

Влияние глюконатов 3d-металлов на лейкоцитарные показатели эндогенной интоксикации

О.А. Князева^{1*}, Е.А. Киреева², И.Г. Конкина³, С.И. Уразаева²,
Л.М. Газдалиева², Ю.И. Муринов³

¹Башкирский государственный университет, г. Уфа, Россия;

²Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия;

³Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа, Россия

Реферат

Актуальность. Развитие эндогенной интоксикации при лечении онкологической патологии цитостатическими препаратами осложняет целевую терапию, поэтому поиск корректоров этих состояний — актуальная задача. Ранее нами было показано *in vivo* корригирующее действие глюконатов 3d-металлов на гуморальное звено иммунитета при введении широко применяемого цитостатика циклофосфамида. Представляет интерес оценка влияния глюконатов 3d-металлов на изменение лейкоцитарных показателей эндогенной интоксикации на фоне действия циклофосфамида.

Цель. Оценка действия глюконатов 3d-металлов (Mn, Fe, Co, Cu, Zn) на степень эндогенной интоксикации у мышей на фоне цитостатического действия циклофосфамида.

Методы. Эксперимент проводили на белых лабораторных мышах-самцах с массой тела 25–28 г, разделённых на 9 групп [1-я — интактные животные, 2-я — введение циклофосфамида без лечения, 3-я — введение циклофосфамида и препарата сравнения иммуностимулирующего действия, 4-я — введение циклофосфамида и препарата сравнения кальция глюконата, группы 5–9 — введение циклофосфамида и глюконатов 3d-металлов (MnGl, FeGl, CoGl, CuGl и ZnGl соответственно)], по 12 особей в каждой, содержащихся в условиях вивария на стандартном питании. Эндогенную интоксикацию вызывали путём однократного введения циклофосфамида. Для коррекции изменений в иммунной системе использовали глюконаты 3d-металлов (Mn, Fe, Co, Cu, Zn) и препараты сравнения (глюкозаминилмурамилдипептид в виде препарата ликолипид и кальция глюконат), введение которых начинали через 24 ч после введения цитостатика и далее ежедневно перорально в течение 21 дня. Забор крови проводили на 22-е сутки. Оценку степени эндогенной интоксикации проводили путём определения лейкоцитарных индексов: индекса стрессорной активности, лейкоцитарного индекса интоксикации, ядерного индекса степени эндотоксикоза и индекса сдвига лейкоцитов. Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы Statistica 10.0. Для расчёта значимости различий между группами применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Изменения считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. После введения животным циклофосфамида происходило существенное изменение лейкоцитарной формулы, свидетельствующее об острой интоксикации организма: снижение содержания моноцитов (в 3 раза), сегментоядерных нейтрофилов (в 1,5 раза), увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов (в 2 раза), лимфоцитов (в 1,1 раза). Под действием глюконатов 3d-металлов зарегистрирована коррекция лейкоцитарных индексов, степень которой статистически значимо превышала степень коррекции под действием препаратов сравнения ликолипида и глюконата кальция ($p < 0,05$) и составляла, в частности, для глюконата Zn (II) от 45 до 84%, для глюконата Mn (II) — от 44 до 100%.

Вывод. Глюконаты 3d-металлов снижают степень эндогенной интоксикации, вызванной циклофосфамидом, увеличивают реактивность фагоцитов и скорость регенерации лейкоцитарного звена; по эффективности глюконаты 3d-металлов могут быть расположены в следующем порядке (соответственно металлу): Mn > Zn > Cu > Co > Fe.

*Для переписки: olga_knyazeva@list.ru

Поступила 30.07.2021; принята в печать 21.10.2021;

опубликована: 10.06.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: olga_knyazeva@list.ru

Submitted 30.07.2021; accepted 21.10.2021;

published: 10.06.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, циклофосфамид, лейкоцитарные индексы, иммунокоррекция, глюконаты 3d-металлов.

Для цитирования: Князева О.А., Киреева Е.А., Конкина И.Г., Уразаева С.И., Газдалиева Л.М., Муринов Ю.И. Влияние глюконатов 3d-металлов на лейкоцитарные показатели эндогенной интоксикации. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):427–433. DOI: 10.17816/KMJ2022-427.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-427

Effect of 3d-metal gluconates on leukocyte parameters of endogenous intoxication

O.A. Knyazeva^{1*}, E.A. Kireeva², I.G. Konkina³, S.I. Urazaeva², L.M. Gazdalieva², U.I. Murinov³

¹Bashkir State University, Ufa, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

³Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

Abstract

Background. The development of endogenous intoxication in the treatment of oncological pathology with cytostatic drugs complicates targeted therapy, so the search for correctors of these conditions is an actual task. Previously, we have shown in vivo the corrective effect of 3d-metal gluconates on the humoral link of immunity with the administration of the widely used cytostatic cyclophosphamide. It is of interest to evaluate the effect of 3d-metal gluconates on changes in leukocyte parameters of endogenous intoxication affected by cyclophosphamide.

Aim. Evaluation of the effect of 3d-metal gluconates (Mn, Fe, Co, Cu, Zn) on the degree of endogenous intoxication in mice against the background of the cytostatic effect of cyclophosphamide.

Material and methods. The experiment was carried out on white laboratory male mice weighing 25–28 g, divided into 9 groups [1 — intact animals, 2 — administration of cyclophosphamide without treatment, 3 — administration of cyclophosphamide and a comparison drug with an immunostimulating effect, 4 — administration of cyclophosphamide and the comparison drug calcium gluconate, groups 5–9 — administration of cyclophosphamide and gluconates of 3d-metals (MnGl, FeGl, CoGl, CuGl and ZnGl, respectively)], 12 individuals each, kept in the vivarium conditions on a standard diet. Endogenous intoxication was induced by a single injection of cyclophosphamide. 3d-metal gluconates (Mn, Fe, Co, Cu, Zn) and comparison drugs (glucosaminylmuramyl dipeptide in the form of Likopid, and calcium gluconate) were used to correct changes in the immune system. The administration of the drugs was started 24 hours after the administration of the cytostatic and then daily orally during 21 days. Blood sampling was performed on the 22nd day. The assessment of the degree of endogenous intoxication was carried out by determining the leukocyte indices: stress activity index, leukocyte intoxication index, nuclear index of the degree of endotoxycosis, and leukocyte shift index. Statistical processing of the results was performed using the Statistica 10.0 program. To calculate the significance of differences between groups, the nonparametric Mann–Whitney test was used. Changes were considered significant at $p < 0.05$.

Results. After the administration of cyclophosphamide in animals, a significant change in the leukocyte formula, which indicates an acute intoxication of the body, was observed: there was a decrease in the content of monocytes (3 times), segmented neutrophils (1.5 times), an increase in stab neutrophils (2 times), lymphocytes (1.1 times). The intake of 3d-metal gluconates led to the correction of leukocyte indices, the degree of which statistically significantly exceeded the degree of correction by the comparison drugs Licopid and Calcium gluconate ($p < 0.05$), and for Zn (II) gluconate it was from 45 to 84%, for Mn (II) gluconate — from 44 to 100%.

Conclusion. Gluconates of 3d-metals reduce the degree of endogenous intoxication caused by cyclophosphamide, increase the reactivity of phagocytes and the regeneration rate of the leukocyte link. In terms of efficiency, 3d-metal gluconates can be arranged in the following order (according to metals): $Mn > Zn > Cu > Co > Fe$.

Keywords: endogenous intoxication, cyclophosphamide, leukocyte indices, immunocorrection, 3d-metal gluconates.

For citation: Knyazeva OA, Kireeva EA, Konkina IG, Urazaeva SI, Gazdalieva LM, Murinov UI. Effect of 3d-metal gluconates on leukocyte parameters of endogenous intoxication. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):427–433. DOI: 10.17816/KMJ2022-427.

Актуальность

Лечение онкологической патологии цитостатическими препаратами часто сопровождается развитием эндогенной интоксикации [1, 2]. Она бывает следствием таких деструктивных про-

цессов, как интенсификация свободнорадикального окисления и лавинообразное ускорение мембранодеструкции, что ведёт к токсинообразованию и срыву компенсаторных возможностей органов детоксикации. При недостатке

факторов, осуществляющих репарацию, клетка оказывается неспособной устранить возникшие повреждения и вступает в апоптоз [2]. Для снижения степени эндогенной интоксикации при химиотерапии используют иммунокорригирующие препараты [1].

Ряд соединений переходных металлов, в частности 3d-металлов, способен оказывать влияние на систему иммунитета — стимулировать фагоцитарную активность лейкоцитов, регулировать функционирование макрофагов, секрецию цитокинов [3–6]. Как показано в работах [7–9], эффективное антиоксидантное и иммуномодулирующее действие проявляют глюконаты ряда 3d-металлов общей формулы $M(Gl)_2 \cdot 2H_2O$ (MGl), где M — Mn, Fe, Co, Cu, Zn.

Ранее нами было показано *in vivo* корригирующее действие MGl на гуморальное звено иммунитета при введении циклофосфида (ЦФ) [10], который находит широкое применение как в клинической практике, так и в научных разработках для создания моделей индуцированной иммуносупрессии [11]. Представляет интерес оценка влияния MGl на изменение степени эндогенной интоксикации на фоне действия ЦФ.

Одним из достоверных методов оценки реактивности иммунной системы при химиотерапии, позволяющих судить о степени эндогенной интоксикации, служит определение лейкоцитарных индексов в пробах периферической крови [12, 13].

Цель

Целью данного исследования была оценка действия глюконатов 3d-металлов (Mn, Fe, Co, Cu, Zn) на степень эндогенной интоксикации у мышей на фоне цитостатического воздействия ЦФ методом определения лейкоцитарных индексов.

Материал и методы исследования

Эксперимент проводили на белых беспородных лабораторных половозрелых мышках-самцах с массой тела 25–28 г, содержащихся в условиях вивария ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России на стандартном питании (ГОСТ Р50258-92) в соответствии с международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997), а также с правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96, ГОСТ 3 51000.4-96; заключение экспертного совета по биомедицинской этике от 25.06.2021).

После окончания эксперимента мышам декантировали под эфирным наркозом.

В работе использовали: цитостатик ЦФ («Бакстер АГ», Швейцария); иммуностимулятор глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) в виде препарата ликолипид (химическое название [4-О-(2-ацетиламино-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозил)-N-ацетилмурамил]-L-аланил-D-α-глутамиламид) (АО «Пептек», Россия), действующим веществом которого он является; кальция глюконат (раствор для инъекций, АО БИННОФАРМ, Россия; CaGl); глюконаты 3d-металлов (MGl), синтезированные и охарактеризованные комплексом физико-химических методов по методикам, описанным ранее [7].

Животные были разделены на 9 групп по 12 особей в каждой. ЦФ вводили в виде однократной внутривенной инъекции (50 мг/кг) во всех группах животных, за исключением интактных. С целью коррекции изменений в иммунной системе после цитостатического воздействия использовали MGl и препараты сравнения ГМДП и кальция глюконат, введение которых начинали через 24 ч после введения цитостатика и далее ежедневно перорально в течение 21 дня в дозе $1/10 LD_{50}$ желудочным зондом в виде водных растворов. Контрольным интактным животным, а также получившим только ЦФ, вводили соответствующий объем дистиллированной воды.

Распределение животных по группам следующее: 1 — интактные, 2 — введение ЦФ без лечения, 3 — группа сравнения с введением ЦФ и иммуностимулятора ГМДП, 4 — группа сравнения с введением ЦФ и кальция глюконата, группы 5–9 — ЦФ и глюконаты 3d-металлов (MnGl, FeGl, CoGl, CuGl и ZnGl соответственно).

На 22-е сутки проводили забор крови и приготовление мазков с окраской по Романовскому-Гимзе. Затем определяли лейкоцитарную формулу с последующим расчётом лейкоцитарных индексов. Для оценки степени эндогенной интоксикации использовали следующие индексы.

1. Индекс стрессорной активности по Л.Х. Гаркави (индекс напряжённости иммунного статуса), отражающий взаимоотношение гуморального и клеточного звеньев иммунной системы: индекс стрессорной активности = лимфоциты / сегментоядерные нейтрофилы. Повышение индекса свидетельствует об эндогенной интоксикации и токсической иммуносупрессии.

2. Лейкоцитарный индекс интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа в модификации Б.А. Рейса, характеризующий активность процессов фагоцитоза и пролиферации нейтрофилов: лейкоцитарный индекс интоксикации = нейтрофилы / моноциты + лимфоциты + эозинофилы.

Таблица 1. Влияние глюконатов 3d-металлов на лейкоцитарную формулу при эндогенной интоксикации мышей циклофосфамидом (ЦФ) (Ме [Q₁–Q₃])

№	Группа, n=12	Эозинофилы	Палочкоядерные нейтрофилы	Сегментоядерные нейтрофилы	Лимфоциты	Моноциты
1	Контроль, интактные	0,4 [0,35–0,43]	1,02 [0,9–1,1]	22,7 [20,9–25,1]	74,3 [67,5–81,4]	1,43 [1,22–1,58]
2	Контроль, ЦФ без лечения	0,03 [0,02–0,04] ¹	1,97 [1,8–2,1] ¹	14,9 [13,3–15,9] ¹	86,4 [77,1–91,9] ¹	0,52 [0,47–0,54] ¹
3	ЦФ+ГМДП	0,81 [0,78–0,83] ^{1,2,4,5,7,8}	0,38 [0,36–0,45] ^{1,2,4–9}	16,3 [15,6–18,3] ^{1,2,5,9}	79,4 [75,0–89,3]	0,61 [0,56–0,66] ^{1,2,4–9}
4	ЦФ+CaGl	0,4 [0,38–0,44] ^{2,5–9}	0,2 [0,17–0,22] ^{1,2,5–8}	16,6 [14,8–17,9] ^{1,2,5,9}	79,0 [73,2–85,3]	1,2 [1,12–1,30] ^{1,2,5–9}
5	ЦФ+MnGl	1,01 [0,92–1,09] ^{1,2,6,7,9}	1,22 [1,13–1,28] ^{1,2,6–9}	23,1 [20,5–23,9] ^{2,6–9}	77,0 [69,0–79,2] ²	1,81 [1,64–2,01] ^{1,2,6,7,9}
6	ЦФ+FeGl	0,78 [0,73–0,87] ^{1,2,7,8}	0,91 [0,86–1,11] ^{2,7–9}	16,6 [16,3–17,8] ^{2,9}	76,1 [71,3–84,1] ^{2–6}	2,63 [2,4–2,8] ^{1,2,8}
7	ЦФ+CoGl	0,51 [0,46–0,55] ^{1,2,8,9}	0,78 [0,74–0,86] ^{1,2,9}	18,0 [16,8–19,4] ^{1,2}	76,6 [71,2–84,1] ²	2,78 [2,54–2,98] ^{1,2,8,9}
8	ЦФ+CuGl	0,98 [0,8–1,0] ^{1,2,9}	0,82 [0,74–0,87] ^{1,2,9}	17,9 [17,1–19,6] ^{1,2}	79,4 [73,9–83,9]	1,76 [1,62–1,96] ^{1,2,9}
9	ЦФ+ZnGl	0,78 [0,73–0,87] ^{1,2}	0,21 [0,19–0,23] ^{1,2}	19,1 [18,3–20,6] ^{1,2}	78,8 [70,3–84,6]	2,39 [2,19–2,62] ^{1,2}

Примечание: ^{1–9}различия достоверны (p < 0,05) по сравнению с группами 1–9; ГМДП — глюкозаминилмурамил-дипептид.

Данный индекс снижается в фазу иммуносупрессии.

3. Ядерный индекс степени эндотоксикоза, характеризующий скорость регенерации нейтрофилов и моноцитов, а также продолжительность их циркуляции в кровяном русле: ядерный индекс степени эндотоксикоза = моноциты + палочкоядерные нейтрофилы / сегментоядерные нейтрофилы. Этот индекс увеличивается в острой фазе интоксикации вследствие цитолиза сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов.

4. Индекс сдвига лейкоцитов, характеризующий отношение гранулоцитов к агранулоцитам. Уменьшение данного индекса свидетельствует о нарушении иммунологической реактивности.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Для расчёта значимости различий между группами применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Изменения считали значимыми при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

Как показали проведённые исследования, после однократного введения ЦФ в дозе 50 мг/кг происходило существенное изменение лейко-

цитарной формулы, в частности содержание эозинофилов упало более чем в 10 раз, моноцитов — почти в 3 раза, сегментоядерных нейтрофилов — примерно в 1,5 раза. Количество палочкоядерных нейтрофилов, напротив, возросло в 2 раза, лимфоцитов — в 1,1 раза (табл. 1). Такие изменения содержания клеток иммунной системы в крови животных, в частности уменьшение соотношения зрелых и молодых нейтрофилов (так называемый сдвиг лейкоцитарной формулы влево), свидетельствуют об острой интоксикации организма животных.

При введении препарата сравнения ГМДП степень интоксикации несколько снижалась, однако на уровень моноцитов препарат не оказывал существенного влияния. При использовании второго препарата сравнения, CaGl, данный показатель практически нормализовался, но остальные значительно отличались от интактных.

Введение MGl приводило к увеличению содержания моноцитов, эозинофилов, сегментоядерных нейтрофилов и уменьшению палочкоядерных нейтрофилов, что может свидетельствовать о стадии восстановления организма. При использовании всех MGl, за исключением FeGl, зарегистрирована нормализация количества лимфоцитов (статистиче-

Таблица 2. Влияние глюконатов 3d-металлов на лейкоцитарные индексы при эндогенной интоксикации мышей циклофосфамидом (ЦФ) (Ме [Q₁–Q₃])

№	Группа, n=12	Индекс стрессорной активности	Лейкоцитарный индекс интоксикации	Ядерный индекс степени эндо-токсикоза	Индекс сдвига лейкоцитов
1	Контроль, интактные	3,11 [2,97–3,41]	0,32 [0,29–0,34]	0,09 [0,08–0,11]	0,32 [0,30–0,36]
2	Контроль, ЦФ без лечения	5,82 [5,53–6,19] ¹	0,19 [0,17–0,21] ¹	0,175 [0,15–0,19] ¹	0,21 [0,19–0,22] ¹
3	ЦФ+ГМДП	4,72 [4,3–5,1] ^{1,2,4,5,7–9}	0,21 [0,19–0,24] ^{1,2,5,9}	0,15 [0,14–0,17] ^{1,2,8}	0,22 [0,20–0,24] ^{1,5,8,9}
4	ЦФ+CaGl	4,81 [4,4–5,2] ^{1,2,5,7–9}	0,21 [0,19–0,22] ^{1,2,5,7–9}	0,17 [0,15–0,20] ^{1,5,9}	0,21 [0,19–0,24] ^{1,5,8,9}
5	ЦФ+MnGl	3,29 [2,96–3,64] ^{2,6–9}	0,31 [0,28–0,32] ^{2,6–9}	0,13 [0,12–0,15] ^{1,2,6–8}	0,32 [0,30–0,36] ^{2,6–9}
6	ЦФ+FeGl	4,65 [4,22–4,96] ^{1,2,9}	0,22 [0,20–0,24] ^{1,2,9}	0,165 [0,16–0,18] ^{1,9}	0,23 [0,22–0,25] ^{1,2,9}
7	ЦФ+CoGl	4,2 [3,95–4,74] ^{1,2}	0,23 [0,22–0,25] ^{1,2}	0,165 [0,15–0,18] ^{1,9}	0,23 [0,22–0,25] ^{1,2,9}
8	ЦФ+CuGl	4,33 [3,78–4,53] ^{1,2}	0,23 [0,22–0,25] ^{1,2}	0,185 [0,17–0,20] ^{1,9}	0,26 [0,24–0,27] ^{1,2}
9	ЦФ+ZnGl	3,98 [3,67–4,27] ^{1,2}	0,24 [0,22–0,25] ^{1,2}	0,14 [0,13–0,16] ^{1,2}	0,27 [0,24–0,28] ^{1,2}

Примечание: ^{1–9}различия достоверны (p < 0,05) по сравнению с группами 1–9; ГМДП — глюкозаминилмурамил-дипептид.

ских различий по этому показателю с группой интактных животных не обнаружено).

Лейкоцитарные индексы для интактных животных заметно изменялись после применения ЦФ, но под действием MGl происходила коррекция этих значений, степень которой достоверно (p < 0,05) превышала степень коррекции под действием препаратов сравнения ГМДП и CaGl (табл. 2).

Распределение субстанций по эффективности коррекции лейкоцитарных индексов может быть представлено следующим образом.

Индекс стрессорной активности: CaGl < ГМДП < FeGl < CoGl < CuGl < ZnGl < MnGl.

Лейкоцитарный индекс интоксикации: CaGl < ГМДП < FeGl < CoGl < CuGl < ZnGl < MnGl.

Индекс сдвига лейкоцитов: CaGl < ГМДП < FeGl < CoGl < CuGl < ZnGl < MnGl.

Ядерный индекс степени эндотоксикоза: CaG < CuGl < CoGl < FeGl < ГМДП < ZnGl < MnGl.

Анализ представленных рядов и полученных численных значений позволяет сделать вывод о высокой степени иммунокоррекции цитотоксического действия ЦФ при использовании MnGl. Лейкоцитарные индексы при введении данного глюконата корректируются практически до значений, полученных для интактных животных. Возможно, в этом случае имеет значение то обстоятельство, что

Mn-супероксиддисмутаза катализирует дисмутацию супероксидного анион-радикала, образование которого связано с деструкцией клеточных мембран. Кроме того, известна также роль ионов марганца в активации РНК-полимеразы¹ и некоторых киназ, участвующих в регенеративных внутриклеточных процессах [14, 15].

Заслуживает внимания также степень эффективности глюконатов цинка и меди, что, возможно, связано с цитопротективными свойствами этих металлов, участвующих в защите дезоксирибонуклеиновой кислоты и транскрипционных факторов (p53, Erg, Sp1, NF-κB, AP1) от свободнорадикального повреждения, ингибирования протеиназ и др. [5, 13].

Выводы

1. Глюконаты 3d-металлов оказывают корригирующее влияние на степень эндогенной интоксикации, вызванной цитостатиком циклофосфамидом.

2. Глюконаты 3d-металлов снижают токсическую иммуносупрессию, увеличивают реактивность фагоцитов и скорость регенерации лейкоцитарного звена.

3. Наиболее высокая эффективность выявля-

¹РНК — рибонуклеиновая кислота.

на у глюконата марганца, далее следуют глюконаты цинка и меди.

Участие авторов. Е.А.К. и С.И.У. проводили исследования; И.Г.К. и Ю.И.М. синтезировали глюконаты 3d-металлов, участвовали в обсуждении результатов и написании статьи; Л.М.Г. обеспечивала доставку и содержание экспериментальных животных, отвечала за сбор материала; О.А.К. анализировала результаты, писала статью, руководила работой.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования №АААА-А20-120012090027-6.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Благодарности. Выражаем благодарность ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН за предоставленное оборудование для исследования синтезированных глюконатов 3d-металлов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борсук О.С., Масная Н.В., Чурин А.А., Шерстобов Е.Ю. Доклинические исследования препаратов природного происхождения в условиях цитостатического воздействия. *Биомедицина*. 2010;(2):53–64. [Borsuk OS, Masnaya NV, Churin AA, Sherstoboev EYu. Preclinical investigation of plants drugs in the conditions of cytostatic influence. *Biomeditsina*. 2010;(2):53–64. (In Russ.)]
2. Корчагина Я.А., Долгих Т.И., Долгих В.Т., Ершов А.В. Патогенетические факторы прогрессирования тяжести общего состояния детей с медуллобластомой мозжечка на фоне химиолучевой терапии. *Лабораторная служба*. 2018;7(3):26–31. [Korchagina YA, Dolgikh TI, Dolgikh VT, Ershov AV. Intensification of processes of free radical oxidation and iron metabolism in children with medulloblastoma of the brain due to chemotherapy. *Laboratornaya sluzhba*. 2018;7(3):26–31. (In Russ.)] DOI: 10.17116/labs2018703126.
3. Скальная М.Г., Скальный А.В. Микроэлементы: биологическая роль и значение для медицинской практики. Сообщение 1. Медь. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2015;(1):15–31. [Skalnaya MG, Skalny AV. Trace elements: the biological role and significance for medical practice. Communication 1. Copper. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2015;(1):15–31. (In Russ.)]
4. Jarosz SA. The effect of feed supplementation with a copper-glycine chelate and copper sulphate on selected humoral and cell-mediated immune parameters in broiler chickens. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2018;102:326–336. DOI: 10.1111/jpn.12750.
5. Haase H, Rink L. Signal transduction in monocytes: the role of zinc ions. *Biometals*. 2007;20:579. DOI: 10.1007/s10534-006-9029-8.
6. Taheri M, Bahrami A, Habibi P, Nouri FA. Review on the serum electrolytes and trace elements role in the pathophysiology of COVID-19. *Biol Trace Elem Res*. 2020;199:2475–2481. DOI: 10.1007/s12011-020-02377-4.
7. Конкина И.Г., Иванов С.П., Князева О.А., Давыдова В.А., Васильева Е.В., Карачурина Л.М., Зарудий Ф.А., Ионова И.А., Гайфутдинова Р.К., Муринов Ю.И. Физико-химические свойства и фармакологическая активность глюконатов Mn (II), Fe (II), Co (II), Cu (II) и Zn (II). *Химико-фармацевтический журнал*. 2002;(1):18–25. [Konkina IG, Ivanov SP, Knyazeva OA, Davydova VA, Vasileva EV, Karachurina LM, Zarudii FA, Ionova IA, Gaifutdinov RK, Murinov YuI. Physicochemical properties and pharmacological activity of MN(II), FE(II), CO(II), CU(II), and ZN(II) gluconates. *Pharmaceutical chemistry journal*. 2002;(1):18–21. (In Russ.)] DOI: 10.1023/A:1015792623287.
8. Князева О.А., Конкина И.Г., Уразаева С.И., Муринов Ю.И. Влияние глюконатов 3d-металлов на активность антиоксидантных ферментов и окислительные процессы *in vivo* при экспериментальном иммунодефиците. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018;13(4):48–52. [Knyazeva OA, Konkina IG, Urazayeva SI, Murinov YuI. Influence of gluconates of 3d metals on the activity of enzymes and oxidative processes *in vivo* against experimental immunodeficient. *Bashkortostan medical newsletter*. 2018;13(4):48–52. (In Russ.)]
9. Князева О.А., Уразаева С.И., Усачёв С.А., Конкина И.Г. Влияние глюконатов 3d-металлов на поглотительную и метаболическую активность фагоцитов при экспериментальном иммунодефиците. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(4):220. [Knyazeva OA, Urazayeva SI, Usachev SA, Konkina IG. The effect of gluconates 3d-metals on the absorbing and metabolic activity of phagocytes in the blood of mice in experimental immunodeficiency. *Modern problems of science and education*. 2018;(4):220. (In Russ.)]
10. Князева О.А., Уразаева С.И., Конкина И.Г., Саптарова Л.М., Газдалиева Л.М., Муринов Ю.И. Антииммуносупрессивное действие глюконатов 3d-металлов при экспериментальном иммунодефиците. *Казанский медицинский журнал*. 2018;99(2):255–259. [Knyazeva OA, Urazayeva SI, Konkina IG, Saptarova LM, Gazdalieva LM, Murinov Yul. Antiimmunosuppressive effect of 3d-metal gluconates in experimental immunodeficiency. *Kazan Medical Journal*. 2018;99(2):255–259. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2018-255.
11. Лебединская Е.А., Лебединская О.В., Тройнич Я.Н., Годовалов А.П., Лосева Л.Ф., Ахматова Н.К. Молекулярно-клеточные механизмы коррекции индуцированной введением циклофосфана иммуносупрессии. *Казанская наука*. 2010;(9):832–836. [Lebedinskaya EA, Lebedinskaya OV, Troynich YN, Godovalov AP, Losev LF, Ahmatova NK. Molecular-cellular mechanisms correction of induced immunosuppression. *Kazanskaya nauka*. 2010;(9):832–836. (In Russ.)]
12. Сипливы В.А., Конь Е.В., Евтушенко Д.В. Использование лейкоцитарных индексов для прогнозирования исхода перитонита. *Клінічна хірургія*. 2009;(9):21–26. [Siplivyy VA, Kon' EV, Evtushenko DV. Leukocyte indices in prediction of outcome in peritonitis. *Klinichna khirurgia*. 2009;(9):21–26. (In Russ.)]
13. Lomako VV. Blood leukocyte indices in male rats of different ages. *Adv Gerontol*. 2020;10(2):135–141. DOI: 10.1134/S2079057020020101.
14. Wang C, Guan Y, Lv M, Su X, Huang X, Jiang Z. Manganese increases the sensitivity of the cGAS-STING pathway for double-stranded DNA and is required for the host defense against DNA viruses. *Immunity*. 2018;48(4):675–687. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.017.
15. Wu Q, Xia Z, Min J, Wang F. Manganese homeostasis at the host-pathogen interface and in the host immune system. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;115:45–53. DOI: 10.1016/j.semcdb.2020.12.006.

Сведения об авторах

Князева Ольга Александровна, докт. биол. наук, проф., каф. биохимии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; olga_knyazeva@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1753-4784>

Киреева Елена Альфредовна, асс., каф. факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; kireevrabota@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6289-4722>

Конкина Ирина Григорьевна, канд. хим. наук, доц., ст. научный сотрудник, лаборатория координационной химии, Уфимский институт химии УФИЦ РАН; irkonk@anrb.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4159-5867>

Уразаева Сабина Ильясовна, канд. мед. наук, асс., каф. психотерапии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; urazaeva2010@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6417-8671>

Газдалиева Луиза Мавлетовна, канд. мед. наук, асс., каф. биологической химии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; luiza_doc@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3784-5133>

Муринов Юрий Ильич, докт. хим. наук, проф., зав. лабораторией координационной химии, Уфимский институт химии УФИЦ РАН; murinov@anrb.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8199-1912>

Author details

Olga A. Knyazeva, M.D., D.Sci. (Biol.), Prof., Depart. of Biochemistry and Biotechnology, Bashkir State University, Ufa, Russia; olga_knyazeva@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1753-4784>

Elena A. Kireeva, Assistant, Depart. of Faculty Therapy, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; kireeva.rabota@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6289-4722>

Irina G. Konkina, Cand. Sci. (Chem.), Assoc. Prof., Senior researcher, laboratory of coordination chemistry, Ufa Institute of Chemistry, Ufa, Russia; irkonk@anrb.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4159-5867>

Sabina I. Urazaeva, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Depart. of Psychotherapy with IDPO course, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; urazaeva2010@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6417-8671>

Luiza M. Gazdalieva, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Depart. of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; luiza_doc@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3784-5133>

Yuri I. Murinov, D. Sci. (Chem.), Prof., Head, Laboratory of coordination chemistry, Ufa Institute of Chemistry, Ufa, Russia; murinov@anrb.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8199-1912>