

УДК 612.82

**АНДРЕЙ ЛЬВОВИЧ ЖЕСТЯНИКОВ**

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры семейной медицины (общей врачебной практики) медицинского факультета, Петрозаводский государственный университет  
*zhestyanikov@onego.ru*

**НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА ДОРШАКОВА**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой семейной медицины (общей врачебной практики) медицинского факультета, проректор по научно-исследовательской работе, Петрозаводский государственный университет  
*dorshakova@psu.karelia.ru*

**ТАТЬЯНА АЛЕКСЕЕВНА КАРАПЕТЯН**

доктор медицинских наук, доцент кафедры семейной медицины (общей врачебной практики) медицинского факультета, Петрозаводский государственный университет  
*kara@karelia.ru*

**МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ,  
НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ  
И ОБЕСПЕЧЕНИИ НОРМАЛЬНОГО КРОВосНАБЖЕНИЯ ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА**

В статье представлены данные исследований, свидетельствующие о значительной роли макро- и микроэлементов в поддержании нормального кровоснабжения головного мозга, а также их дисбалансе в патогенезе цереброваскулярных заболеваний. Приведены сведения об участии ряда химических элементов и металлоферментов в механизмах нейропротекции, антиоксидантной защиты, регуляции функционального состояния эндотелия.

Ключевые слова: макроэлементы, микроэлементы, кровоснабжение вещества головного мозга

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) – глобальная медицинская и социальная проблема. При этом показатели смертности от этой патологии в России одни из самых высоких в мире. Ежегодно в нашей стране происходит около 400 тыс. инсультов, причем лишь 8–10 % из них заканчиваются восстановлением нарушенных функций уже в первые 3 недели заболевания, а в остальных случаях расстройства движения, речи, когнитивных функций более выраженные и стойкие [53], [81]. По разным данным, общая летальность при инсульте составляет от 25 до 54 %, а постинсультная инвалидизация – от 70 до 82 % [3]. При развитии ишемического инсульта грубое расстройство кровотока часто носит кратковременный характер, в то время как формирование патологического дефекта мозгового вещества растягивается на продолжительный период и величина повреждений при сходных клинических ситуациях значительно варьирует [84]. Патологические процессы, объясняющие формирование диффузных морфологических

изменений мозгового вещества при инсультах, остаются недостаточно ясными и изученными. Это обуславливает перспективность развития стратегии превентивной нейропротекции, направленной на защиту вещества мозга от ишемии в условиях высокого риска цереброваскулярной катастрофы. В этой связи следует отметить важную роль антиоксидантной нейропротекции при ЦВЗ [59], [68].

Микроэлементам (МЭ) и содержащим МЭ ферментным системам принадлежит важная роль в механизмах нейро- и ангиопротекции, антиоксидантной защиты (АОЗ) [1], [25], [60], [100]. Показана существенная роль дисбаланса между прооксидантными и антиоксидантными системами (включая медь-цинк-зависимую супероксиддисмутазу (Cu-Zn-СОД)) в патогенезе атеросклеротического поражения каротидных артерий [93]. Вместе с тем у большей части населения России выявлены нарушения структуры питания, в значительной степени обусловленные недостаточным поступлением с пищей витами-

нов, макро- и микроэлементов, полноценных белков, а также их дисбалансом в рационе, что является фактором риска развития алиментарно-зависимой патологии [24], [66]. Данные исследований, проведенных в последние годы, показывают, что пищевые антиоксиданты (включая МЭ) могут быть эффективными в противодействии дегенеративным и хроническим заболеваниям нервной системы [13]. Экзогенные металлосодержащие биоантиоксиданты (модифицированные формы СОД и каталазы) рассматриваются в ряде исследований как эффективные средства защиты сосудов от действия оксидативного стресса, проявляющие также (при связывании с гликозаминогликаном сосудистой стенки) антитромботические свойства [78]. Отмечается участие магния (Mg), марганца (Mn), цинка (Zn), меди (Cu) в регуляции механизмов агрегации тромбоцитов [79]. В современной медицинской элементологии особое внимание уделяется изучению взаимодействия различных элементов, подчеркиваются важность исследования полиэлементного спектра и дисбаланса как макроэлементов (МаЭ), так и МЭ в патогенезе заболеваний системы кровообращения [31], [32], [35], [40]. Следует подчеркнуть роль МЭ в обеспечении жизнеопределяющих нейрофизиологических процессов: участие в формировании каталитических центров и стабилизации регуляторных сайтов в составе более чем 1000 различных ферментов нервной и глиальной тканей; вовлеченность в синтез многочисленных нейромедиаторов и механизмы антиоксидантной защиты; поддержание пластических процессов в нервной системе; доказаны участие ряда МЭ в гистогенезе нервной ткани, процессах апоптоза, патогенезе нейродегенеративных заболеваний [17], [44], [119].

Исследование микроэлементного спектра и его изменений в плазме крови больных с ишемическим полушарным инсультом выявило низкое содержание селена (Se), кобальта (Co), Zn и Mg в группе больных с плохим восстановлением неврологического дефицита [84]. Получены данные о разнонаправленных изменениях концентрации эссенциальных и токсичных (ЭМЭ и ТМЭ) в группах больных с различными исходами геморрагического инсульта (ГИ): у больных с удовлетворительным восстановлением и минимальным неврологическим дефектом было отмечено повышение содержания многих ЭМЭ (Zn, Se, Co, хрома (Cr)) и условно-эссенциальных (олова (Sn), мышьяка (As)) в сочетании со снижением большинства ТМЭ (алюминия (Al), кадмия (Cd), таллия (Tl), ртути (Hg)) и потенциально-токсичных (серебра (Ag)) [37]. Кроме того, при исследовании микроэлементного спектра плазмы крови у 65 больных с геморрагическим инсультом отмечены следующие прогностически благоприятные признаки: нарастание содержания Zn, Cr, Se в сочетании со снижением Co, Cd, Tl и Hg; среди прогностически неблагоприятных – снижение содержания йода (I), Cr и Mg в сочетании с повышением Tl, Cu и Cd

[48]. В данной работе у всех больных выявлены прямые корреляционные связи между возрастом и повышением уровня Se в сочетании со сниженным содержанием лития (Li) и висмута (Bi). Получены данные о дисбалансе МЭ при сосудистом паркинсонизме: отмечается повышение содержания в плазме крови Se, Mn и Cd, а также содержание Cr [88]. В некоторых работах обращается внимание на существенное значение дисбаланса Mg в патогенезе синдрома паркинсонизма [27]. Экспериментальные данные показали ряд морфо-функциональных изменений при использовании имитатов питьевой воды с повышенным содержанием некоторых химических элементов: при высоких концентрациях Ca наблюдался спазм сосудов с последующей ишемизацией ткани головного мозга (ГМ); при повышенных концентрациях Mg – умеренный отек тканей ГМ и полнокровие капилляров; избыточное содержание железа (Fe) приводило к деструктивным изменениям стенки сосудов, сужению их просвета, ишемии мозговой ткани, а также сопровождалось явлениями вакуолизации, кариопикноза, цитолизиса; сочетанное влияние повышенных концентраций Ca, Mg и Fe проявлялось нарушениями кровообращения, выраженным полнокровием и кровоизлияниями у экспериментальных животных [61].

В последнее время обращается внимание на серьезную роль климатогеографических, антропогенных и биогеохимических факторов в патогенезе заболеваний нервной системы, патологии сердца и сосудов, подчеркивается весомый вклад нарушений элементного статуса организма в формирование указанных изменений [14], [29], [33], [50], [69], [85], [86]. Важно отметить, что накопление активных форм кислорода (в противодействии которым велика роль металлогенных ферментов) вследствие перестройки тканевых метаболических путей у жителей обширных северных регионов нашей страны – важный элемент формирования «полярного адаптивного метаболического типа» [58], [10]. При оценке влияния комплекса антропогенных факторов промышленного города (Оренбургская область) на возникновение острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) выявлены особенности биоаккумуляции элементов в организме: в крови больных с ОНМК содержание свинца (Pb), стронция (Sr), Mn и Cu превысили их значения у лиц контрольной группы [8]. Ряд исследователей отмечают, что именно неблагоприятной средой обитания объясняется более высокая частота и выраженность мышечно-эластической гиперплазии интимы и других изменений артерий у молодых людей в некоторых регионах [33]. Обращается внимание на существенную сопряженность показателей обмена МЭ и функционального состояния сосудистого эндотелия (в частности, содержание стабильных метаболитов оксида азота) и подчеркивается значение этих взаимосвязей в сложных для адаптации климатогеографических условиях

[69]. Вместе с тем эндотелиальной дисфункции принадлежит значительная роль в патогенезе ЦВЗ [82]. В исследованиях доказано, что ряд тяжелых металлов (Pb, Cd, Hg и некоторые другие) способны вызывать повреждение и гибель эндотелиальных клеток [34]. Эти изменения оказывают существенное влияние на состояние сосудов и трофики головного мозга.

Все большее внимание исследователей привлекают МЭ с малоизученной ролью в организме. Примечательно относительно высокое (по сравнению с другими органами) содержание золота (Au), Sn, Tl и Hg в ГМ [44]. Фармакологические эффекты ряда нейротропных препаратов в значительной степени связаны с их влиянием на обмен МЭ. Нейрометаболические препараты природного происхождения (церебролизин, биллобил, актовегин), имеющие в своем составе МаЭ и МЭ, обладают достаточно выраженными антиоксидантными свойствами, связанными в том числе с активностью СОД [21]. Показана эффективность препарата «Кортексин», имеющего в своем составе комплекс эссенциальных МаЭ и МЭ, в терапии ишемических поражений ГМ [61]. Обращается внимание на то, что эффективность «Актовегина» при ишемическом инсульте (ИИ) также в значительной степени связана с наличием в нем эссенциальных биоэлементов [21], [63]. Сообщается об эффективности при ИИ хелатного комплекса DP-b99 (имеющего в своем составе ионы Zn и Ca), который проявляет нейропротективные свойства и действует избирательно в пределах клеточных мембран [96]. В последние годы обращается внимание на взаимосвязь обмена ряда МЭ и такого многофункционального медиатора, как оксид азота (NO). Его роль в организме многогранна, велико его значение и в регуляции гемодинамики: NO выступает как фактор снижения тонуса гладкой мускулатуры сосудов и регулятор системного артериального давления. Кроме того, отмечена его нейротрансмиссивная функция [20]. При этом получены данные о тесной взаимосвязи метаболизма NO с обменом Fe, Cu, Zn, Co, Se и содержащих данные атомов ферментов [45].

Mg – естественный антагонист ионов Ca [26]. Данный биоэлемент предотвращает избыточное поступление ионов Ca в клетки, способствует их активному выведению из клеток посредством Ca-АТФазы, активатором которой являются ионы Mg [19]. В то же время нарушение баланса в обмене ионов Ca значительно влияет на глубину и распространенность зоны ишемии, высокая неконтролируемая концентрация внутриклеточного Ca приводит к избыточному высвобождению нейротрансмиттеров и к нежелательной, поглощающей энергию гиперактивности нейронов в подвергшейся ишемии зоне [28], [38]. Недостаточность Mg, в значительной степени связанная с недостаточным его поступлением в организм с пищей и питьевой водой, яв-

ляется одним из наиболее распространенных вариантов патологии элементного статуса у населения России (наряду с дефицитом I, Ca, Zn, Se) [46], [22], [26]. Дефицит Mg в диете приводит к снижению скорости кровотока большинства органов, повышению периферического сопротивления периферических сосудов, снижению микроциркуляции в капиллярах [6]. Mg важен для нормального функционирования центральной нервной системы (ЦНС), так как входит в состав рецепторных образований (например, NMDA-рецепторов – ионотропных рецепторов глутамата, селективно связывающих N-метил-D-аспарат), участвует в синтезе и медиации нейротрансмиттеров [47]. Он необходим для синтеза всех нейропептидов в ГМ (адреналина и норадреналина, эндорфинов, рилизинг-гормонов гипоталамуса и ряда других). Кроме того, Mg является одним из важнейших регуляторов регионарной и системной гемодинамики, артериального давления (данный МаЭ выступает в качестве антагониста эндотелина-1 [75], способствует подавлению повышенной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) [83]. При дефиците Mg повышается чувствительность сосудов к вазоконстрикторному воздействию катехоламинов, повышается риск развития тромбозов [88]. При снижении уровня Mg в организме возрастает тонус мозговых сосудов, что приводит к ишемическому повреждению [66]. Отмечено повышение частоты ИИ в биогеохимических провинциях со сниженным содержанием Mg и Ca в питьевой воде [80]. У подростков с длительным дефицитом Mg возрастает риск формирования ранних форм цереброваскулярной патологии с преимущественным формированием гиперконстрикторных реакций [23]. Уменьшение внутриклеточного содержания Mg и увеличение Ca является фактором риска инсулинрезистентности тканей и предрасполагает к формированию атеросклероза [22], [26]. Mg – физиологический регулятор продукции альдостерона, магниевая коррекция имеет существенное значение при гиперальдостеронизме [23], [94]. Препараты, содержащие биоорганические соединения Mg (в частности, «МагнеВ6»), являются эффективными и перспективными средствами в комплексной терапии кардио- и цереброваскулярных расстройств [42], [64], [87]. Магния и калия (K) аспарагинаты также признаются важными составляющими комплексной терапии заболеваний системы кровообращения [40].

Следует отметить, что синтез и метаболизм одного из регуляторов гемодинамики, NO, в значительной степени являются Ca-зависимыми; Ca-зависимы и механизмы апоптоза, в том числе в нервной ткани [45]. Ca отведена важная роль в процессах агрегации тромбоцитов и в целом гемокоагуляции, что нельзя не отметить при рассмотрении особенностей патогенеза ЦВЗ [79]. Ионам Ca, а также их взаимодействию с ионами Mg, K и натрия (Na) принадлежит центральная

роль в механизмах сокращения и релаксации гладкомышечных клеток сосудов (в том числе церебральных), что во многом определяет параметры системной и регионарной гемодинамики. При нарушении перфузии происходит истощение запасов аденозинтрифосфорной кислоты, что приводит к нарушению функции калий-натриевых (K-Na) каналов мембран нейронов и глиальных клеток и развитию цитотоксического отека [63]. Механизм действия ряда медикаментов, используемых при заболеваниях системы кровообращения, напрямую связан с влиянием на ионные кальциевые потоки. Основным механизмом действия блокаторов медленных кальциевых каналов основан на уменьшении поступления ионов Са в гладкомышечные клетки сосудов, что приводит к артериальной вазодилатации, снижению периферического сопротивления и артериального давления [16]. Неконтролируемый ток ионов Са играет важную роль в нарушении функции эндотелия и формировании аномального ответа сосудов на физиологические стимулы [53]. Амлодипин проявлял в проведенном исследовании достоверный антигипертензивный эффект, повышал содержание NO в сыворотке крови обследуемых пациентов и нормализовал церебральный кровоток при тяжелой степени артериальной гипертензии [53]. Есть основания полагать, что амлодипин способен улучшать эндотелийзависимую вазодилатацию за счет увеличения содержания NO вследствие того, что он меньше разрушается, а также в связи с ростом активности СОД [53]. Действие другого класса препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в значительной степени связано с коррекцией натрий-кальциевых (Na-Ca) нарушений: ИАПФ, обладающие высокой тканевой активностью (периндоприл и аналогичные препараты), способны эффективно блокировать механизмы Na-Ca-нарушений посредством уменьшения концентрации ангиотензина II [2].

Mn является важным компонентом ряда антиоксидантных систем (АС) организма, в частности фермента марганецзависимой СОД (Mn-СОД), которая локализуется непосредственно внутри митохондрий и защищает клеточные структуры от продуктов оксидативного стресса [98]. Вместе с тем состояние биоэнергетики митохондрий имеет важное значение в резистентности нервной ткани при ишемическом повреждении [60], [6]. Ряд исследователей подчеркивают, что именно изучение особенностей «работы» митохондриальных АС (включая Mn-СОД) и эндотелиальной дисфункции, а также их взаимосвязи является ключом к обновленному пониманию механизмов формирования патологии ГМ, в том числе сосудистой [110], [118]. Авторы обращают внимание, в частности, на защитную роль митохондриальных АС, локализующихся в эндотелиальных клетках ГМ, и их функциональную взаимосвязь с эстрогеновыми альфа-рецепторами [110]. Mn-

содержащие энзимы (галактозил- и ксилозил-трансферазы) имеют важное значение в регуляции конечного этапа гемокоагуляции [79]. Продемонстрированы нейропротективные и ангиопротективные эффекты Mn при ишемии ГМ в эксперименте [109].

Fe является элементом, необходимым для базовых процессов нейрогенеза, так как входит в состав ферментов, участвует в миелинизации нервных волокон, продукции нейротрансмиттеров и энергетическом метаболизме [56]. В то же время важно подчеркнуть актуальность проблемы латентного дефицита железа, длительно протекающего без отчетливой клинико-лабораторной симптоматики. Это имеет особое значение для регионов со сложными климатогеографическими и геохимическими условиями [43], [48], [51], [57]. При дефиците железа происходит снижение окислительных процессов в гиппокампе и фронтальных отделах коры, снижение концентрации дофамина, изменение жирнокислотного состава и структуры миелина в нервных волокнах [112]. Кроме того, при дефиците железа снижается активность ферментов альдегидоксидазы и аминоксидазы, в результате чего нарушается катаболизм катехоламинов, возрастает их концентрация в биосредах организма, усиливаются симпатикотонические влияния [9]. В исследовании, проведенном J. Marniemi, E. Alanen, O. Impivaara и др., получены данные, говорящие о более высоком риске развития ИИ у лиц пожилого возраста при низком уровне Fe в сыворотке крови [95]. Динитрозильные комплексы Fe способны защищать входящий в их состав NO от окисления и высвобождать его при контакте с гладкомышечными клетками [11], [20].

Избыточное накопление Fe в интерстициальной жидкости, ликворе и глии приводит к значительному повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [120]. Транссудация крови в поврежденную мозговую ткань при геморрагическом инсульте приводит к накоплению каталитически активного Fe, что активизирует перекисное окисление липидов (ПОЛ) [17], [119].

Со участвует в механизмах гемопоеза, регуляции обмена катехоламинов, биосинтезе миелина, окислительно-восстановительных реакциях [70], [75]. Его недостаток актуален для многих регионов России, включая районы Севера [57]. При дефиците Со развиваются дисфункция вегетативной нервной системы и дисрегуляторные расстройства кровообращения [66]. Физиологические дозы Со обладают коронароритическим, гипотензивным действием [39].

Cu – эссенциальный МЭ, являющийся кофактором более 30 различных ферментов [75], [90]. Следует отметить, что на территории России есть территории как с повышенным, так и пониженным содержанием Cu в природных средах. Вместе с тем дефицит Cu – актуальная проблема для жителей многих регионов России [72], [73]. Ряд медьзависимых белков имеют важней-

шее значение для нормальной деятельности нервной системы и системы кровообращения: Cu-Zn-СОД защищает клеточные мембраны от повреждения активными метаболитами кислорода, лизилоксилаза необходима для синтеза коллагена и эластина (без чего невозможна нормальная структурная организация сосудистой стенки), дофамин-*b*-гидроксилаза участвует в биосинтезе катехоламинов, цитохром С играет ключевую роль в цепи тканевого дыхания, хефастатин регулирует всасывание Fe, ангиогенин играет важную роль в капиллярогенезе [66], [70]. При дефиците Cu и связанном с ним снижении активности лизилоксидазы нарушается нормальное формирование коллагена и эластина, что приводит к патологическим изменениям соединительнотканых структур сосудов [4], [5], [74], [107]. Содержащий Cu фермент церулоплазмин также играет важную роль в механизмах АОЗ [36]. Синтетический активатор Cu-Zn-СОД (PЕP-1-ССS) в эксперименте проявлял нейропротективное действие при ишемии мозга [116]. Cu наряду с Zn и Se препятствует инактивации эндотелиального релаксирующего фактора продуктами перекисного окисления липидов, косвенно выступая в качестве вазодилататора [52]. Получены экспериментальные данные о торможении аортального атерогенеза при дополнительном введении Cu или Zn в пищевой рацион [114]. В исследовании В. М. Боева, В. В. Быстрых, Н. Н. Верещагина и соавторов получены данные о повышении содержания Cu в крови при всех видах инсульта, а также отмечена положительная корреляция между содержанием этого элемента в питьевой воде и распространённостью ОНМК [8].

Сообщается о более высоких концентрациях Zn и сниженных концентрациях Cu в сыворотке крови пожилых больных с цереброваскулярной патологией, а также об увеличенной выработке интерлейкина 1 у пациентов данной группы [97]. Важно подчеркнуть существенную роль Zn в нейросекреторных механизмах: отмечается высокая концентрация данного элемента в синаптических пузырьках особого вида нервных клеток, так называемых цинксодержащих нейронах; Zn участвует в регуляции уровня глутамата, увеличивая его количество путем полимеризации и преципитации или замедляя его высвобождение; в мозге существует целый ряд белков, включающих рецепторы, транспортные белки (такие, например, как б-макроглобулин), для нормального функционирования которых необходим Zn [56]. Zn, NO и нейроспецифический металлотронеин III имеют сходное распределение в гиппокампе и других участках ЦНС, что может свидетельствовать о существенной взаимосвязи между гомеостазом металла и процессами продукции NO [25]. Следует отметить участие Zn в механизмах гемокоагуляции: связывание тромбоцитов с высокомолекулярным кининогеном (фактором Фишджеральда-Вильямса-Фложака) происходит при уча-

стии ионов Zn [79]. Получены данные об эффективности применения органических форм ЭМЭ в виде их комплексов с ферментативными гидролизатами пищевых белков при дефиците Zn и некоторых других атомовитов (Cu, Mn, Cr) [41].

Следует отметить, что влияние Zn на обменные процессы в ЦНС неоднозначно. Ряд исследователей акцентируют внимание на том, что внеклеточный, «свободный», Zn, находящийся в пресинаптических окончаниях определенных специализированных корковых нейронов является мощным модулятором глутаматэргической передачи и одним из ключевых факторов в нейрональном ишемическом повреждении [92], [99]. Кроме того, в экспериментальной модели при ишемии и реперфузии мозга наблюдалось высвобождение в переменной концентрации ионов Zn (без глутамата), имеющих, как предполагают исследователи, несинаптический источник. Данный вопрос требует дальнейшего изучения [92].

Se обоснованно можно назвать важным мио- и нейротрофическим фактором. Получены положительные результаты лечения пациентов, страдающих нервно-мышечной патологией, с применением Se, а также витаминов E и B6, L-карнитина и кофермента Q10 [13]. Se способствует нормализации липидного обмена и предупреждению развития атеросклероза [7]. Ангиопротективное действие Se в значительной степени связано с антиоксидантной ролью данного МЭ, селеносодержащие белки являются важной составной частью системы АОЗ [65], [111]. Показана важная роль селенопротеина Р в поддержании нормальной функции эндотелия сосудов, повреждаемого одним из продуктов оксидативного стресса – пероксинитритом [106], [117]. Выявлен дозозависимый эффект содержащих Se БАД на активность ПОЛ [77]. Вместе с тем большинство районов Северо-Запада России относится к селенодефицитным провинциям [12], [39], [55].

Получены данные о повышении содержания Li при полушарном ИИ к 30-му дню заболевания в группе выживших больных (0,62–0,67 ммоль/л), тогда как при полушарном ГИ концентрация Li нарастала к 3–6-м суткам заболевания (0,58–0,60 ммоль/л), впоследствии снижаясь к 30-м суткам (0,46–0,48 ммоль/л) в группе больных с хорошим восстановлением [54]. Авторы акцентируют внимание на нейропротективном действии Li при ишемических поражениях мозга и его роли в защите мозга от развития нейродегенеративных процессов.

В некоторых публикациях обращается внимание на изменения содержания МЭ с недостаточно изученной метаболической функцией. Сообщается о низких концентрациях Au в плазме крови при летальном исходе полушарного ИИ [84].

Важную роль в обменных процессах, происходящих в нервной ткани, играет взаимодействие МЭ со структурами ГЭБ. Pb, Cd и Hg способны вызывать апоптоз эндотелиальных и периваскулярных клеток, что повреждает систему детокси-

кации металлов и ведет к нарушению передачи информации о потребностях в ЭМЭ в мозге к клеткам ГЭБ [44]. Кроме того, Pb и Cd проявляют антагонистические свойства по отношению к ЭМЭ – Zn, Se, Fe [30], [71], [66], [113]. Pb и его соединения оказывают существенное негативное влияние на гемодинамику в целом и на кровоснабжение ГМ: воздействуя на центральные и периферические синапсы, они повышают тонус симпатической нервной системы, увеличивают чувствительность синапсов к катехоламинам, повышают содержание катехоламинов в крови, увеличивают синтез и выделение ренина, стимулируют и пролонгируют сокращения гладкомышечных волокон сосудов, оказывают цитотоксическое воздействие на эндотелиальные клетки [34], [39], [105], [108]. Токсическое действие Pb на структуры ЦНС и кровоснабжение ГМ в значительной степени обусловлено его антагонистическим взаимодействием с эссенциальными элементами – Ca, Mg и Na [71].

По некоторым данным, при более высоком содержании Cd в природных средах возрастает его экскреция с мочой, а у лиц, проживающих в таких районах, отмечаются более низкие скорость артериальной пульсовой волны и артериальное пульсовое давление [91]. Cd оказывает негативное влияние на системную и церебральную гемодинамику за счет повреждения гипоталамо-гипофизарного звена регуляции, угнетения клеточного дыхания, нарушения функции эндотелия и мускариновых холинорецепторов [66], [104].

Hg является одним из наиболее актуальных антропогенных токсикантов. Соединения

ртути обладают значительной тропностью к богатым липидами и обильно кровоснабжаемым тканям, оказывают выраженное негативное воздействие на функциональное состояние и структуры нервной ткани и сосудов [15], [18]. Отмечена зависимость степени выраженности изменений биоэлектрической активности ГМ от концентрации ртути в крови и моче [15].

В исследованиях последних лет показано, что As также является достаточно распространенным в окружающей среде многих регионов мира токсикантом, индуцирующим оксидативный стресс, вызывающим, помимо прочих, многообразные сосудистые и неврологические расстройства [101], [102], [103], [115].

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о многообразной роли МаЭ и МЭ в патогенезе тех функциональных и морфологических изменений, которые происходят в веществе ГМ. При этом следует отметить, что многие химические элементы могут оказывать как благоприятное, так и негативное воздействие на функциональное состояние и структуры нервной системы и сосудов. Это в значительной степени зависит от концентрации МЭ в биосредах организма, их взаимодействия между собой, особенностей адаптационных механизмов. Кроме того, элементный дисбаланс может оказывать существенное влияние на фармакокинетику и фармакодинамику нейротропных и вазоактивных препаратов. Роль некоторых химических элементов в обменных процессах, происходящих в нервной ткани, исследована недостаточно. Данные вопросы еще требуют дальнейшего изучения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авцын А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А., Строчкова Л. С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991. 496 с.
2. Александров А. А. Результаты ADVANCE 2007 г.: «неправильные» ответы на незаданные вопросы // CONSILIUM MEDICUM. 2007. Т. 9. № 11. С. 76–80.
3. Антонов А. Р., Якобсон Г. С., Васькина Е. А. и др. Нарушения обмена микроэлементов при артериальной гипертензии и инфаркте миокарда // Российский кардиологический журнал. 2002. Т. 35. № 3. С. 67–71.
4. Бабенко Г. А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение // Микроэлементы в медицине. 2000. Т. 2. Вып. 1. С. 2–5.
5. Барашков Г. К. Микроэлементы в теории и практике медицины // Врач. 2004. № 10. С. 45–48.
6. Боев В. М., Быстрых В. В., Верещагин Н. Н. и др. Биоэлементы и донозологическая диагностика // Микроэлементы в медицине. 2004. Т. 5. Вып. 4. С. 17–20.
7. Бойко Е. Р., Потолицина Н. Н., Бойко С. Г. и др. Обеспеченность населения Севера жирорастворимыми витаминами // Вопросы питания. 2008. Т. 77. № 3. С. 64–67.
8. Бугланов А. А., Саяпина Е. В., Тураев А. Т. Биохимическая и клиническая роль железа // Гематология и трансфузиология. 1991. Т. 36. № 9. С. 36–37.
9. Буяк М. А., Буганов А. А. Развитие окислительного стресса у жителей высоких широт при воздействии факторов Крайнего Севера // Гигиена и санитария. 2009. № 1. С. 15–17.
10. Ваваев А. В., Тищенко Е. Г., Бурячковская Л. И. и др. Сосудистая стенка: оксидативное поражение и внеклеточная защита антиоксидантными ферментами // Кардиологический вестник. 2007. Т. II (XIV). № 1. С. 41–45.
11. Ванин А. Ф. Динитрозильные комплексы железа и S нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах // Биохимия. 1998. Вып. 7. С. 924–938.
12. Вапиров В. В., Чаженина Е. А., Вапирова Н. В. Селеновый статус Республики Карелия // Эко-аналитический контроль природных объектов Карелии: Сб. статей. Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2002. С. 79–84.
13. Вапиров В. В., Шубина М. Э., Вапирова Н. В. и др. Некоторые механизмы участия селена в развитии патологии // Эко-аналитический контроль природных объектов Карелии: Сб. статей. Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2002. С. 47–56.
14. Вестмарк Т., Атроши Ф. Диетологические подходы к лечению пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна (МДД), пациентов с болезнью Шпильмайера-Сьегрена (ЮНЦЛ) и пациентов, страдающих эпилепсией // Микроэлементы в медицине. 2005. Т. 6. Вып. 2. С. 27–32.

15. Винокур Т. Ю. К вопросу об особенностях течения ишемической болезни сердца в связи с эколого-биогеохимическим районированием Чувашии // Микроэлементы в медицине. 2001. Т. 2. Вып. 3. С. 10–14.
16. Галявич А. С. Применение антагонистов кальция в кардиологии // CONSILIUM MEDICUM. 2007. Т. 9. № 11. С. 49–52.
17. Геморрагический инсульт: Практическое руководство / Под ред. В. И. Скворцовой, В. В. Крылова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 160 с.
18. Гичев Ю. Ю., Гичев Ю. П. Руководство по биологически активным добавкам. М.: Триада-Х, 2001. 232 с.
19. Голиков П. П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М.: ИД Медпрактика-М, 2004. 180 с.
20. Гонсалес Д. Э. Н. Питание как фактор риска развития гипертонической болезни и ишемической болезни сердца // Вопросы питания. 2007. Т. 77. № 3. С. 15–20.
21. Громова О. А. Физиологическая роль и значение магния в терапии // Терапевтический архив. 2004. Т. 76. № 10. С. 58–62.
22. Громова О. А. Магнезиальная терапия в поликлинической практике // Справочник поликлинического врача. 2006. № 1. С. 19–24.
23. Громова О. А., Кудрин А. В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. М.: АЛЕВ-В, 2001. 274 с.
24. Громова О. А., Никонов А. А. Значение магния в патогенезе заболеваний нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2002. № 12. С. 62–67.
25. Громова О. А., Скальный А. В., Панасенко О. М. Структурный анализ и ферментативная антиокислительная активность нейрометаболических препаратов природного происхождения: церебролизина, церебролизата, биллобила и актовегина // Микроэлементы в медицине. 2000. Т. 2. Вып. 1. С. 23–27.
26. Гудкова В. В., Стаховская Л. В., Кирильченко Т. Д. и др. Применение Актовегина на разных этапах лечения больных с ишемическим инсультом // CONSILIUM MEDICUM. 2007. Т. 9. № 8. С. 22–25.
27. Гузева В. И., Чухловина М. Л., Чухловин Б. А. Факторы окружающей среды и синдром паркинсонизма // Гигиена и санитария. 2008. № 2. С. 60–62.
28. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
29. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Изыкенова Г. Л. и др. Изучение уровня аутоантител к глутаматным рецепторам в сыворотке крови у больных в остром периоде ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1996. Т. 96. № 5. С. 68–72.
30. Долгушин В. И., Сусликов В. Л. К вопросу об участии микроэлементов в развитии облитерирующего эндоартериита // Микроэлементы в медицине. 2004. Т. 5. Вып. 1. С. 25–27.
31. Доршакова Н. В., Герасимова Л. И., Тараканова Л. И. Человек и окружающая среда: Курс лекций. Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2003. 274 с.
32. Ежов А. В., Чураков А. Н., Шипицин А. Н. и др. Применение магния при сердечно-сосудистых заболеваниях (хроническом коронарном синдроме, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности) // Российский кардиологический журнал. 2003. Т. 40. № 2. С. 87–92.
33. Жестяников А. Л., Доршакова Н. В., Карапетян Т. А. Некоторые особенности микроэлементного статуса у проживающих в Карелии больных нейроциркуляторной дистонией // Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. «Медицина». 2004. Т. 27. № 3. С. 38–43.
34. Жестяников А. Л., Доршакова Н. В., Карапетян Т. А. Роль дисбаланса микроэлементов в патогенезе вегетативных и кардиоваскулярных расстройств у жителей Карелии // Бюллетень сибирской медицины. 2005. Т. 4. Прил. 1. С. 5.
35. Жестяников А. Л., Доршакова Н. В., Карапетян Т. А. Нейроциркуляторная дистония: роль дисбаланса микроэлементов в патогенезе // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Сер. «Естественные и технические науки». 2008. № 4(96). С. 56–61.
36. Зербино Д. Д., Соломенчук Т. Н. «Атеросклероз» – конкретная патология артерий или «унифицированное» групповое определение? Поиск причин атеросклероза: экологическая концепция // Архив патологии. 2006. Т. 68. № 4. С. 49–54.
37. Зербино Д. Д., Соломенчук Т. Н., Поспишиль Ю. А. Свинец – этиологический фактор поражения сосудов: основные доказательства // Архив патологии. 1997. Т. 59. № 1. С. 9–12.
38. Золотарёва О. Б., Асташев Б. А., Басевич В. В. Изменения концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови больных острым инфарктом миокарда // Клиническая медицина. 1987. Т. LXV. № 7. С. 41–45.
39. Зорин С. Н., Баяржаргал М., Гмошинский И. В. и др. Комплексная оценка органических форм эссенциальных микроэлементов цинка, меди, марганца и хрома в опытах *in vitro* и *in vivo* // Вопросы питания. 2007. Т. 76. № 5. С. 74–79.
40. Иванов В. Н., Никитина Л. П., Анакина Л. В. и др. Биоселен – эффективное средство в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Морской медицинский журнал. 1997. Т. 4. № 1. С. 39–43.
41. Ивахненко В. И., Мальцев Г. Ю., Васильев А. В. и др. Активность антиоксидантных ферментов при недостаточном содержании в рационе белка и избытке Cu, Zn, Mn и Se // Вопросы питания. 2007. Т. 76. № 5. С. 11–16.
42. Коровина Н. А., Творогова Т. М., Гаврюшова Л. П. Применение препаратов магния при сердечно-сосудистых заболеваниях у детей // Лечащий врач. 2006. № 3. С. 10–13.
43. Кудрин А. В., Громова О. А. Микроэлементы в неврологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 304 с.
44. Кудрин А. В., Громова О. А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 544 с.
45. Кудрин А. В., Скальный А. В., Жаворонков А. А. и др. Иммунофармакология микроэлементов. М.: КМК, 2000. 537 с.
46. Лебедева У. М. Дефицитные состояния у детей Республики Саха (Якутия) (факторы риска, клинические проявления и коррекция): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 27 с.
47. Лобанова Л. П., Агбалян Е. В., Буганов А. А. Обеспеченность микронутриентами пришлого населения Крайнего Севера // Вопросы питания. 2007. Т. 76. № 5. С. 51–54.
48. Маликова А. Г. Микроэлементный спектр плазмы крови при геморрагическом инсульте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 25 с.
49. Маликова А. Г., Уллубиев Н. М., Лапик Н. В. и др. Изменение спектра микроэлементов при геморрагическом инсульте // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2008. Т. 108. № 3. С. 76–79.

50. Марачев А. Г., Жаворонков А. А. Акклиматизационный дефицит железа // Физиология человека. 1987. Т. 3. № 4. С. 640–646.
51. Маслова Ж. В., Сусликов В. Л. Особенности распространенности артериальной гипертонии на территории некоторых субрегионов Чувашии // Терапевтический архив. 2008. № 9. С. 21–24.
52. Мерай И. А., Павликова Е. П., Александрия Л. Г. и др. Калия и магния аспарагинат при восстановлении и сохранении синусового ритма у больных с устойчивой формой фибрилляции предсердий // CONSILIUM MEDICUM. 2007. Т. 9. № 11. С. 81–83.
53. Невзорова В. А., Захарчук Н. В., Плотникова И. В. Блокаторы медленных кальциевых каналов в предупреждении цереброваскулярных катастроф // CONSILIUM MEDICUM. 2007. Т. 9. № 8. С. 14–17.
54. Нетребенко О. К. Влияние питания на развитие мозга // Педиатрия: Журнал имени Г. Н. Сперанского. 2008. Т. 87. № 3. С. 96–103.
55. Никитин Ю. П., Журавская Э. Я. Железодефицитные состояния и анемии в Сибири и на Севере. Новосибирск: Наука, 2003. 84 с.
56. Одинак М. М., Вознюк И. А., Мельникова Е. В. и др. Антиоксидантная эффективность б-липоевой кислоты при обратной ишемии мозга // CONSILIUM MEDICUM. 2007. Т. 9. № 8. С. 18–21.
57. Павлова Л. А. Морфо-функциональные изменения головного мозга при патологии щитовидной железы в условиях макро- и микроэлементозов (клинико-нейропсихологическое и экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 26 с.
58. Платонова Т. Н., Скоромец А. П., Шабалов Н. П. Кортексин – многолетнее применение в педиатрической практике // Кортексин – пятилетний опыт отечественной неврологии: Сб. статей под ред. А. А. Скоромца, М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2005. С. 3–14.
59. Прокопенко В. М. Селеносодержащие белки и беременность // Журнал акушерства и женских болезней. 2002. Т. LI. Вып. 4. С. 73–76.
60. Работаев Е. Ф., Хохлова Е. А. Актуальные проблемы микронутриентной недостаточности в Чувашской Республике // Гигиена и санитария. 2009. № 1. С. 36–38.
61. Ребров В. Г., Громова О. А. Витамины и микроэлементы. М.: АЛЕВ-В, 2003. 670 с.
62. Румянцева С. А., Силина Е. В. Энергокоррекция и качество жизни при хронической ишемии мозга. М.: Медицинская книга, 2007. 60 с.
63. Румянцева С. А., Федин А. И., Силина Е. В. и др. Антиоксидантная нейропротекция при инсульте. СПб.: Тактик-Студио, 2008. 104 с.
64. Саракаева А. З. Макро- и микроэлементозы, дисфункция эндотелия и их взаимосвязи у больных артериальной гипертонией в условиях высокогорья: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Нальчик, 2007. 22 с.
65. Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. 216 с.
66. Скальный А. В., Быков А. Т., Лимин Б. В. Диагностика, профилактика и лечение отравлений свинцом. М.: ВЦМК «Защита», 2002. 52 с.
67. Скальный А. В., Быков А. Т., Яцык Г. В. Микроэлементы и здоровье детей. М.: КМК, 2002. 133 с.
68. Скальный А. В., Орджоникидзе З. Г., Катулин А. Н. Питание в спорте: макро- и микроэлементы. М.: ОАО «Издательский дом “Городец”», 2005. 144 с.
69. Скальный А. В., Рудаков И. А. Биоэлементы в медицине. М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. 272 с.
70. Скальный А. В., Яцык Г. В., Одинаева Н. Д. Микроэлементозы у детей: распространенность и пути коррекции. М.: КМК, 2002. 86 с.
71. Скворцова В. И. Лечение острого ишемического инсульта // Лечащий врач. 2004. № 7. С. 78–83.
72. Скворцова В. И., Нарциссов Я. Р., Бодыхов М. К. и др. Оксидантный стресс и кислородный статус при ишемическом инсульте // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2007. Т. 107. № 1. С. 30–36.
73. Скрипченко Н. Д. Влияние лечебно-профилактической диеты, обогащенной селеном, на клинико-метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 23 с.
74. Смирнов А. Г., Чухловина М. Л., Жарская В. Д. и др. Влияние малых концентраций ртути на центральную нервную систему // Гигиена и санитария. 1998. № 2. С. 49–51.
75. Спасов А. А., Петров В. И., Иежица И. Н. и др. Магний (значение, дефицит, лекарственные средства и биологически активные добавки к пище) // Микроэлементы в медицине. 2004. Т. 5. Вып. 4. С. 133–135.
76. Стуров В. Г., Чупрова А. В., Антонов А. Р. Нарушения баланса эссенциальных минеральных элементов у детей с наследственными гематомезенхимальными дисплазиями. Подходы к направленной метаболической коррекции // Вопросы питания. 2007. Т. 76. № 5. С. 60–66.
77. Сусликов В. П. Геохимическая экология болезней: В 2 т. Т. 2. Атомовиты. М.: Гелиос АРВ, 2000. 672 с.
78. Суслина З. А., Варакин Ю. Я., Верещагин Н. В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 236 с.
79. Танашян М. М., Домашенко М. А. Коррекция эндотелиальной дисфункции при хронических цереброваскулярных заболеваниях // CONSILIUM MEDICUM. 2008. Т. 10. № 7. С. 44–49.
80. Терещенко И. В. Дефицит магния в практике эндокринолога // Клиническая медицина. 2008. Т. 86. № 7. С. 51.
81. Уллубиев М. А. Изменения микроэлементов плазмы крови при ишемическом полушарном инсульте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 22 с.
82. Федосеенко М. В., Ширяев Р. Р., Рюмин Д. В. и др. Биологическая роль магния, кальция и цинка в регуляции функций и развитии заболеваний пищеварительной системы // Вестник последилового медицинского образования. 2003. № 2. С. 58–62.
83. Фельдман А. Г. Эколого-клиническое значение микроэлементов в развитии миастении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2004. 18 с.
84. Чепурная О. П. Особенности распространенности артериальной гипертонии в биогеохимических субрегионах Чувашии // Микроэлементы в медицине. 2002. Т. 3. Вып. 3. С. 20–23.
85. Чепурненко С. А. Использование Магне В6 в целях повышения компенсаторно-адаптивных возможностей у юношей с первичным пролапсом митрального клапана // Клиническая медицина. 2008. Т. 86. № 7. С. 61–64.

86. Шазо Г., Гоголева И. В., Громова О. А. и др. Нейробиология лития // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт: приложение к журналу. 2008. Вып. 22. С. 49–55.
87. Шакирова Е. Г. Изменения микроэлементов плазмы крови при болезни Паркинсона и синдроме паркинсонизма: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 121 с.
88. Шейбак М. П. Дефицит магния и его значение в патологии детского возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2003. № 1. С. 45–48.
89. Эмсли Дж. Элементы. М.: Мир, 1993. 256 с.
90. Юдина Т. В., Гладков С. Ю., Федорова Н. Е. и др. Гигиенические проблемы ртутной безопасности: методические аспекты газортутного мониторинга, неинвазивного биотестирования // Микроэлементы в медицине. 2002. Т. 3. Вып. 3. С. 24–32.
91. Alissa E. M., Bahijri S. M., Lamb D. J. et al. The effects of coadministration of dietary copper and zinc supplements on atherosclerosis, antioxidant enzymes and indices of lipid peroxidation in the cholesterol-fed rabbit // *Int. J. Exp. Pathol.* 2004. Vol. 85. № 5. P. 265–275.
92. Bennett P. J. et al. Heavy metals in wild rice from northern Wisconsin // *Sci. Total. Environ.* 2000. Vol. 246. № 3. P. 261–269.
93. Bilgen I., Oner G., Edremitioglu M. et al. Involvement of cholinceptors in cadmium – induced endothelial dysfunction // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2003. Vol. 14. № 1. P. 55–76.
94. Choi S. H., Kim D. W., Kim S. Y. et al. Transduced human copper chaperone for Cu, Zn-SOD (PEP-1-CCS) protects against neuronal cell death // *Mol. Cells.* 2005. Vol. 20. № 3. P. 401–408.
95. Delva P. A. Lechi Intralymphocyte magnesium decrease in patients with primary aldosteronism. Possible links with cardiac remodeling // *Magnes. Res.* 2003. Vol. 16. № 3. P. 206–209.
96. Diener H. C., Schneider D., Lampl Y. et al. DP-b99, a membrane-activated metal ion chelator, as neuroprotective therapy in ischemic stroke // *Stroke.* 2008. Vol. 39. № 6. P. 1774–1778.
97. Frederickson C. J., Cuajungco M. P., Frederickson C. J. Is zinc the link between compromises of brain perfusion (excitotoxicity) and Alzheimer's disease? // *J. Alzheimers Dis.* 2005. Vol. 8. № 2. P. 155–160.
98. Frederickson C. J., Giblin L. J., Krezel A. et al. Concentrations of extracellular free zinc (pZn) in the central nervous system during simple anesthetization, ischemia and reperfusion // *Exp. Neurol.* 2006. Vol. 198. № 2. P. 285–293.
99. Fujimura M., Tominaga T., Chan P. Neuroprotective effects of an antioxidant in ischemic brain injury: involvement of neuronal apoptosis // *Neurocrit. Care.* 2005. Vol. 2. № 1. P. 59–66.
100. Gebel T. Confounding variables in the environmental toxicology of arsenic // *Toxicology.* 2000. Vol. 144. № 1–3. P. 155–162.
101. Hindmarsh J., Thomas J. Arsenic, its clinical and environmental significance // *J. Trace Elem. Exp. Med.* 2000. Vol. 13. № 1. P. 165–172.
102. Kaji T. Cell biology of heavy metal toxicity in vascular tissue // *Yakugaku Zasshi.* 2004. Vol. 124. № 3. P. 113–120.
103. Kbiāla J. Selenium and the organism // *Cas. Lek. Cesk.* 1999. Vol. 138. № 4. P. 99–106.
104. Klevay L. M. Cardiovascular disease from copper deficiency – a history // *J. Nutr.* 2000. Vol. 130. Suppl. 2S. P. 489S–492S.
105. Kong X. K., Nicolakakis N., Kocharyan A. et al. Vascular remodeling versus amyloid beta-induced oxidative stress in the cerebrovascular dysfunctions associated with Alzheimer's disease // *J. Neurosci.* 2005. T. 48. № 25. P. 11165–11174.
106. Marchaluk E., Persson-Moschos M., Thorling E. B. et al. Variation in selenoprotein P concentration in serum from different European regions // *Eur. J. Clin. Nutr.* 1995. Vol. 49. № 1. P. 42–48.
107. Marniemi J., Alanen E., Impivaara O. et al. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2005. Vol. 15. № 3. P. 188–197.
108. Muller A. S., Pallauf J., Most E. Parameters of dietary selenium and vitamin E deficiency in growing rabbits // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2002. Vol. 16. № 1. P. 47–55.
109. Nanji A. A., Griniuviene B., Sadrzaden S. M. N. et al. Effect of type of dietary fat and ethanol on antioxidant enzyme mRNA induction in rat liver // *J. Lipid. Res.* 1995. Vol. 36. № 4. P. 736–744.
110. Rao R., Georgieff M. K. Perinatal aspects of iron metabolism // *Acta Paediatr.* 2002. Suppl. 91. P. 124–129.
111. Razmara A., Sunday L., Stirone C. et al. Mitochondrial effects of estrogen are mediated by estrogen receptor alpha in brain endothelial cells // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008. Vol. 325. № 3. P. 782–790.
112. Schutte R., Nawrot T., Richart T. et al. Arterial structure and function and environmental exposure to cadmium // *Occup. Environ. Med.* 2008. Vol. 65. № 6. P. 412–419.
113. Singh A. K., Singh V., Pal Singh M. et al. Effect of immunosenescence on the induction of cardiovascular disease pathogenesis: role of peripheral blood mononuclear cells // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2008. Vol. 30. № 2. P. 411–423.
114. Skoczynska A., Stojek E., Gorecka H. et al. Serum vasoactive agents in lead-treated rats // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* 2003. Vol. 16. № 2. P. 169–177.
115. Telisman S., Pizent A., Jurasovic J. et al. Lead effect on blood pressure in moderately lead-exposed male workers // *Am. J. Ind. Med.* 2004. Vol. 45. № 5. P. 446–454.
116. Tibbetts J. How arsenic acts. Evidence of oxidative stress // *Environ. Health. Perspect.* 2002. Vol. 110. № 4. P. A204.
117. Uno M., Kitazato K. T., Suzue A. et al. Contribution of an imbalance between oxidant-antioxidant systems to plaque vulnerability in patients with carotid artery stenosis // *J. Neurosurg.* 2005. Vol. 103. № 3. P. 518–525.
118. Vajragupta O., Boonchoong P., Sumanont Y. et al. Manganese-based complexes of radical scavengers as neuroprotective agents // *Bioorg. Med. Chem.* 2003. Vol. 11. № 10. P. 2329–2337.
119. Walsh K., Smith R. C., Kim H.-S. Vascular cell apoptosis in remodeling, restenosis and plaque rupture // *Circ. Res.* 2000. Vol. 87. P. 184–190.
120. Zheng W., Aschner M., F. Ghersi-Egea J. Brain barrier systems: a new frontier in metal neurotoxicological research // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003. Vol. 192. P. 1–11.