

УДК 599.323.4:577.17

DOI: 10.33284/2658-3135-102-4-61

**Статус некоторых биоэлементов в организме крыс с окислительным стрессом,  
вызванным влиянием цисплатина и алюминия**

**Ф. Муселин<sup>1,2</sup>, Е. Думитреску<sup>1</sup>, А.О. Дома<sup>1</sup>, Р.Т. Кристина<sup>1</sup>, З. Гарбан<sup>2</sup>, А.Б. Виталару<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> *Банатский университет сельскохозяйственных наук и ветеринарной медицины «Король Румынии Мишель I» из Тимишоара (Тимишоара, Румыния)*

<sup>2</sup> *Румынский филиал Академии Тимишоара (Тимишоара, Румыния)*

<sup>3</sup> *Университет агрономических наук и ветеринарной медицины Бухареста (Бухарест, Румыния)*

**Аннотация.** В статье представлены данные о статусе некоторых важных биоэлементов, которые действуют как кофакторы для различных ферментов у крыс с индуцированным окислительным стрессом при введении алюминия и цисплатина. Исследование было проведено на тридцати шести молодых крысах-альбиносах Вистар (3-месячного возраста), разделённых методом случайного выбора на четыре группы следующим образом: С – контроль, 1 мл физиологического раствора (ФР); E1 – введение AlCl<sub>3</sub> 100 мг/кг массы тела; E2 – введение 10 мг/кг массы тела цисплатина; E3 – введение 100 мг/кг массы тела AlCl<sub>3</sub> и 10 мг/кг массы тела цисплатина. Все введения осуществлялись внутрибрюшинным путём (внутрибрюшинно) один раз в неделю в течение четырёхнедельного периода. Были измерены окислительный стресс, ферменты CAT (каталаза), SOD (супероксиддисмутаза), глутатионпероксидаза (GPx), глутатионредуктаза (GSH-r) и уровни в крови железа, марганца, магния, меди, цинка и селена. Во всех экспериментальных группах наблюдалось значительное снижение CAT, значительное увеличение GPx и GSH-r, незначительное увеличение SOD, незначительные колебания марганца и магния, значительное снижение цинка и меди и незначительное снижение селена. Мы можем заключить, что алюминий и цисплатин могут нарушать нормальное состояние основных биоэлементов через индуцированный окислительный стресс.

**Ключевые слова:** крысы, биоэлементы, микроэлементы, окислительный стресс, цисплатин, алюминий.

UDC 599.323.4:577.17

**The status of some bioelements in rats with oxidative stress induced by cisplatin and aluminum**

**Florin Muselin<sup>1,2</sup>, Eugenia Dumitrescu<sup>1</sup>, Alexandru O Doma<sup>1</sup>, Romeo T Cristina<sup>1</sup>, Zeno Gârban<sup>2</sup>,  
Alexandru B Vițalaru<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> *Banat's University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine "King of Romania Michel I" from Timisoara (Timisoara, Romania)*

<sup>2</sup> *Romanian Academy-Branch Timisoara (Timișoara, România)*

<sup>3</sup> *University of Agronomic Sciences and Veterinary Medicine of Bucharest (București, Romania)*

**Summary.** The paper presents data regarding the status of some important bioelements that act as cofactors for different enzymes in rats with induced oxidative stress by the administration of aluminum and cisplatin. The study was made on thirty-six Wistar albino young rats (three months old) divided randomly in four groups as follows: C – Control, 1 ml of physiologically saline (P.S); E1 – administration of 100 mg/kg bw AlCl<sub>3</sub>; E2 – administration of 10 mg/kg bw cisplatin; E3 – administration of 100 mg/kg bw AlCl<sub>3</sub> and 10 mg/kg bw cisplatin. All administrations were via the intraperitoneal route (i.p.), once a week, for a four weeks period. Were measured the oxidative stress enzymes CAT (catalase), SOD (superoxide dismutase), glutathione peroxidase (GPx), Glutathione reductase (GSH-r) and the blood levels of iron, manganese, magnesium, copper, zinc, and selenium. In all experimental groups were observed the significant decrease of CAT, the significant increase of GPx and GSH-r, not significant increase of SOD, not significant fluctuations of manganese and magnesium, a significant decrease of zinc and copper and

not significant decrease of selenium. We can conclude that aluminum and cisplatinum can impair the normal status of the main bioelements through induced oxidative stress.

**Key words:** rats, bioelements, trace elements, oxidative stress, cisplatinum, aluminium.

### **Введение.**

Многочисленные соединения платины широко используются в качестве химиотерапевтических средств, одним из которых является цисплатин, который чаще всего используется для лечения опухолей, включая рак яичек, яичников, лёгких и мочевого пузыря (Dilruba S and Kalayda GV, 2016; Fuertes MA et al., 2003). Есть много исследований, которые указывают на способность цисплатина вызывать окислительный стресс по различным механизмам (Smigic J et al., 2018; Muselin F et al., 2018).

Алюминий – металл, которого много в земной коре, известен как очень мощный нейротоксичный и репродуктивно-токсический микроэлемент (Liaquat L et al., 2019; Sood PK et al., 2011), его способность вызывать окислительный стресс находит всё больше подтверждений при дальнейшем изучении (Yousef MI, 2004; Muselin F et al., 2014; Benyettou I et al., 2017), не напрямую, но в некоторых случаях через некоторые биоэлементы, такие как железо и медь (Halliwell B and Gutteridge JMS, 1992).

Эссенциальные биоэлементы были определены как элементы, дефицит которых в рационе может неблагоприятно и последовательно изменять биологическую функцию от наиболее благоприятной, и это изменение можно предотвратить или исправить физиологическими количествами элемента (Nielsen FH, 2003).

Известно, что алюминий и цисплатин обладают способностью вызывать окислительный стресс, нарушая активность многочисленных антиоксидантных ферментов (Muselin F et al., 2018; Yousef MI, 2004; Muselin F et al., 2014) и тем самым влияя на нормальное состояние некоторых биоэлементов в организме.

Некоторые из биоэлементов действуют как кофакторы для множества антиоксидантных ферментов, как супероксиддисмутаза (Cu, Zn, Mn), каталаза (Cu, Fe) и глутатионпероксидаза (Se), и благодаря этому могут обладать способностью уменьшить окислительное повреждение в живых организмах (Mérplan C, 2011).

### **Цель исследования.**

Определить статус некоторых биоэлементов в крови крыс в состоянии индуцированного окислительного стресса в результате введения алюминия и цисплатина.

### **Материалы и методы исследования.**

**Объект исследования.** Крысы-альбиносы Вистар, возраст – 3 мес.

До начала эксперимента животных содержали в течение одной недели для акклиматизации, проводимой в соответствии с Директивой 2010/63/EU об обращении с животными, используемыми в научных целях (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0063&rid=2>). Эксперимент был одобрен Этическим комитетом факультета ветеринарной медицины BUASMV Тимишоара (№ 120/2018).

**Схема эксперимента.** Для эксперимента были использованы 3-месячные крысы-альбиносы Вистар (n=36) весом 200±10 г, полученные из уполномоченного животноводческого учреждения Университета медицины и фармации «Виктор Бабес» в Тимишоаре (Румыния), которые были помещены в стандартные поликарбонатные клетки, кормление – вволю стандартным рационом. Они находились в 12-часовом цикле день/ночь при +22±2 °С и относительной влажности 55±10 %.

Крыс в произвольном порядке распределяли по четырём экспериментальным группам (n=9) следующим образом: С – контроль, 1 мл физиологического раствора (ФР) через внутрибрюшинное введение; E1 – внутрибрюшинное введение AlCl<sub>3</sub> (100 мг/кг массы тела); E2 – внутрибрюшинное введение цисплатина (10 мг/кг массы тела); E3 – введение внутрибрюшинно AlCl<sub>3</sub> (100 мг/кг массы тела) и цисплатина (10 мг/кг массы тела). Внутрибрюшинную инъекцию делали один раз в неделю в течение четырёх недель.

В конце эксперимента убой всех крыс проводили путём передозировки анестезирующих агентов (кетамин 10 % – CP Pharma, Германия и Narcoxyl, Intervet International, Нидерланды), кровь собирали в гепаринизированные пластиковые пробирки BD Vacutainer и центрифугировали в течение 10 минут при 3000×g для отделения эритроцитов и плазмы и обработки в соответствии с инструкциями изготовителя набора, промывали три раза солевым раствором и хранили отдельно при -800 ° С до проведения анализов. Оценивали активность каталазы (CAT), глутатионредуктазы (GSH-r) и супероксиддисмутазы (SOD) в эритроцитах, активность глутатионпероксидазы (GPx) в цельной крови с использованием автоматического анализатора Randox RX-Daytona и коммерчески доступных наборов (Randox). Активность антиоксидантного фермента измеряли при +37 °С и выражали в ед./г гемоглобина. Активность каталазы оценивали по методу, описанному Hadwan MH (2018).

Уровни в крови основных биоэлементов, таких как марганец (Mn), селен (Se), магний (Mg), цинк (Zn), медь (Cu) и железо (Fe) были оценены методом атомно-абсорбционной спектроскопии (AAS) с использованием спектрофотометра Perkin Elmer AAAnalyst800.

Подготовку образцов для анализа AAS проводили микроволновым расщеплением Multiwave GO путём добавления 10 мл концентрированной азотной кислоты и 2 мл перекиси водорода на 1 г образца с параметрами, установленными как +120 °С и 800 Вт, в течение 20 мин. Все использованные реагенты были высокой степени чистоты (Suprapur Merk, Германия), калибровочные стандарты были приготовлены из стандартного раствора Merck CertiPur ICP 1000 мг/л.

**Оборудование и технические средства.** Автоматический анализатор Randox RX-Daytona (Randox, Crumlin, UK), коммерчески доступные наборы (Randox, Crumlin, UK), спектрофотометр Perkin Elmer AAAnalyst800 (Perkin Elmer Inc., США), система микроволнового разложения Multiwave GO (Anton Paar, GmbH, Австрия).

**Статистическая обработка.** Полученные результаты были выражены в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего (SEM) односторонним ANOVA с поправкой Бонферрони, учитывая, что различия статистически представлены при  $P \leq 0,05$  или ниже. В качестве программного обеспечения использовалась GraphPad Prism 6.0 для Windows («GraphPad Software», Сан-Диего, США).

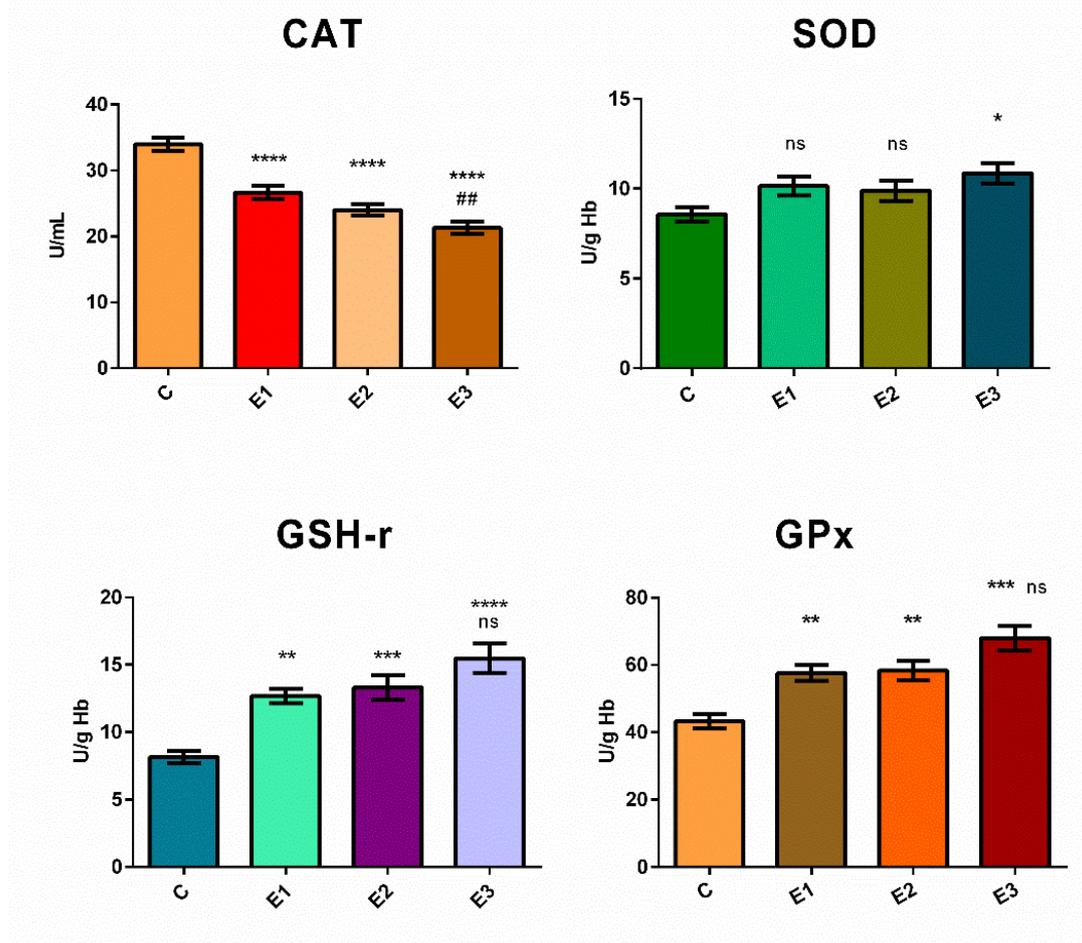
#### **Результаты исследования и их обсуждение.**

Как показано на рисунке 1, в нашем исследовании мы наблюдали увеличение GPx, SOD и GSH-r в группах, подвергшихся воздействию алюминия (+32,77 %,  $P \leq 0,01$ ; +18,35 %,  $P \geq 0,05$ ; +55,81 %,  $P \leq 0,001$ ) и цисплатина (+34,45 %,  $P \leq 0,01$ ; +15,29 %,  $P \geq 0,05$ ; +63,55 %,  $P \leq 0,001$ ) и значительное снижение CAT (-21,57 %,  $P \leq 0,0001$ ; -29,32 %,  $P \leq 0,0001$ ) сравнительно с контрольной группой.

Введение хлорида алюминия и цисплатина значительно увеличивало GPx (+56,69 %,  $P \leq 0,001$ ), SOD (+26,74 %,  $P \leq 0,05$ ), GSH-r (+90,21 %,  $P \leq 0,0001$ ) и значительно снижало активность CAT (-37,21 %,  $P \leq 0,0001$ ) по сравнению с контрольной группой. Тем не менее значения активности ферментов в группе E3 не сильно ( $P \geq 0,05$ ) отличались в сравнении с группами E1 и E2, за исключением того, что активность CAT, которая была значительна ( $P \leq 0,01$ ), снизилась в E3 по сравнению с E1 (-19,93 %).

Алюминий и цисплатин обладают способностью высвобождать свободные ионы железа из биологических комплексов и тем самым посредством реакции Фентона катализируют разложение пероксида водорода до гидроксильных радикалов, инициирующих клеточное повреждение (De Zwart LL et al., 1999; Ward RJ et al., 2001).

В нашем исследовании (рис. 2) уровень Fe в крови крыс, подвергшихся воздействию алюминия и цисплатина, был повышен незначительно только в группах, получавших цисплатин или оба вещества по сравнению с контрольной группой (E1/C: +18,16 %,  $P \geq 0,05$  ; E2/C: 26,49 %,  $P \leq 0,05$ ; E3/C: +31,22 %,  $P \leq 0,05$ ), несущественные ( $P \geq 0,05$ ) различия были между экспериментальными группами (E2/E1: +7,05 %, E3/E1: +11,06 %; E3/E2: +3,74 %).



**Рис. 1 – Ферменты биомаркеров окислительного стресса у крыс, подвергшихся воздействию алюминия и цисплатина**

В сравнении с группой C: \*\* –  $P \leq 0,01$ , \*\*\* –  $P \leq 0,001$ , \*\*\*\* –  $P \leq 0,0001$ .

При сравнении между экспериментальными группами: ns – незначительно. Сравнение между E3 и E1: ## –  $P \leq 0,01$ .

**Figure 1 – Oxidative stress biomarkers enzymes in rats exposed to aluminum and cisplatin**

Comparative to C group: \*\* –  $P \leq 0.01$ , \*\*\* –  $P \leq 0.001$ , \*\*\*\* –  $P \leq 0.0001$ .

Comparative between experimental groups: ns – not significant. Comparative between E3 and E1: ## –  $P \leq 0.01$ .

Железо играет ключевую роль в правильной активности CAT (Skrajnowska D et al., 2013), и мы наблюдали косвенную связь между активностью этого фермента и уровнем железа у крыс, подвергшихся воздействию алюминия и цисплатина.

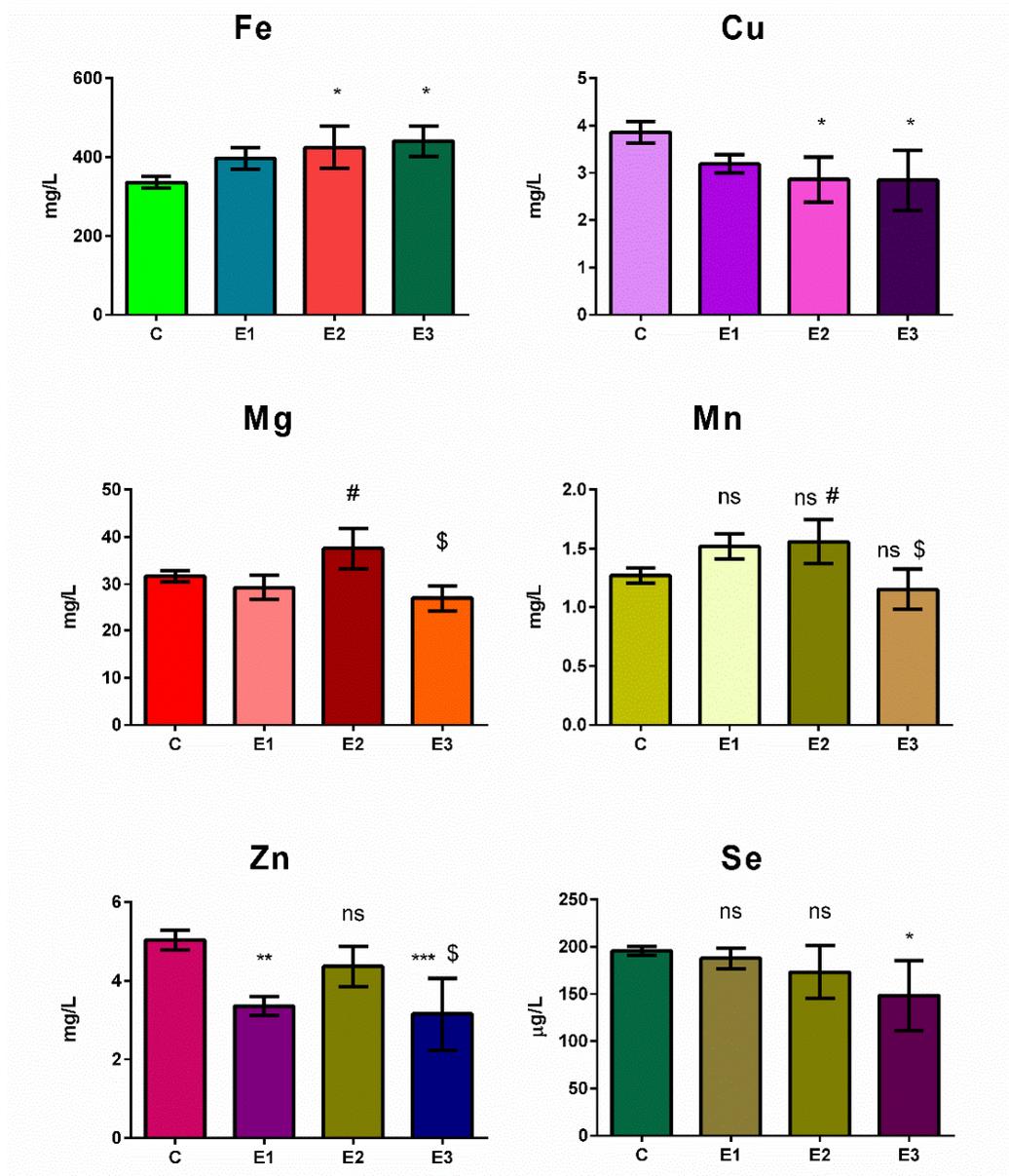


Рис. 2 – Уровни изученных микроэлементов в крови крыс, подвергшихся воздействию алюминия и цисплатина

В сравнении с группой С: \* –  $P \leq 0,05$ , \*\* –  $P \leq 0,01$ , \*\*\* –  $P \leq 0,001$ , ns – незначительно. Сравнение между E2 и С: # –  $P \leq 0,05$ . Сравнение между E3 и E2: \$ –  $P \leq 0,05$ .

Figure 2 – The levels of studied trace elements in blood of rats exposed to aluminum and cisplatinum

Comparative to C group: \* –  $P \leq 0.05$ , \*\* –  $P \leq 0.01$ , \*\*\* –  $P \leq 0.001$ , ns – not significant. Comparative between E2 and C: # –  $P \leq 0.05$ . Comparative between E3 and E2: \$ –  $P \leq 0.05$ .

И алюминий, и цисплатин могут также влиять на Se (Francescato HDC et al., 2001; Guo CH et al., 2009), действуя либо на прямой, либо на косвенный гомеостаз этого биоэлемента в живых организмах. По нашим наблюдениям, снижение уровня Se в крови в группах, получавших алюминий и цисплатин, значительно только в группе, получавшей оба вещества (E1/C: -3,98 %,  $P \geq 0,05$ ; E2/C: -11,44 %,  $P \geq 0,05$ ; E3/C: -24,17 %,  $P \leq 0,05$ ).

GSH-г действует вместе с GPx, и оба они зависят от Se (Mohammadirad A and Abdollahi M, 2011; Shazia Q et al., 2012; Staneviciene I et al., 2017) для надлежащей защиты от свободных радикалов. В настоящем исследовании наблюдалась косвенная корреляция между уровнями Se и активностями обоих ферментов.

Нарушение баланса гомеостаза магния или хронического дефицита магния может привести к чрезмерному образованию свободных радикалов, полученных из кислорода (Barbagallo M and Dominguez LJ, 2014). Мы наблюдали незначительное ( $P \geq 0,05$ ) снижение уровня Mg в крови в группах, которые получали только алюминий (E1/C: -7,49 %) или оба вещества (E3/C: -15,04 %), и значительное увеличение ( $P \leq 0,05$ ) от его уровня в группе, получавшей только цисплатин (E2/C: +18,74 %).

SOD – это металлофермент, содержащий в качестве кофактора Cu, Zn или Mn, представляющий собой передовую линию защиты от активных форм кислорода (АФК) (Miller AF, 2001; Younus H, 2018). В нашем исследовании мы наблюдали снижение Cu, значительное только в группе, получавшей цисплатин или комбинацию веществ (E1/C: -17,24 %,  $P \geq 0,05$ ; E2/C: -25,90 %,  $P \leq 0,05$ ; E3/C: -26,28 %,  $P \leq 0,05$ ), снижение Zn значительно только в группах, которые получали алюминий или комбинацию алюминия и цисплатина (E1/C: -33,30 %,  $P \leq 0,01$ ; E2/C: -13,41 %,  $P \geq 0,05$ ; E3/C: -37,39 %,  $P \leq 0,001$ ). Что касается уровней Mn, мы наблюдали незначительное увеличение ( $P \geq 0,05$ ) в группах, которые получали алюминий (E1/C: +19,21 %) и цисплатин (E2/C: +22,35 %), но в группе, которой вводили оба вещества, мы отметили незначительное ( $P \geq 0,05$ ) снижение уровня Mn по сравнению с контрольной группой (E3/C: -9,41 %).

Rezonaga I и соавторы (1996) отметили, что введение цисплатина у пациентов с онкологическими заболеваниями сопровождалось снижением уровней Zn, Cu и Mg в плазме, в свою очередь Nakamura T и соавторы (2016) не наблюдали значительных изменений Mn, Fe и Cu, но отметили небольшое снижение Zn у пациентов, получавших цисплатин, по сравнению с пациентами, не получавшими лечение.

Что касается введения алюминия, в исследовании Khanna P и Nehru B (2007) было указано на взаимодействие между Al и Zn и вмешательство в активность фермента SOD. Они отметили, что более высокие концентрации Al могут влиять на гомеостаз Zn и Se, что, в свою очередь, может привести к снижению концентраций Zn и Se и увеличению окислительного стресса.

#### **Выводы.**

Введение алюминия и цисплатина крысам сопровождалось увеличением SOD, GSH-г, GPx и снижением активности CAT, что указывает на индукцию окислительного стресса.

В этом состоянии у крыс из группы, получавшей алюминий, наблюдалось увеличение содержания Fe, Mn и снижение содержания Cu, Mg, Se и Zn; в группе, получавшей цисплатин, отмечалось увеличение содержания Fe, Mg, Mn и снижение содержания Cu, Zn и Se.

Мы можем заключить, что алюминий и цисплатин могут нарушать нормальное состояние основных биоэлементов через индуцированный окислительный стресс.

**Это исследование выполнено при финансовой поддержке проекта: Развитие исследовательской инфраструктуры, образования и услуг в области ветеринарной медицины и инновационных технологий для RO 05. Код SMIS-CSNR 2669. Особая благодарность за поддержку г-ну Джорджо Герарди и г-же Даниэле Ксорик от GG Diagnostica**

#### Литература

1. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium, oxidative stress, and aging muscle. Preedy V, editor. Aging: oxidative stress and dietary antioxidants. Academic Press; 2014: 157-166. doi: <https://doi.org/10.1016/C2012-0-02420-9>
2. Benyettou I, Kharoubi O, Hallal N, Benyettou HA, Tair K, Belmokhtar M, Aoues A, Ozaslan M. Aluminium-induced behavioral changes and oxidative stress in developing rat brain and the possible ameliorating role of Omega-6/Omega-3 ratio. J Biol Sci. 2017;17(3):106-117. doi: <https://doi.org/10.3923/jbs.2017.106.117>

3. De Zwart LL, Meerman JHN, Commandeur JNM, Vermeulen NPE. Biomarkers of free radical damage: Applications in experimental animals and in humans. *Free Rad Biol Med*. 1999;26(1-2):202-226. doi: [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00196-8](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00196-8)
4. Dilruba S, Kalayda GV. Platinum-based drugs: past, present and future. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2016;77(6):1103-1124. doi: <https://doi.org/10.1007/s00280-016-2976-z>
5. EUR-Lex. Access to European Union Law [Internet]. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0063&rid=2>
6. Francescato HDC, Costa RS, Rodrigues Camargo SM, Zanetti MA, Lavrador MA, Bianchi Pires MD. Effect of oral selenium administration on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacol Res*. 2001;43(1):77-82. doi: <https://doi.org/10.1006/phrs.2000.0754>
7. Fuertes MA, Alonso C, Perez JM. Biochemical modulation of cisplatin mechanisms of action: enhancement of antitumor activity and circumvention of drug resistance. *Chem Rev* 2003;103(3):645-662. doi: <https://doi.org/10.1021/cr020010d>
8. Guo CH, Hsu GSW, Chuang CJ, Chen PC. Aluminum accumulation induced testicular oxidative stress and altered selenium metabolism in mice. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2009;27(2):176-181. doi: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2008.10.001>
9. Hadwan MH. Simple spectrophotometric assay for measuring catalase activity in biological tissues. *BMC Biochem*. 2018;19: Article number 7. doi: <https://doi.org/10.1186/s12858-018-0097-5>
10. Halliwell B, Gutteridge JMS. Biologically relevant metal ion-dependent hydroxyl radical generation. An Update. *FEBS Letters*. 1992;307(1):108-112. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(92\)80911-Y](https://doi.org/10.1016/0014-5793(92)80911-Y)
11. Khanna P, Nehru B. Antioxidant enzymatic system in neuronal and glial cells enriched fractions of rat brain after aluminum exposure. *Cell Mol Neurobiol*. 2007;27(7):959-969. doi: <https://doi.org/10.1007/s10571-007-9233-2>
12. Liaquat L, Sadir S, Batoool Z, Tabassum S, Shahzad S, Afzal A, Haider S. Acute aluminum chloride toxicity revisited: Study on DNA damage and histopathological, biochemical and neurochemical alterations in rat brain. *Life Sci*. 2019;217:202-211. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2018.12.009>
13. Méplan C. Trace elements and ageing, a genomic perspective using selenium as an example. *J Trace Elem Res Med Biol*. 2011;S1:S11-S16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2010.10.002>
14. Miller AF. Fe-superoxide dismutase. In: Wieghardt K, Huber R, Poulos TL, Messerschmidt A, editors. *Handbook of metalloproteins*. Chichester: Wiley; 2001: 668-682.
15. Mohammadirad A, Abdollahi M. A systematic review on oxidant/antioxidant imbalance in aluminium toxicity. *J Pharmacol*. 2011;7(1):12-21. doi: 10.3923/ijp.2011.12.21
16. Muselin F, Dumitrescu E, Berbecea A, Doma AO, Brezovan D, Savici J, Trif A, Cristina RT. The effect of cisplatin administration on certain trace elements homeostasis in rats and the protective effect of silver birch (*Betula pendula*) sap. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;50:474-481. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.02.002>
17. Muselin F, Trif A, Stana GL, Cristina TR, Grăvilă C, Măcinic I, Dumitrescu E. Protective effects of aqueous extract of *Sempervivum tectorum* L (*Crassulaceae*) on aluminium-induced oxidative stress in rat blood. *Trop J Pharm Res*. 2014;13(2):179-184. doi: <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v13i2.2>
18. Nakamura T, Takahashi M, Niigata R, Yamashita K, Kume M, Hirai M, Yasui H. Changes in blood concentrations of trace metals in cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Biomed Rep*. 2016;5(6):737-744. doi: <https://doi.org/10.3892/br.2016.789>
19. Nielsen FH. Trace elements. *Encyclopedia of Food Science and Nutrition*. 2-nd ed. Caballero B, Trugo L, Finglas P, editors. London, England: Academic Press; 2003:5820-5828.
20. Pezonaga I, Taylor A, Dobrota M. The effects of platinum chemotherapy on essential trace elements. *Eur J Cancer Care*. 1996;5(2):122-126. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.1996.tb00219.x>
21. Shazia Q, Mohammad ZH, Rahman T, Shekhar HU. Correlation of oxidative stress with serum trace element levels and antioxidant enzyme status in beta thalassemia major patients: a review of the literature. *Anemia*. 2012;2012:Article ID 270923:7 p. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/270923>

22. Skrajnowska D, Bobrowska-Korcza B, Tokarz A, Bialek S, Jezierska E, Makowska J. Copper and resveratrol attenuates serum catalase, glutathione peroxidase, and element values in rats with DMBA-induced mammary carcinogenesis. *Biol Trace Elem Res.* 2013;156(1-3):271-278. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9854-x>

23. Smigic J, Stojic I, Zivkovic V, Srejovic I, Nikolic T, Jeremic J, Sabo T, Jakovljevic V. The effects of chronic administration of cisplatin on oxidative stress in the isolated rat heart. *Ser J Exp Clin Res.* 2018;19(1):11-16. doi: <https://doi.org/10.1515/sjecr-2017-0003>

24. Sood PK, Nahar U, Nehru B. Curcumin attenuates aluminum-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in rat brain. *Neurotox Res.* 2011;20:351-361. doi: <https://doi.org/10.1007/s12640-011-9249-8>

25. Staneviciene I, Ivanov L, Kursvietiene L, Viezeliene D. Short-term effects of aluminum and selenium on redox status in mice brain and blood. *Trace Elem Electrolytes.* 2017;34(2):74-80. doi: [10.5414/TEX01472](https://doi.org/10.5414/TEX01472)

26. Ward RJ, Zhang Y, Crichton RR. Aluminium toxicity and iron homeostasis. *J Inorg Biochem.* 2001;87(1-2):9-14. doi: [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(01\)00308-7](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(01)00308-7)

27. Younus H. Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *J Health Sci. (Qassim).* 2018;12(3):88-93.

28. Yousef MI. Aluminium-induced changes in hemato-biochemical parameters, lipid peroxidation and enzyme activities of male rabbits: protective role of ascorbic acid. *Toxicology.* 2004;199(1):47-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.02.014>

**Муселин Флорин**, PhD, DVM, MS, доцент кафедры токсикологии факультета ветеринарной медицины, Банатский университет сельскохозяйственных наук и ветеринарной медицины «Король Румынии Мишель I» из Тимишоара, 300645, Тимишоара, Румыния, Кале Арадулуй 119; Румынский филиал Академии Тимишоара, 300223, Тимишоара, Румыния, Бульвар Михай Витазу 24, e-mail: [florin.muselin@gmail.com](mailto:florin.muselin@gmail.com)

**Думитреску Евгения**, PhD, DVM, доцент кафедры фармакологии и фармацеи факультета ветеринарной медицины, Банатский университет сельскохозяйственных наук и ветеринарной медицины «Король Румынии Мишель I» из Тимишоара, 300645, Тимишоара, Румыния, Кале Арадулуй 119

**Дома Александру Октавиан**, студент факультета ветеринарной медицины, Банатский университет сельскохозяйственных наук и ветеринарной медицины «Король Румынии Мишель I» из Тимишоара, 300645, Тимишоара, Румыния, Кале Арадулуй 119

**Кристина Ромео Теодор**, DVM, профессор, заведующий кафедрой ветеринарной фармакологии и фармацеи факультета ветеринарной медицины, Банатский университет сельскохозяйственных наук и ветеринарной медицины «Король Румынии Мишель I» из Тимишоара, 300645, Тимишоара, Румыния, Кале Арадулуй 119, 300645

**Гарбан Зенон**, PhD, профессор, член-корреспондент Румынской Академии наук, член Румынской Академии медицинских наук, член-учредитель «Рабочей группы по исследованию металлов в биологических системах», Румынский филиал Академии Тимишоара, 300223, Тимишоара, Румыния, Бульвар Михай Витазу 24

**Виталару Александру Богдан**, PhD, DVM, доцент факультета ветеринарной медицины, Университет агрономических наук и ветеринарной медицины Бухареста, площадь Независимости 105, 050097 Бухарест, Румыния.

Поступила в редакцию 25 ноября 2019 г.; принята после решения редколлегии 16 декабря 2019 г.; опубликована 31 декабря 2019 г. / Received: 25 November 2019; Accepted: 16 December 2019; Published: 31 December 2019