионной спектрометрии с индукционно связанной аргонной плазмой сотрудиниками независимого экспертно-аналитического

совета по разработке и внедрению современных методов исследований и анализа на базе кафедры неорганической и аналитической химии Российского государственного аграрного университета — Московской сельскохозяйственной академии имени К. А. Тимирязева и кафедры клинической и лабораторной диагностики Российского государственного медицинского университета Росздрава.

Статистическая обработка результатов проводилась по общепринятым методикам параметрической и вариационной статистики.

Результаты исследования.

Результаты исследования показали, что в головном мозге новорожденных крысят нарушение МПК привело к достоверному увеличению содержания Ca, P, Fe, Al, Li, V, Pb, B с одновременным понижением уровня Mg, Zn, Se, Na, K, Mn, Cr, Ba (табл. 1).

Выявленные изменения минерального состава нервной ткани могут оказывать существенное влияние на обмен КА. Микроэлементы

не только контролируют интенсивность процессов образования, депонирования, выделения и обратного нейронального захвата медиаторов, но и участвуют в реализации их биологического действия, модулируя активность специфических к ним рецепторов.

В метаболизме БА первостепенное значение имеет кальций. Изменение содержания ионов Ca^{2+} является одним из механизмов регуляции активности ключевых ферментов синтеза БА. Высокая концентрация микроэлемента посредством кальмодулин-зависимой протеинкиназы II приводит к обратимому фосфорилированию Fe^{2+} -зависимых энзимов — фенилаланингидроксилазы (ФГ), тирозингидроксилазы (ТГ) и триптофангидроксилазы (ТПГ), что вызывает увеличение образования нейротрансмиттеров. Наличие свободного кальция внутри клетки является пусковым сигналом для секреции гормонов и медиаторов, так как именно его ионы индуцируют слияние синаптической везикулы с цитоплазматической мембраной

и высвобождение нейротрансмиттеров под влиянием нервного импульса [13]. В связи с этим происходящий в условиях кислородной недостаточности прирост содержания внутринейронального кальция, вероятно, вызывает увеличение скорости высвобождения аминов. В нервной системе микроэлемент оказывает модулирующее действие на активность рецепторов к катехоламинам (КА), серотонину (СН), обладающим возбуждающим и сосудосуживающим эффектом. Учитывая факт, что кальций сам оказывает прессорное влияние на стенку сосудов, повышенное содержание кальция способствует ишемическому повреждению нейронов вследствие усиления вазоконстрикции и инициации каскада апоптоза. Непосредственное повреждение и гибель нейронов сопровождается массивным выделением БА. При накоплении в клетке излишка микроэлемента образуется малорастворимая соль фосфата кальция, и прекращаются любая продукция и утилизация АТФ, необходимого для депонирования и обратного нейронального захвата КА.

Естественным антагонистом Са являются ионы магния, которые модулируют его внутриклеточную активность. Установлено, что интрацеллюлярный Mg^{2+} может ингибировать образование комплекса кальций-кальмодулин, тормозя тем самым активность кальций-зависимых ферментов. В организме человека нормальное соотношение Mg и Са 2: 1; лучше 3: 1–5: 1 [5]. Выявленное нами понижение уровня Mg^{2+} , в соответствии с литературными данными, должно вызвать наибольший эффект кальция, оказывая тем самым опосредованное влияние на обмен нейромедиаторов. Доказано, что Mg участвует в синтезе нейромедиаторов, поскольку он необходим для получения активной формы витамина B₆ пиридоксальфосфата, кофермента специфических декарбоксилаз, катализирующих образование аминов. Участие магния в энергетическом обмене [5, 12] определяет непосредственную роль микроэлемента

в осуществлении депонирования и обратного нейронального захвата БА. В естественных условиях значительная часть медиаторов, освободившихся при нервном импульсе, возвращается обратно в клетку и хранится в цитоплазматических везикулах, содержащих БА в комплексе с АТФ, ионы магния, цинка, натрия, калия. Дефицит Mg^{2+} и АТФ, возникающий в клетках головного мозга при нарушении МПК, вероятно, приводит к снижению интрацеллюлярного запаса медиаторов и увеличению их выделения в синаптическую щель. Кроме того, нарушение синтеза АТФ вследствие недостатка магния в нейронах приводит к уменьшению обратного высокоафинного поглощения аминов. Для предотвращения накопления излишка нейротрансмиттеров в естественных условиях в клетках работает катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) — цитозольный фермент, катаболизирующий КА путем о-метилирования. Однако, если учесть, что реакция требует присутствия двухвалентного катиона Mg^{2+} , то следует ожидать понижения инактивации и накопления аминов.

В условиях интенсификации образования БА, происходящей при гипоксии, дефицит магния может способствовать переходу компенсаторного вазоспазма в патологический и развитию стойкого генерализованного перевозбуждения нейронов. Обладая сосудорасширяющим действием, в естественных условиях ионы магния способствуют вазопротекции, снижают чувствительность клеток эндотелия к вазоконстрикторным влияниям, восстанавливают нормальную сосудистую реактивность и артериальное давление [12]. Физиологические концентрации Mg^{2+} вызывают торможение процессов возбуждения в коре головного мозга. Нарушение баланса иона может привести к перевозбуждению или даже гибели нейронов за счет повышения проницаемости мембраны клетки для ионов Ca^{2+} , активации NMDA-рецепторов к глутамату и, как следствие, развитию эксайтоксичности.

Дефицит цитозольного магния является наиболее ранним маркером апоптоза нервных клеток.

Происходящее при гипоксии смещение баланса Mg и Са может привести к изменению работы электрогенного Na^{+} -насоса, обеспечивающего проведение возбуждения, проницаемость мембран для некоторых веществ и синаптическую активность нейронов. Нарушение МПК приводит к достоверному снижению содержания ионов Na^{+} и K^{+} , что вызывает торможение Na^{+} -, K^{+} -АТФазы и, как следствие, к увеличению клеточного объема, повышению проводимости и возбудимости мембраны, что связано с увеличением числа рецепторов, непосредственно взаимодействующих с медиаторами [3]. Однако при гипоксии возможно нарушение нейронального захвата КА-специфическим переносчиком пресинаптических нервных окончаний, активность которого зависит от концентрации ионов натрия и от аэробного и анаэробного энергетического метаболизма. Снижение синтеза АТФ и уровня Na^{+} в нейронах приводит к уменьшению обратного поглощения медиаторов [14]. В то же время сами БА могут регулировать работу Na^{+} -насоса. Имеются данные, показывающие, что НА уменьшает чувствительность Na^{+} -, K^{+} -АТФазы к эндогенному кальцию, а по другим данным, высокие концентрации НА активирует фермент, вызывая его конформационные изменения [3].

Важную роль в формировании и развитии нервной системы, особенно в I триместр внутриутробного периода, играют ионы цинка. Элемент необходим для инвазии цитотрофобласта, а также для контроля экспрессии большинства генов человека, что является важным условием для нормального развития плода и вынашивания беременности [5]. Антенатальный дефицит микроэлемента способствует нарушению формирования нейроповеденческих реакций в грудном и раннем детском возрасте. Цинковая недостаточность в критические периоды развития мозга сопровождается

Таблица 2

Содержание микроэлементов в печени новорожденных крысят (мкг/г ткани)

Элемент	Без Магне В6		Введение Магне В6	
	Контроль, n = 10	Опыт, n = 10	Контроль, n = 10	Опыт, n = 10
Ca	13951,4 ± 2969,1	7423,7 ± 7134,9	6752,6 ± 6893	5535,4 ± 2253,5
Mg	336878,3 ± 65189	224504,2 ± 189198,8	236071,0 ± 272763,5	176798,7 ± 39516,5
K	4611,6 ± 842	8533 ± 2799	3401 ± 1043	5908,7 ± 2592,8
P	27169,2 ± 5790,8	16854,6 ± 16034,3	11667,7 ± 3676,7	19893,8 ± 11722,3
Al	7,4 ± 6,3	3 ± 1	4,2 ± 0,5	5,8 ± 1,9
Cu	19,4 ± 3,6	13,2 ± 3,3	18,3 ± 6,3	15,9 ± 2
Zn	333,7 ± 137,6	117,9 ± 20,3*	310,5 ± 211,2	276,4 ± 129
Se	38,4 ± 5,4	39,5 ± 16	36,6 ± 23,7	56,6 ± 52,5
Mn	0,080 ± 0,001	0,083 ± 0,007	1,249 ± 2,363	0,076 ± 0,007
Fe	424,5 ± 0,3	394,5 ± 21,2	373,2 ± 40,3	370,5 ± 14,8
Co	0,072 ± 0,002	0,048 ± 0,0250	0,039 ± 0,007	0,033 ± 0,005
Li	139,2 ± 9,1	80,3 ± 51,1	97,3 ± 60,1	90,2 ± 23,3
Si	460,8 ± 1,2	431,2 ± 285,9	544,0 ± 271,2	732,7 ± 809,0
Cr	0,573 ± 0,031	0,508 ± 0,125	0,517 ± 0,240	0,609 ± 0,130
Pb	3,6 ± 0,2	2,7 ± 0,9	3,1 ± 0,6	3,4 ± 1,5
B	6294 ± 2202,8	4039,9 ± 1873,1	5112,3 ± 1639,7	5751 ± 2002
Ba	4,5 ± 1,4	5,4 ± 1,7	6,8 ± 5,1	3,7 ± 1,5

Примечание: * — достоверность различий между контрольными и опытными группами, $P \leq 0,05$.

уменьшением объема головного мозга, общего числа нейрональных клеток, а также угнетением клеточного деления в период формирования крупных нейронов [9]. Zn играет важную роль в обеспечении когнитивных функций и модулирует активность рецепторов различных нейромедиаторов, особенно NMDA- и GABA-рецепторов, стабилизирует D₁-дофаминовый рецептор [9]. В условиях гипоксии этот микроэлемент проявляет антиоксидантные свойства, уменьшает неспецифическую проницаемость клеточных мембран, предотвращает образование фиброза и оказывает антистрессорный эффект [9]. Между тем, обнаружено снижение концентрации цинка при нарушении МПК, что может привести к снижению активности Cu²⁺-, Zn²⁺-зависимой супероксиддисмутазы (СОД), усилению процессов ПОЛ и, как следствие, разрушению мембран клеток с массивным высвобождением БА. В связи с этим может произойти дополнительное усиление спазма сосудистой стенки. С целью вазодилатации и увеличения кровотока в эндотелии кровеносных сосудов запускается образование окиси азота (NO) эндотелиальной NO-синтазой (eNOS), активность которой зависит от содержания ионов Zn. Полученные нами данные о снижении уровня ионов цинка свидетельствуют, что при гипоксии процесс NO-зависимого расслабления нарушается [9].

Как упоминалось выше, одним из компонентов антиоксидантной системы является цинк- и медьзависимая СОД. Выявленное уменьшение концентрации ионов меди приведет к понижению активности ферментов, содержащих этот микроэлемент: дофамин-β-гидроксилазы, цитохром-С-оксидазы, аминоксидазы. Известно, что медь участвует в передаче нервного импульса, влияет на процессы биосинтеза и высвобождения нейропептидов.

В активации нейронов, постсинаптическом накоплении и высвобождении ДА участвует марганец, уровень которого у новорожденных крысят опытной группы был снижен.

Кроме того, имеются данные о роли элемента в обеспечении стабильности клеточной мембраны за счет существования Mn-зависимой СОД.

Существенную роль в метаболизме БА имеют ионы железа. Дефицит микроэлемента вызывает нарушение продукции нейромедиаторов СН, ДА, НА и развитие энергетического кризиса. Образование аминов происходит в цитоплазме клеток путем гидроксирования с участием ключевых Fe²⁺-зависимых ферментов ФГ, ТГ и ТПГ. Учитывая обнаруженное повышение содержания железа, следует ожидать увеличения образования нейротрансмиттеров. В то же время избыток ионов двухвалентного железа способен вызывать активацию ПОЛ.

Для перевода ключевых ферментов синтеза БА в активную форму используется реакция фосфорилирования. Наблюдаемый прирост уровня P, необходимого для работы протеинкиназ, вероятно, является следствием недостатка кислорода, приводящего к разобщению

окисления и фосфорилирования и, как следствие, снижению синтеза АТФ.

Не менее важным компонентом, участвующим в нейротрансмиттерном обмене, является селен, содержание которого в условиях антенатальной гипоксии понизилось. Микроэлемент участвует в продукции дофамина и NO в стриопаллидарной системе. Однако основная биологическая роль селена — участие в антиоксидантной защите клеток: минерал необходим для функционирования ферментов антиоксидантной защиты глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, на чем основано его нейропротективное действие, наиболее отчетливо проявляющееся в условиях церебральной ишемии [4]. Se активирует окислительно-восстановительные ферменты митохондрий и микросом, обладает защитным действием от тяжелых металлов, влияет на синтез АТФ [5].

Тем самым дисбаланс МЭ в головном мозге, возникающий при недостаточности МПК, способствует

интенсификации обмена БА, пролонгированию и потенцированию их сосудосуживающего действия, что в условиях гипоксического повышения проницаемости сосудистой стенки, полнокровия и отека, с одной стороны, приводит к улучшению оксигенации ткани, с другой, может явиться фактором, утяжеляющим степень кислородной недостаточности. Кроме того, понижение микроэлементов — компонентов АОС — может привести к усилению процессов ПОЛ и, как следствие, вызвать усиленное повреждение мембран клеток.

Результаты исследования показали, что в печени новорожденных крысят антенатальная гипоксия не вызвала достоверных изменений в микроэлементном составе, за исключением содержания ионов Zn: наблюдается достоверное снижение концентрации данного металла. Однако в клетках печени имеется тенденция к понижению содержания основных МЭ: Ca, P, Fe, Al, Mg, Na, K, B, Se, Mn, Cr, Ba, Li (табл. 2).

Вероятно, в гепатоцитах новорожденных крысят происходит замедление метаболизма БА как за счет снижения их синтеза и депонирования, так и в силу уменьшения выделения и их инактивации. Выявленный дефицит микроэлементов способствует снижению адаптационных возможностей гепатоцитов, реализуемых посредством КА.

На фоне применения Магне В6 (табл. 1) в головном мозге новорожденных крысят, развивавшихся при НМПК, произошло уменьшение концентрации Ca, Fe, P, что, вероятно, влечет за собой снижение интенсивности синтеза БА и их выделения в синаптическую щель. В то же время выявляется повышенные уровни Mg, Na, K, Zn, что должно вызвать увеличение процессов депонирования, пресинаптического захвата и инактивации нейротрансмиттеров. В головном мозге новорожденных крысят контрольной группы введение Магне В6 не вызвало изменений микроэлементного состава. Применение препарата нормализует баланс микроэлементов в нервной ткани опытных

животных и благоприятно влияет на обмен БА, оказывая защитное действие на клетки головного мозга, так как предотвращает чрезмерное накопление возбуждающих и сосудосуживающих нейромедиаторов, способных усугубить развитие гипоксии вследствие еще большего ухудшения кровоснабжения. Под влиянием Магне В6 в головном мозге новорожденных крысят, развивавшихся при нарушении МПК, произошло повышение концентрации микроэлементов, оказывающих антиоксидантное, антистрессорное и нейропротективное действия.

В печени новорожденных крысят, применение Магне В6 не вызвало достоверных изменений (табл. 2): сохраняется тенденция к снижению основных микроэлементов — Ca, Mg, Zn, Fe, Cu, Mn, Na, Li, однако уровни Se, K, P незначительно повысились, что может явиться фактором, замедляющим метаболизм БА. Недостаток микроэлементов, оказывающих антиоксидантное, антистрессорное и ангиопротекторное действия, способен усугубить развитие гипоксии гепатоцитов.

Выводы

1. Недостаточность МПК вызывает нарушение баланса микроэлементов в головном мозге новорожденных крысят, что может привести к интенсификации обмена БА и пролонгированию действия нейромедиаторов.
2. В условиях антенатальной гипоксии в гепатоцитах происходит изменение микроэлементного состава, способное вызвать замедление метаболизма БА.
3. Недостаточность МПК посредством смещения баланса микроэлементов в печени новорожденных крысят может способствовать снижению адаптационных возможностей гепатоцитов, реализуемых посредством КА, и усугубить развитие гипоксии.
4. Изменение микроэлементного на фоне применения Магне В6 в условиях гипоксии оказывает благоприятное защитное действие на клетки головного мозга.

5. Рекомендованные дозы Магне В6 в условиях гипоксии не оказывают существенного влияния на микроэлементный статус гепатоцитов.

Список литературы

1. Акарачкова Е. С., Вершинина С. В. Дефицит магния у неврологических пациентов: миф или реальность? // Русский медицинский журнал. — 2011. — Т. 19. — № 15. — С. 943–947.
2. Вартанова М. М. Патогенез и профилактика синдрома отставания в развитии плода при плацентарной недостаточности и его отдаленные последствия: дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1984. — 462 с.
3. Васильева Е. М., Баканов М. И. Биохимические изменения при неврологической патологии. // Биомедицинская химия. 2005. Т. 51. Вып. 6. С. 581–602.
4. Громова О. А., Гоголева И. В. Селен — впечатляющие итоги и перспективы применения. // Медицина неотложных состояний. — 2010. — Т. 31. — № 6. — С. 124–128.
5. Новикова Л. Б., Громова О. А., Курамшина Д. Б. Роль микроэлементов при ишемическом инсульте. // Медицинский вестник Башкортостана. — 2010. — Т. 5. — № 4. — С. 156–160.
6. Рудакова Е. Б., Филипенко М. А., Бурова О. М. Роль витаминно-минеральных комплексов в профилактике осложненной беременности. // Лечащий врач. — 2008. — № 5. — С. 72–74.
7. Сидорова И. С., Унанян А. Л. Первый триместр беременности: особенности течения и роль витаминно-минеральных комплексов. // Российский медицинский журнал. — 2011. — Т. 19. — № 20. — С. 1223–1227.
8. Студеникин В. М. Поливитаминные препараты и витаминно-минеральные комплексы для беременных. // Лечащий врач. — 2007. — № 4. — С. 63–65.
9. Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Шелковский В. И. Цинк в нейробиологии и нейродиагностики. // Лечащий врач. — 2012. — № 1. — С. 44–47.
10. Тутельян В. А., Мазо В. К., Ширин Л. И. Значение селена в полноценном питании человека // Гинекология. — 2002. — N 2. — С. 88–90.
11. Хашукоева А. З., Хлынова С. А., Хашукоева З. З., Карелина Л. А. Роль магния в жизни женщины. // Лечащий врач. — 2015. — № 3. — С. 54–57.
12. Чуканова Е. И. Применение магния (Магнерот) в лечении сосудистых заболеваний. // Трудный пациент. 2008. Т. 6. № 5–6. С. 4–8.
13. Gillespie J. S. Uptake of noradrenaline by smooth muscle. // Brit. med. Bull. — 1973. — Vol. 29. — № 2. — P. 136–143.
14. O'Neill C. M., Ball S. G., Peter F. T. Effects of Ischaemic Conditions on Uptake of Glutamate, Aspartate, and Noradrenaline by Cell Lines Derived from the Human Nervous System. // Journal of Neurochemistry. 1994. Vol. 63. № 2. P. 603–611.

