

# МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В МЕДИЦИНЕ

TRACE ELEMENTS IN MEDICINE

---

Том 21

Сентябрь

September

Vol.21

Вып. 3

2020

2020

No. 3

Москва • 2020 • Moscow

**Орган Российского общества медицинской элементологии  
и Института микроэлементов ЮНЕСКО**

*Journal of the Russian Society of Trace Elements in Medicine  
and Trace Element - Institute for UNESCO*

**Журнал основан и издается при поддержке  
АНО «Центр биотической медицины»**

*Founded and supported by  
ANO "Centre for Biotic Medicine"*

Номер выпущен в сентябре 2020  
*Published in September 2020*

Международный научно-практический рецензируемый журнал

Издается с 2000 г. на русском и английском языках

*The journal is peer-reviewing  
Issued since 2000 in Russian and English*

Журнал включен в перечень ВАК

*Journal is accredited by Supreme Attestation Commission  
of the Russian Federation*

Журнал выходит 4 раза в год

*The journal is quarterly*

Адрес редакции:

105064 Москва, ул. Земляной Вал, 46, АНО ЦБМ

E-mail: journaltem@gmail.com

Факс: (495)936-01-38

Address:

105064 Moscow, Zemlyanoy Val str., 46, NGO CBM

E-mail: journaltem@gmail.com

Fax: (495)936-01-38

Подписано в печать 25.09.2020. Формат 60×90/8

Гарнитура Таймс. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 7,75. Тираж 100 экз.

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

**ПРОТИВОВИРУСНАЯ, АНТИОКСИДАНТНАЯ  
И КАТАЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ  
В НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ОКИСЛЕНИЯ**

**Н.Я. Спивак<sup>1</sup>, В.Г. Каплуненко<sup>2\*</sup>, Н.В. Косинов<sup>2</sup>, А.В. Скальный<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Институт микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного НАН Украины, Киев, Украина

<sup>2</sup> ООО «Наноматериалы и нанотехнологии», Киев, Украина

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет);  
Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

**РЕЗЮМЕ.** Рассмотрена роль микроэлементов в защите организма от вирусов. Сделан акцент на высокой противовирусной активности микроэлементов, которую они проявляют, если находятся в низкой степени окисления. Микроэлементы в низкой степени окисления позволяют создавать антисептики нового поколения. Безопасные для человека. Раскрыт механизм противовирусного действия микроэлементов в низкой степени окисления, основанный на подавлении микроэлементными электростатического кулоновского взаимодействия вируса с клеткой. Антисептики нового поколения могут стать эффективными профилактическими средствами защиты организма от инфекции COVID-19 в связи с тем, что вакцина от коронавируса SARS-CoV-2 находится в стадии разработки, а лекарств прямого действия от него нет. Приведены составы субстанций для фармацевтического применения на основе противомикробных микроэлементов в низкой степени окисления, которые могут использоваться или непосредственно, или в качестве исходных материалов для производства лекарственных препаратов против коронавируса SARS-CoV-2. Водные растворы микроэлементных антисептиков пригодны для ингаляционного и интраназального применения и могут быть использованы в виде аэрозоля или спрея для горла и носа или капель для глаз при первых симптомах заболевания, а также при высоких рисках заражения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** низкая степень окисления, противовирусные микроэлементы, COVID-19, SARS-CoV-2, противовирусные субстанции, антиоксидант, электростатическое взаимодействие, инактивация вирусов на слизистых оболочках.

**ВВЕДЕНИЕ**

Роль микроэлементов в организме человека не ограничивается катализом биохимических процессов и активацией ферментов, она намного шире традиционных представлений об их участии в реакциях обмена, синтезе белка, кроветворении, костеобразовании, размножении, реакциях иммунитета. В частности, все больше исследований подтверждают уникальную роль микроэлементов в защите организма от патогенных микроорганизмов (Скальный, 2004). Микроэлементы, обладающие антимикробным эффектом, способны стать основой антисептиков и дезинфицирующих средств нового поколения. Уникальность микроэлементов состоит в том, что они, выполняя функции антисептиков, не являются чужеродными для организма веществами

и, оставаясь незаменимыми веществами для катализа биохимических процессов, дополнительно выполняют функцию защиты организма от патогенной микрофлоры. Микроэлементы не могут напрямую инактивировать вирусы, но они ограничивают возможности вирусов реализовывать функцию адсорбции на рецепторах клеточной стенки и тем самым уменьшают вероятность заражения.

В медицинской практике широко известно антимикробное действие таких микроэлементов, как Ag, Au, Pt, Pd, Си и Zn (Morton et al., 1977). Микроэлементы, обладающие антимикробным эффектом, применяются в составе препаратов для защиты организма от инфекции, вызванной вирусами, в том числе коронавирусом человека и коронавирусом атипичной пневмонии. Для этого,

\* Адрес для переписки:

**Каплуненко Владимир Георгиевич**

E-mail: kaplunenkov@gmail.com

например, используются йодиды, выбранные из группы, состоящей из CuI, AgI, SbI<sub>3</sub>, IrI<sub>4</sub>, GeI<sub>4</sub>, GeI<sub>2</sub>, SnI<sub>2</sub>, SnI<sub>4</sub>, TiI, PtI<sub>2</sub>, PtI<sub>4</sub>, BiI<sub>3</sub>, AuI, AuI<sub>2</sub>, FeI<sub>2</sub>, CoI<sub>2</sub>, NiI<sub>2</sub>, ZnI<sub>2</sub>, HgI и InI<sub>3</sub>, а также соединения одновалентной меди, из группы, которая состоит из CuCl, CuOOCCH<sub>3</sub>, CuBr, CuI, CuSCN, Cu<sub>2</sub>S и Cu<sub>2</sub>O (Патент RU № 2542488, 2015).

Присутствие йода и брома в соединениях значительно усиливает вирулицидное действие других антимикробных микроэлементов (Скальный, Велданова, 2004).

В настоящее время во всем мире предпринимаются беспрецедентные меры для борьбы с пандемией COVID-19. Это вызвано быстрым распространением коронавируса SARS-CoV-2 и высокой смертностью при заражении. В связи с тем, что вакцина от коронавируса находится в стадии разработки, а лекарств прямого действия от коронавируса нет, на первый план выходит задача разработки профилактических средств защиты организма от инфекции COVID-19.

**1-я линия защиты от вирусов – противовирусные средства на основе антимикробных микроэлементов для инактивации вирусов на слизистых оболочках.** Поскольку оболочка вируса состоит из липидов, то ее можно разрушить обработкой этанолом, органическими растворителями, мылом и другими дезинфицирующими средствами. На этом, в основном, построена стратегия противодействия коронавирусу SARS-CoV-2, которая решает лишь малую часть задачи защиты от инфекции, а именно снижает количество вирусов в среде обитания человека. В то же время обработка поверхностей и кожных покровов антисептиками позволяют вести борьбу с вирусами лишь «на дальних подступах» к организму. К борьбе с вирусом «на дальних подступах» также относятся: использование масок, соблюдение дистанции, ограничение общения людей, самоизоляция, обсервация. Но если при этом вирус потенциально опасен, то в случае попадания в организм он представляет уже реальную угрозу. Мероприятия 1-й линии защиты позволяют уменьшить количество патогена на поверхностях и не превысить инфицирующую дозу, что снижает вероятность заражения.

**2-я линия защиты от вирусов – противодействие вирусам на слизистых оболочках дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).** После попадания вирусов в организм нужны другие подходы, другие методы и

средства для борьбы с вирусами. Основная задача состоит в том, чтобы уменьшить количество активных вирусов на слизистых оболочках и помешать их адсорбции на рецепторах клетки, не нанося вреда организму. Мероприятия 2-й линии защиты позволяют уменьшить количество патогена на слизистых оболочках, что снижает вероятность заражения, и уменьшает вирусную нагрузку, Уменьшение вирусной нагрузки снижает риск заболевания в тяжелой форме.

**3-я линия защиты от вирусов – инактивация вирусов, проникших в клетки, и помощь иммунной системе организма.** После проникновения вирусов в клетки необходима помощь иммунной системе организма. Для этого нужны специальные препараты, не токсичные и не чужеродные для организма. Мероприятия 3-й линии защиты позволяют уменьшить количество патогена внутри организма, позволяют стимулировать иммунный ответ организма и уменьшить вирусную нагрузку.

Требования к безопасности применяемых средств растут по мере перехода от 1-й линии защиты к 3-й линии защиты

### **ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ АНТИМИКРОБНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ДЛЯ ОБРАБОТКИ ПОВЕРХНОСТЕЙ**

Инактивация нежелательных микроорганизмов, например с помощью антибиотиков и дезинфектантов, имеет побочное действие. Антибиотики и дезинфектанты, как правило, являются веществами, опасными для человека. Поэтому все большее значение приобретают профилактические меры, т.е. создание условий, неблагоприятных для жизни и размножения микроорганизмов. Наибольшие перспективы в этом направлении имеет подход, основанный на применении *микроэлементов, обладающих антимикробным эффектом*, к которым обычно относятся серебро, медь, олово, железо, свинец, висмут, золото, осмий, молибден, вольфрам, цинк, индий, кобальт, марганец, хром. Перечисленные микроэлементы широко применяют для инактивации вирусов на поверхностях. К таким микроэлементам не развивается стойкость микроорганизмов, они не токсичны и не вызывают побочных эффектов (Shahverdy et al., 2007).

Анализ патентной и научно-технической информации выявил большое количество техни-

ческих решений и исследований, в которых микроэлементы, обладающие антимикробным эффектом, активно используются для защиты от вирусов. Широкая география и большая глубина исследований подтверждают перспективность такого подхода, а также то, что роль микроэлементов в биологии не исчерпывается их участием в биохимических реакциях.

В патенте США № 5520664 описано применение микроэлементов в элементарной форме, обладающих антимикробным эффектом, для обеззараживания поверхностей. Для этого используются хром, алюминий, никель, вольфрам, молибден, платина, иридий, золото, серебро, ртуть, медь, цинк и кадмий (Patent US No 5520664, 1996). В патенте Японии JP 2001-04022 описано применение таких микроэлементов, как серебро, платина, медь, цинк, никель, кобальт, молибден и хром для антимикробной обработки поверхностей. Микроэлементы, обладающие антимикробным эффектом, позволяют эффективно решать задачу инактивации вирусов на поверхностях изделий и инструментов медицинского назначения (Патент Украины № 39786, 2009). Разработана ткань с ионами двухвалентной меди, которая инактивирует вирус гриппа (Патентная заявка Японии № 2006-188499). Предложен противомикробный текстиль, содержащий наночастицы серебра, меди, цинка, золота, платины, палладия, магния, иридия, олова (Патент Украины № 91619, 2010). В европатентах EP № 2332554, EP № 2786760 и в заявке WO 2010/026730 описано противовирусное средство для обработки поверхностей с использованием соединений одновалентной меди, из группы, состоящей из CuCl, CuOOCCH<sub>3</sub>, CuBr, CuI, CuSCN, Cu<sub>2</sub>S и Cu<sub>2</sub>O. Для усиления противовирусного действия меди дополнительно применяются оксиды магния, бария, алюминия, олова, титана, цинка, циркония, железа, вольфрама, висмута и индия. В патенте Италии ITBO 20080418A1 описан способ дезинфекции окружающей среды и предметов с применением ионов серебра (Patent ITBO 20080418A1). В китайском патенте CN 1369206 и в заявке WO 2005023206 предложено антисептическое средство с применением серебра и цинка для обработки кожных покровов (WO 2005023206, 2005). В патенте Германии № 10141117 для инактивации микробов на поверхностях описано применение серебра, меди, цинка, магния, церия, железа (Patent DE

10141117). В патенте США US 6605751 и в Евразийском патенте EA 013401 представлены обладающие противомикробной активностью композиции, содержащие серебро. Антимикробные микроэлементы применяются для обработки лицевых защитных масок (Патент Украины № 49744, 2010; Патент RU № 2549065, 2015).

Микроэлементы серебро, медь, золото, платина, палладий, иридий используются для обработки гигиенических изделий (салфетка, платок, полотенце, туалетная бумага) или подобных изделий для придания им антимикробных свойств (Патент Украины № 49024, 2010; № 58878, 2011).

Микроэлементы цинк, серебро, золото, платина, магний, марганец, кобальт, молибден, хром, селен, кремний, германий, ванадий, висмут содержатся в составе косметических средств для защиты от микробов (Патент Украины № 50949, 2010). Серебро, медь, золото, магний используются для обеззараживания в составе хирургической шовной нити (Патент Украины № 32794, 2008). Микроэлемент церий в форме стабилизированного лимонной кислотой диоксида церия значительно усиливает противомикробную активность антисептиков (Патент Украины № 137432, 2019)

Карбоксилаты микроэлементов с противомикробным эффектом используются в универсальном дезинфектанте, содержащем ионы микроэлементов из группы, которая включает в себя серебро, медь, магний, цинк, золото, платину, палладий, иридий, олово, титан. Карбоксилаты получают взаимодействием наночастиц микроэлементов с карбоновой кислотой (Патент Украины № 51843, 2010).

Исследование воздействия на вирусы ионов серебра, меди, германия, платины, золота, олова, иридия, кобальта, никеля, палладия совместно с йодом показали очень высокий уровень инактивации, составляющий 99,999% после 30 мин воздействия (Патент RU № 2613820, 2011).

Установлено, что титан, йод и сера проявляют высокую противовирусную активность по отношению к штамму вируса SV-AV13 (Патент Украины № 120242, 2019; № 119313, 2019). Еще большая инактивация вирусов наблюдается при совместном применении двух антимикробных микроэлементов – титана и серебра (Liga et al., 2011).

Таким образом, для 1-й линии защиты в мире разработано и используется большое количество средств с применением микроэлементов,

обладающих антимикробным эффектом. Основным недостатком таких средств является узкая сфера их целевого применения, ограниченная обработкой поверхностей. В первую очередь это обусловлено тем, что входящие в их состав вещества и их соединения недостаточно эффективны при применении их внутри организма, а в ряде случаев являются токсичными для человека.

### **ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ АНТИМИКРОБНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ДЛЯ ИНАКТИВАЦИИ ВИРУСОВ НА СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧКАХ**

Поражающее действие вирусов начинается прежде всего на слизистых оболочках организма. Для защиты слизистых оболочек дыхательных путей и ЖКТ от вирусов наиболее перспективны средства, мешающие выполнению вирусами их природных функций – функций адсорбции и проникновения в клетку. Поэтому приобретает особую актуальность разработка средств для стимуляции механизмов неспецифической защиты организма от инфекции и инактивации вирусов. Для решения этой задачи применяемые средства, с одной стороны, должны быть токсичными для вирусов, с другой стороны, не токсичными для человека.

Взаимодействие вируса с клеткой начинается с процесса адсорбции на рецепторах клеточной мембраны, т.е. прикрепления вирусов к поверхности клетки. Исследования показывают, что адсорбция коронавируса на клеточной мембране зависит от электрического заряда вирусной частицы (Стегний и др., 2015). Поэтому воздействие на электрический заряд вирусных частиц и на заряд рецепторов клетки становится новым действующим фактором снижения адсорбционной способности вирусов. Применяемые антисептики должны обладать возможностью реализовывать этот действующий фактор. Идеальными кандидатами на выполнение такой задачи являются антимикробные микроэлементы. Причем при необходимости реализовать электрический действующий фактор они должны обладать электронно-донорной (антиоксидантной) активностью.

Действие антимикробных микроэлементов, обладающих электронно-донорной (антиоксидантной) активностью, должно быть направлено на то, чтобы до конечной цели – в клетку орга-

низма, где происходит репликация вирусов, попало как можно меньше активных вирусов. Это должно происходить даже при условии, если первоначальное количество попавших в организм вирусов было большим. Такое «прореживание» массива вирусов и перевод их из активного состояния в неактивное достигается инактивирующим действием электронно-донорных микроэлементов на слизистых оболочках дыхательных путей и ЖКТ. Факторами, снижающими адсорбционную активность вируса, являются катионы микроэлементов и избыточные электроны микроэлементного антисептика, которые воздействуют на перераспределение поверхностного электрического заряда вирусов и рецепторов. Микроэлементы используют свои избыточные электроны и создают на слизистых оболочках электронно-донорную среду. Это влияет на электрические заряды пепломеров вирусов и рецепторов клетки и мешает вирусам проникать в клетку «хозяина». В результате нарушения природного распределения (перераспределения) поверхностных электрических зарядов вирус утрачивает возможность адсорбироваться на клеточной мембране и становится неактивным.

Подтверждением реальности такого процесса электрической инактивации вирусов является инактивация вируса ящура под действием электрического заряда (Пономарев, 1996). Результаты исследований подтвердили дипольный характер распределения электрических зарядов на поверхности вирусных частиц. Показано, что вирионы вируса ящура обладают суммарным электроотрицательным зарядом (Пономарев, 1996). Физический метод инактивации вируса ящура, который относится к (+) РНК-вирусам и содержит одноцепочечную геномную РНК положительной полярности и шиповидную поверхность, основан на изменении распределения электрических зарядов на поверхности вируса. Результаты исследований показали, что устойчивость вируса ящура зависит от сохранения природного базового свойства вирусных частиц – их электрического заряда (Пономарев, 1996). Изменение распределения поверхностного электрического заряда вируса приводит к изменению его функциональных возможностей, прежде всего, к потере способности прикрепляться к клетке.

Многочисленные исследования подтверждают возможность инактивации вирусов в различных средах за счет воздействия внешних

электрических зарядов. Известен способ инактивации вирусов в водных средах под действием электростатического поля, приводящей к потере вирусом способности к репликации. (Патент РФ № 2506232, 2014). Инактивация вирусов в воздухе под действием электростатического поля позволяет инактивировать до 100% вирусов за кратчайшее время – 4.0–36.0 с (Международная заявка WO 2008/057010A3, 2008).

Известно дезинфицирующее средство, в котором электрически заряженные наночастицы антимикробных микроэлементов использовались для обеззараживания объектов в окружающей среде. Микроэлементы были выбраны из группы, в которую входят серебро, медь, магний, цинк (Патент Украины № 27957, 2007; № 39407, 2009). Противовирусное средство, содержащее антимикробные микроэлементы йод, серебро, медь, золото, платина, палладий, иридий, магний, цинк, олово, титан в форме карбоксилатов, предложено для защиты слизистых оболочек (Патент Украины № 52849, 2010).

Таким образом, для 2-й линии защиты разработка противовирусных средств с применением электронно-донорных микроэлементов находится на начальной стадии и требует к себе повышенного внимания, особенно в связи с пандемией COVID-19.

### **ПРИМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ**

Как правило, имеющиеся в терапевтической практике противовирусные препараты обладают довольно низкой эффективностью. Они имеют узкий спектр действия и в лучшем случае эффективны в пределах одного семейства, т.е. «один вирус/один препарат», к ним часто формируется резистентность у вирусов. Становится актуальным поиск нетоксичных, эффективных противовирусных препаратов с широким спектром действия (Патент RU № 2697887, 2019).

Подтвержденные случаи электрической инактивации вирусов заставляют с иных позиций рассматривать действующие факторы инактивации и, соответственно, подбирать вещества, которые могут нести в себе этот новый фактор – электрический действующий фактор. Носителем такого действующего фактора являются вещества, проявляющие электронно-донорную (антиоксидантную) активность.

В научной литературе есть примеры исследований, указывающих на способность природных антиоксидантов проявлять противовирусную активность. Так, Yu. Zhang et al. продемонстрировали результаты исследований по влиянию антиоксидантов на вирус японского энцефалита (Zhang et al., 2014; Крылова и др., 2016). Инактивирующее действие антиоксидантов при гриппозной инфекции представлены в исследовании Yinghua Li et al. (Крылова и др., 2016; Yinghua Li et al., 2018). Известна композиция антиоксидантов, которая является высокоэффективным противовирусным средством в отношении РНК-содержащих вирусов (Патент RU № 2697886, 2019).

Исследования инактивирующего воздействия антиоксидантов на одноцепочечные (+) РНК-вирусы на примере флавивирусов подтвердили их высокое противовирусное действие на различных этапах жизненного цикла вирусов, таких как адсорбция, проникновение, репликация, сборка и выход вирионов (Крылова и др., 2016). Исследовались антиоксиданты природного происхождения – полифенольные соединения, основным источником которых являются морские растения, например, полифенольный комплекс, выделенный из морских трав семейства Zosteraceae, который обладает широким антивирусным действием.

Противовирусная активность антиоксидантов обнаружена в отношении вирусов герпеса, различных штаммов вируса гриппа, вируса иммунодефицита (Chung et al., 2015; Крылова и др., 2016), вируса папилломы человека, а также ротавируса и коронавируса (Yi L. et al., 2004; Крылова и др., 2016). Показано, что антиоксиданты ингибируют адсорбцию вируса EV71, его репликацию и продукцию вирусных частиц (LvX. et al., 2014; Крылова и др., 2016).

Комплекс коллоидных частиц диоксида церия, стабилизированный лимонной кислотой, первоначально предназначенный для антиоксидантной защиты организма, проявляет высокую антивирусную активность и используется как средство доставки биологически активных молекул в зону действия вирусной инфекции. Это расширяет спектр биологического действия микроэлемента церия, известного мощного антиоксиданта, способного тормозить старение организма и предотвращать заболевания, связанные с развитием оксидативного стресса (Щербаков и

др., 2016). Выявлена способность диоксида цезия значительно усиливать противовирусную активность антисептиков. Разработан способ повышения антимикробной активности антисептиков с применением антиоксиданта на основе цезия (Патент України № 134206, 2019).

В исследовании (Крылова и др., 2016) выяснилось, что совместное применение нескольких антиоксидантов демонстрирует более высокую противовирусную активность, чем каждый из компонентов в отдельности. Изучался природный антиоксидант – хиноидный пигмент морских ежей совместно с аскорбиновой кислотой и  $\alpha$ -токоферолом (Патент RU № 2697886, 2019). Исследование влияния данной композиции антиоксидантов на жизненные циклы вирусов показало, что основным механизмом противовирусного действия этих веществ является непосредственная инактивация вирусных частиц. Авторы не исключают, что высокая вирулицидная активность антиоксидантов обусловлена их способностью препятствовать взаимодействию прикрепительных вирусных белков и вирусспецифических рецепторов клеток. Не исключено, что антиоксиданты могут подавлять ранние этапы жизненного цикла вирусов до их репликации, а также то, что их противовирусная активность связана с модуляцией внутриклеточных сигнальных путей. Высказано предположение, что вирулицидное действие антиоксидантов обусловлено их способностью блокировать рецепторные вирусные структуры и таким образом ингибировать адсорбцию и вход вирусов в клетку (Крылова и др., 2019).

В другом исследовании (Крылова и др., 2019) сделано предположение, что широкий спектр противовирусной активности антиоксидантов объясняется тем, что эти вещества целенаправленно воздействуют не только на некоторые этапы жизненного цикла вирусов, но и на клеточные сигнальные пути, которые могут эксплуатироваться различными вирусами. Отмечается, что целенаправленное воздействие на клеточные сигнальные пути организма, которыми пользуются вирусы, является перспективной противовирусной стратегией. Авторы отмечают, что механизмы, лежащие в основе противовирусного действия антиоксидантов, до конца не изучены, но могут быть объяснены редокс-регулирующими функциями этих веществ (Крылова и др., 2016). Антиоксиданты при инактивации вирусов воздействуют не только на вирусы,

но и на клетки, а именно на клеточные сигнальные пути, что подтверждено на примере гриппозной инфекции в исследовании действия селена на вирусы (Yinghua Li et al., 2018).

Несмотря на очевидную перспективность применения антиоксидантов в качестве противовирусных средств, работ по их исследованию относительно мало (Крылова и др., 2016). В связи с этим целесообразно проводить поиск других электронно-донорных веществ, в том числе микроэлементов с электронно-донорным свойством, для применения в качестве противовирусных препаратов широкого спектра действия, где действующим фактором противовирусной активности будет их антиоксидантная активность. Для этого разработана технология получения водных растворов карбоксилатов микроэлементов с высокой антиоксидантной активностью, позволяющая получать карбоксилаты микроэлементов в низкой степени окисления из группы, которая включает: рений, вольфрам, селен, германий, хром, кобальт, молибден, серебро, золото, платину, палладий, иридий, лантан, неодим, церий, железо, магний, медь, марганец, цинк, кремний (Патент України №№ 139895, 139896, 2020). Микроэлементы при переходе в низкие степени окисления приобретают дополнительно высокую антиоксидантную активность и, соответственно, противовирусную активность. В результате они одновременно могут выполнять и функцию антиоксиданта, и функцию противовирусного вещества, а также являться катализаторами биохимических процессов, т.е. вмещать в себе все три функции.

## МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ОКИСЛЕНИЯ

К микроэлементам, способным инактивировать вирусы за счет высокой электронно-донорной активности, относятся рений, селен, германий, вольфрам, хром, кобальт, молибден, титан, серебро, золото, платина, палладий, иридий, лантан, неодим, церий, медь, олово, ванадий, никель, висмут, железо, цинк, марганец, алюминий, йод, бром, сера. Перечисленные микроэлементы должны иметь особый редокс-статус, обладать электронно-донорной активностью, а для этого находиться в состоянии с низкой степенью окисления.

Известно, что микроэлементы могут иметь различные степени окисления (Greenwood, Earnshaw, 1997):

иридий .....	-3,-1,+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9;
рений .....	-3,-1,+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7;
селен .....	-2,+2,+4,+6;
германий .....	-4,+1,+2,+3,+4;
хром .....	+1,+2,+3,+4,+5,+6;
кобальт .....	+1,+2,+3,+4,+5;
молибден .....	-2,-1,+1,+2,+3,+4,+5,+6;
серебро .....	+1,+2,+3;
золото .....	-1,+1,+2,+3,+5;
лантан .....	+2,+3;
неодим .....	+2,+3;
церий .....	+2,+3,+4;
железо .....	+1,+2,+3,+4,+5,+6;
медь .....	+1,+2;
марганец .....	+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7;
цинк .....	+1,+2.

Для перевода катионов микроэлементов в низкую степень окисления разработана специальная безреагентная технология с применением гидратированных электронов. В воде, содержащей гидратированные электроны, микроэлементы приобретают более низкую степень окисления (Патент Украины № 140851, 2020). Насыщенная гидратированными электронами вода является основным компонентом в технологии изготовления антисептиков нового поколения с противовирусной активностью. Гидратированные электроны за счет высокого восстановительного потенциала (-2870 мВ) переводят ионы поливалентных металлов в более низкую степень окисления. Например, микроэлементы потенциально могут достигать таких низких ступеней окисления, как:  $\text{Re}^{3-}$ ,  $\text{Se}^{2-}$ ,  $\text{Ge}^{2-}$ ,  $\text{Cr}^+$ ,  $\text{Co}^+$ ,  $\text{Mo}^{2-}$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Au}^-$ ,  $\text{La}^{2+}$ ,  $\text{Ne}^{2+}$ ,  $\text{Ce}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^+$ ,  $\text{Mg}^+$ ,  $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Mn}^+$ ,  $\text{Zn}^+$ ,  $\text{Si}^{4-}$  (Greenwood, Earnshaw, 1997).

*Гидратированный электрон* – уникальный одноэлектронный восстановитель. Это самый мощный восстановитель не химической природы. Он более эффективный, чем атом водорода и в реакциях не дает «побочных» продуктов. Его окислительно-восстановительный потенциал равен -2870 мВ. Это на 570 мВ превосходит восстановительный потенциал такого сильного восстановителя, как водород, который сам по себе имеет достаточно высокий восстановительный потенциал (-2300 мВ).

Открытие гидратированного электрона считается одним из важнейших достижений химии XX века (Харт, Анбар, 1973). Для гидратированного электрона характерна реакция присоединения к ионам (например,  $\text{Cu}^{2+} + e_{\text{aq}} = \text{Cu}^+$ ). Поэтому гидратированный электрон применяется для получения ионов металлов в необычных состояниях окисления (например,  $\text{Co}^+$ ,  $\text{Zn}^+$ ,  $\text{Cr}^+$ ,  $\text{Ni}^+$ ). За счет очень большого отрицательного окислительно-восстановительного потенциала он способен восстанавливать ионы  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ , которые не поддаются восстановлению атомарным водородом. Микроэлементы в низкой степени окисления становятся донорами электронов им отводится очень важная роль в интенсификации протекающих процессов в химии и биологии (Ершов, 1997).

Наиболее сильным донором электронов является иридий в низкой степени окисления. Он потенциально может быть донором 12 электронов. За ним по активности следует рений, который потенциально может быть донором 10 электронов. Далее по активности следуют селен, германий, молибден, вольфрам – потенциальные доноры 8 электронов.

Микроэлементы в низкой степени окисления в составе противовирусного средства выполняют несколько функций, они способны:

- 1) инактивировать вирусы на поверхностях до попадания их в организм;
- 2) инактивировать значительную часть вирусов и максимально снизить количество актив-

ного патогена на слизистых оболочках дыхательных путей и ЖКТ;

- 3) инактивировать вирусы, проникшие в клетки и стимулировать иммунную систему организма.

Примером средства пригодного для обработки поверхностей и слизистых оболочек является композиция, в которой используются микроэлементы в низкой степени окисления, такие как рений, селен, германий, вольфрам, хром, кобальт, молибден, титан, серебро, золото, платина, палладий, иридий, лантан, неодим, церий, медь, олово, ванадий, никель, висмут, железо, цинк, марганец, алюминий, кремний (Патент Украины № 139895, 2020).

### ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ПРИРОДА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИРУСА С КЛЕТКОЙ

Механизм инактивирующего действия противовирусных средств на основе микроэлементов в низкой степени окисления основывается на использовании особенности строения вируса и закономерности распределения электрического заряда на его поверхности. Одна из особенностей, например, SARS-CoV-2 – это его «корона» или шипы на поверхности. Вирус SARS-CoV-2 имеет компактный молекулярный «гребень» шипа, что позволяет ему надежно прикрепляться к рецепторам, инфицировать клетки человека и быстро распространяться (Shang et al., 2020). Наличие шипов на поверхности коронавируса SARS-CoV-2 приводит к выраженной асимметрии распределения электрического заряда на его поверхности. Молекулы белка шипов вируса имеют особенность: на их концах имеется электрический потенциал, противоположный потенциалу рецепторов. Клетки, в свою очередь, поддерживают трансмембранный потенциал, отличный от нуля, с отрицательным знаком электрического заряда внутри и положительным значением снаружи мембраны.

Таким образом, под действием электрических сил вирус, который даже случайно оказался возле клетки, ориентируется, притягивается и фиксируется на клетке. Это механизм, отлаженный Природой за миллиарды лет (Григоренко, Клетка и электричество...). Исключительно важную роль в этом механизме имеют электрические силы. Взаимодействие вируса с клеткой начинается с процесса адсорбции на рецепторах клеточной мембраны. Взаимодействуя с клеткой, вирус использует одно из четырех фундаментальных физических взаимодействий в природе – электростатическое взаимодействие. Тут действует физический закон – закон Кулона. Адсорбция вируса на рецепторах клеточной мембраны – это физический процесс, основанный на электростатическом взаимодействии между электрическими зарядами «гребня» шипа вирусной частицы и электрическими зарядами рецепторов поверхности клетки. Сила электростатического взаимодействия огромна – она в  $10^{42}$  раз превышает привычные для нас силы гравитации и инерции. Вирус адсорбируется на рецепторах клеточной стенки, поскольку их внешние оболочки имеют сходную структуру, и обе поверхности как бы дополняют друг друга, имея проти-

воположные электрические заряды (Жданов, 1964).

Поскольку взаимодействие вируса с клеткой имеет электрическую природу, в реализации процесса адсорбции участвуют на равных и электрические заряды пепломеров, и заряды рецепторов. Это значит, что в заражении клетки на равных участвуют как вирус, так и сама клетка. При этом клетка на этапе адсорбции не только не противится своему заражению, но и активно в нем участвует и своими электрически заряженными рецепторами притягивает к себе противоположно заряженные пепломеры вируса. И на этапе входа вируса в клетку она также активно участвует в заражении и своей отрицательно заряженной цитоплазмой втягивает в себя электрической силой положительно заряженную нить РНК вируса. Так, вирусы, имея специальные электрически заряженные белки на своей поверхности (на пепломерах), обманывают клетки. Поэтому именно начальный этап взаимодействия вируса с клеткой – этап адсорбции – должен стать важнейшим фронтом борьбы с вирусами.

Понимание электрического механизма взаимодействия вируса с клеткой позволяет сделать два очень важных вывода.

1. Процессом взаимодействия вируса с клеткой можно управлять, а именно можно снижать активность такого взаимодействия. Для этого нужно найти способ воздействия на электрический заряд пепломеров или на электрический заряд рецепторов клетки.

2. Для более эффективного подавления адсорбционной активности вируса, для снижения вероятности заражения необходимо воздействовать одновременно и на электрический заряд белка пепломеров вируса, и на заряд белка рецепторов клетки.

Понимание электрического механизма взаимодействия вируса с клеткой позволяет разрабатывать новые способы защиты организма от инфекции, основанные не на токсическом воздействии на вирусы, а на подавлении адсорбционной активности вирусов путем компенсационного электрического воздействия на электрические заряды пепломеров и рецепторов клетки. Для компенсации электрического заряда пепломеров нужны вещества, имеющие положительный электрический заряд, для компенсации электрического заряда рецепторов клетки – вещества, обладающие электронно-донорной активностью.

Совмещению таких противоречивых требований в одном веществе удовлетворяют микроэлементы в низкой степени окисления, которые не являются токсичными веществами.

Разработан способ подавления адсорбционной активности коронавируса SARS-CoV-2, основанный на компенсации (нейтрализации) электрических зарядов белка шипов коронавируса и рецепторов клетки с использованием микроэлементов в низкой степени окисления. В данном способе вместо блокирования пепломеров сложными молекулами происходит компенсация электрических зарядов пепломеров катионами микроэлементов, а вместо блокирования рецепторов клетки – компенсация электрических зарядов рецепторов электронами. Такой подход не приводит к негативным побочным эффектам от действия применяемых веществ. Разработанный способ позволяет максимально снизить количество активного патогена на слизистых оболочках, что снижает риск заражения и риск заболевания в тяжелой форме.

Микроэлементы в низкой степени окисления в плане инактивации вирусов являются уникальными веществами. Они имеют преимущества и перед другими катионами, и перед другими донорами электронов, поскольку совмещают в себе свойства и тех, и других веществ: и инактивирующую способность катионов для пепломеров, и инактивирующую способность доноров электронов для рецепторов. Микроэлементы сначала отдают свои избыточные электроны и выполняют функцию компенсации электрического заряда клеточных рецепторов. Это происходит до тех пор, пока микроэлементы находятся в необычно низкой степени окисления. Лишившись избыточных электронов, катионы микроэлементов повышают свой положительный заряд и становятся более активными. Они координируются с поверхностными белками вируса и нейтрализуют электрический заряд пепломеров.

Инактивация вируса микроэлементами в низкой степени окисления происходит за счет нарушения условий для реализации природного электростатического взаимодействия вируса с рецепторами клетки, т.е. за счет изменения потенциалов взаимодействия. При этом нарушаются условия для прикрепления шипа к белку-рецептору клеток организма, вирусу трудно найти «хозяина», он теряет возможность проникать в клетку и осуществлять репликацию. Изменить природное распределение электрических зарядов на поверхности вируса позволяют катионы микроэлементов, а компенсировать заряд рецепторов клетки – избыточные электроны микроэлементов в низкой степени окисления. Микроэлементы в низкой степени окисления не действуют

В предложенном способе инактивация вирусов осуществляется одним веществом, которое реализует сразу два действующих фактора, что многократно снижает вероятность заражения.

1. Компенсация электрического заряда клеточных рецепторов посредством свободных электронов. Свободные электроны рецепторам отдают микроэлементы в низкой степени окисления. Это снижает адсорбционную активность вирусов по той причине, что рецепторы перестают выполнять роль мишеней на мембранах клеток.

2. Инактивация под действием катионов микроэлементов, имеющих положительный электрический заряд. Катионы микроэлементов нейтрализуют электрический заряд активных групп белков вирусов и тем самым подавляют их адсорбционную активность. При этом вирус лишается возможности прикрепляться шипами к белку-рецептору клеток организма, ему трудно найти «хозяина», он теряет возможность проникать в клетку и осуществлять репликацию.

на вирусы «биоцидно» или «токсично», как это делают дезинфицирующие средства. Вместо этого они используют электрический инактивирующий действующий фактор. Микроэлементы, вмешиваясь в процесс электрического взаимодействия между вирусами и рецепторами клетки, не могут уничтожить вирус, но они не позволяют вирусам реализовывать свою важнейшую функцию адсорбции на рецепторах клеточной стенки. Возможность управления степенью окисления микроэлементов, а именно уменьшение степени окисления, существенно расширяет диапазон биологического действия микроэлементов. К их общеизвестной функции катализа биохимических процессов добавляются новые функции – электронно-донорная и инактивирующая.

## ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ КАТИОННЫХ ОЛИГОПЕПТИДОВ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ

В настоящее время в связи с пандемией COVID-19 активизировались работы по соз-

данию лекарственных средств против коронавируса SARS-CoV-2 на основе синтетических антимикробных олигопептидов. Изучаются лекарственные средства на основе олигопептидов, чья эффективность будет проверена в рамках клинических исследований (Anne Trafton, 2020).

Катионные антимикробные пептиды классифицируются на природные, модифицированные и синтетические. Они содержат от 12 до 50 аминокислотных остатков и способны убивать клетки микроорганизмов. Большинство известных в настоящее время антимикробных пептидов обладают широким спектром антимикробной активности, действуя против бактерий и вирусов (Hans M., Hans V.M., 2014).

*Природные катионные антимикробные пептиды* относятся к компонентам системы врожденного иммунитета и синтезируются в организме. Они представляют собой низкомолекулярные соединения, состоящие из остатков аминокислот, и обладают антимикробной активностью по отношению к широкому спектру грамотрицательных и грамположительных бактерий, вирусов, простейших и грибов. Они играют важную роль в адаптивном иммунном ответе, поскольку, наряду с прямыми антимикробными функциями, обладают иммуномодулирующей активностью (Коновалова и др., 2018). Анионные пептиды составляют среди олигопептидов весьма немногочисленную группу, поэтому особенности их действия мало изучены. Анионные пептиды не проявляют противомикробных свойств (Жаркова и др., 2014).

*Модифицированные и синтетические катионные антимикробные пептиды* можно получить с помощью существующих инструментов, позволяющих выполнять их непосредственный дизайн, или использовать в качестве исходных шаблонов природные антимикробные пептиды. Направленная замена аминокислотных остатков в пептидах дает возможность получать молекулы с необходимыми свойствами (Иванов, 2018).

На основе катионных антимикробных пептидов, обладающих выраженными бактерицидными, вирулицидными и фунгицидными свойствами, сегодня разрабатываются новые лекарственные средства, которые идут на смену антибиотикам, выработавшим свой потенциал (Абатуров, 2011).

Из всех возможных механизмов взаимодействия катионных антимикробных пептидов с вирусом наиболее соответствует современным представлениям теория, основанная на электростатическом взаимодействии катионных пептидов с вирусом. Название «катионные» связано с зарядом пептидов. Катионные антимикробные пептиды обладают положительным электрическим зарядом. Поэтому главный принцип, лежащий в основе антимикробного эффекта пептидов – это электростатический эффект (Азимова и др., 2015).

Адсорбция катионных антимикробных пептидов на внешней поверхности вируса происходит за счет электростатического притяжения. Положительный заряд молекулы антимикробного пептида приводит к возникновению электростатического притяжения между пептидом и отрицательно заряженными поверхностными компонентами вируса. Олигопептиды, в зависимости от сложности своего строения, имеют различный

уровень положительного заряда. Так, природный пептид HBD1 состоит из 36 аминокислотных остатков и характеризуется уровнем заряда +5, HBD2 состоит из 41 аминокислотного остатка и поддерживает уровень заряда +7, HBD3 содержит 45 аминокислотных остатков, поддерживает уровень заряда +11 (Абатуров, 2011). В результате присоединения катионных пептидов к отрицательно заряженным поверхностным компонентам вируса происходит компенсация (нейтрализация) электрического заряда пептидов. Это подавляет адсорбционную способность вируса. Он теряет способность присоединиться к рецептору клетки.

Исследования подтверждают высокую противовирусную активность коротких пептидов. Например, получен синтетический противовирусный олигопептид, имеющий аминокислотный состав H-Lys-Asn-Asn-Met-Ile-Asn-Asn-Asp-Leu-Gly-OH (KNNMINNDLG), который ингибирует репликацию вирусов гриппа. (Патент RU № 2492178, 2013). Разработана композиция, содержащая олигопептид, состоящий из последовательности следующих друг за другом 17 аминокислот CGQRETPEGAEAKPWYC, которая ингибирует вирусную нейраминидазу (Патент RU № 2596785, 2016). Разработана композиция, содержащая олигопептид, состоящий из после-

довательности следующих друг за другом 9 аминокислот Thr-Leu-Leu-Phe-Leu-Lys-Val-Pro-Ala, и дополнительно – диметилсульфоксид, этанол и воду, которая подавляет репликацию вируса гриппа (Патент RU № 2695336, 2019). Общим недостатком этих белковых препаратов является их низкая эффективность против коронавируса SARS-CoV-2.

Создан набор синтетических олигонуклеотидов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2, который позволяет повысить информативность выявления РНК SARS-CoV-2 на основе ОТ-ПЦР за счет устранения риска получения ложноотрицательных результатов ОТ-ПЦР при наличии мутаций в области амплифицируемого участка генома SARS-CoV-2 (Патент RU № 2720713, 2020).

Совсем недавно синтезирован пептид, который состоит из 23 аминокислот, совпадающих по структуре с *альфа*-спиралью рецептора ACE2. Синтетический пептид способен связываться с шиповидным белком коронавируса SARS-CoV-2. Олигопептид является пространственно комплементарным шипу коронавируса. Исследователи полагают, что созданная ими молекула позволит блокировать проникновение коронавируса SARS-CoV-2 в клетки (Anne Trafton, 2020).

Совместное применение антимикробных пептидов и микроэлементов, обладающих антимикробным эффектом, приводит к усилению противовирусной активности препаратов за счет синергетического действия катионных пептидов и катионов микроэлементов.

Разработаны способ инактивации коронавируса SARS-CoV-2 и противовирусная композиция на основе микроэлементов с противовирусным действием и олигопептидов, гомологичных функционально значимым доменам вирусспецифических белков. Композиция пригодна для ингаляционного и интраназального применения и может использоваться в виде спрея для носа и горла и капель для глаз для инактивации коронавирусов SARS-CoV-2 на слизистых оболочках дыхательных путей и ЖКТ. Способ позволяет максимально снизить количество активного патогена как на поверхностях, так и на слизистых оболочках всех органов по пути прохождения вирусов из внешней среды в организм. Уменьшение количества активного патогена в организме снижает риск заражения и риск забо-

левания в тяжелой форме (Заявка... №№ u2020 03851; u2020 03850).

И катионные пептиды, и катионы микроэлементов одинаковым образом взаимодействуют с вирусами, используя электростатическое взаимодействие. Поэтому инактивация коронавирусов при использовании противовирусной композиции происходит под действием двух действующих факторов.

1. Инактивация под действием катионных антимикробных пептидов, способных связывать активные группы белков шипа, участвующие во взаимодействии коронавируса SARS-CoV-2 с ACE2 и тем самым снижать адсорбционную активность вируса. Катионные пептиды, являясь пространственно взаимодействующими (комплементарными) молекулами по отношению к белкам шипа, захватывают активные центры шипа вместо ACE2 и лишают вирус возможности присоединиться к рецепторам ACE2 (Окороченков и др., 2012).

2. Инактивация коронавируса SARS-CoV-2 под действием катионов микроэлементов в низкой степени окисления. Инактивация вируса осуществляется за счет нарушения природного распределения электрических потенциалов на его поверхности катионами микроэлементов. В результате присоединения катионов микроэлементов к отрицательно заряженным поверхностным компонентам вируса возникает компенсация (нейтрализация) электрического заряда пепломеров. Это подавляет адсорбционную способность вируса. Он теряет способность присоединиться к рецептору клетки. Кроме того, наблюдается экранирование рецепторов клетки под действием избыточных электронов, которые несут на себе микроэлементы в низкой степени окисления. В результате присоединения электронов к положительно заряженным поверхностным компонентам клетки происходит компенсация (нейтрализация) электрического заряда рецепторов. Это означает, что вирус теряет мишень и не может осуществить адсорбцию.

Совместное действие пептидов и микроэлементов в низкой степени окисления приводит к компенсации (нейтрализации) электрического заряда пепломеров и компенсации (нейтрализации) электрического заряда рецепторов клетки. Как следствие, вирус не может реализовать функцию адсорбции на рецепторах клеточной стенки, он

лишается возможности прикрепляться шипами к белку-рецептору клеток организма, ему трудно найти «хозяина», он теряет возможность проникать в клетку и осуществлять репликацию. Микроэлементы сначала выполняют функцию инактивации вирусов. Это происходит пока микроэлементы находятся в необычно низкой степени окисления. После увеличения степени окисления до обычной, микроэлементы в состоянии выполнить свои естественные функции, осуществляя помощь иммунной системе в борьбе с инфекцией.

В результате количество активного патогена снижается в каждом органе на пути следования вирусов по организму. Совместное действие катионного пептида и катионов микроэлементов помогает остановить вирусы SARS-CoV-2 еще в верхних дыхательных путях до того, как вирусные частицы попадут в легкие. Даже если вирусы смогут пройти барьер, то инфицирующая доза будет минимальна и организм сможет с ней справиться самостоятельно.

#### **МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЕ АНТИСЕПТИКИ ДЛЯ ИНАКТИВАЦИИ ВИРУСОВ В КЛЕТКАХ И СТИМУЛИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА**

Важнейшей проблемой остается лекарственная терапия вирусных инфекций, поскольку необходимо найти препарат, способный поражать вирус внутри зараженной им клетки, не повреждая, не убивая, не отравляя при этом саму клетку, т.е. это должны быть препараты, которые не являются чужеродными для организма. Идеальными кандидатами для создания таких препаратов являются антимикробные микроэлементы.

Некоторые микроэлементы после того, как они отдают электроны и увеличивают свою степень окисления до их обычной валентности, способны продолжить борьбу с теми вирусами, которые проникли в клетку. К таким микроэлементам относятся цинк, селен, германий, медь, серебро, йод, титан, церий, золото, палладий.

Исследования показали, что цинк является важным микроэлементом в противодействии коронавирусной инфекции (Скальный А.В...О роли цинка в борьбе с коронавирусом..., 2020). Повышенный уровень содержания цинка демонстрирует замедление репликации вируса, а также стимулирует выработку интерферона *альфа*. Механизм противовирусного действия цинка состоит в блокировке фермента РНК-полимеразы.

Этот фермент играет ключевую роль в РНК-вирусах – он необходим для их размножения (Скальный, Карганова...).

Другим важным микроэлементом в противодействии коронавирусной инфекции является медь. Исследования показали, что коронавирус SARS-CoV-2 в течение 4 ч инактивируется на медной поверхности (N van Doremalen et al., 2020).

Совместное применение нескольких антимикробных микроэлементов усиливает их вирулицидное действие. Проявляется синергизм используемых веществ. Например, исследование совместного использования ионов серебра и меди на модели вирусов при экспозиции 6 ч продемонстрировало эффективность (5.4 lg) (Патент України № 52540, 2010). Еще больший синергизм проявляется при использовании трех и более антимикробных микроэлементов (Патент KR 20120002598 A61N 1/303, 2012).

К микроэлементам, участвующим в регуляции иммунной системы относятся железо, медь, цинк, хром, марганец, селен, магний, никель, кобальт, литий. Есть пример инактивации вирусов, проникших в клетки, и помощи иммунной системе организма с помощью группы микроэлементов, в которую входит йод, цинк, марганец, железо, медь, кобальт (Патент RU № 2130312, 1999).

Исследование новых координационных соединений кобальта, магния, германия и олова с лимонной кислотой демонстрирует их высокую противовирусную активность и низкую токсичность (Патент України № 53991, 2010; Матюшкіна, 2014; Патент України № 93994, 2014).

Таким образом, для 3-й линии защиты разработка противовирусных средств с применением микроэлементов в низкой степени окисления также находится на начальной стадии.

#### **ПРОТИВОВИРУСНЫЕ МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЕ ИНФУЗИОННЫЕ РАСТВОРЫ**

Обследования больных, зараженных коронавирусом SARS-CoV-2, выявили, что вирусы присутствовали не только в легких, но и в крови (Пуэллес и др., 2020). Для предотвращения переноса вирусов по организму кровеносной системой целесообразно дополнительно обрабатывать антимикробными микроэлементами кровь.

Известно применение магния, кобальта, цинка, марганца в составе инфузионного раство-

ра (Патент России № 2423987, 2011). Недостатком этого инфузионного раствора является низкая противовирусная активность.

Для инактивации вирусов в крови разработан электронно-донорный инфузионный раствор, содержащий микроэлементы: магний, кобальт, цинк, марганец, железо, медь, селен, молибден, хром в низкой степени окисления (Патент Украины № 139930, 2020). Применение электронно-донорного микроэlementного инфузионного раствора позволит уменьшить вирусную нагрузку. От величины вирусной нагрузки напрямую зависит, как будет протекать болезнь (Kelvin Kai-Wang To et al., 2020). Уменьшение вирусной нагрузки снижает риск заболевания в тяжелой форме, болезнь может протекать в легкой форме или даже бессимптомно с приобретением иммунитета. Обработка крови электронно-донорным инфузионным раствором является дополнительным мероприятием и может стать одним из методов лечения болезни, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2.

### **АНТИСЕПТИКИ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ НА ОСНОВЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ОКИСЛЕНИЯ**

В связи с пандемией COVID-19 остро стоит задача разработки таких противовирусных средств, которые были бы действенными на всех трех линиях защиты организма – от инактивации вирусов на поверхностях и слизистых оболочках до инактивации вирусов, проникших в клетки. Кроме того, решающее значение имеет активизация иммунной системы организма, что возможно только с помощью противомикробных веществ не токсичных и не чуждых организму. Такими веществами являются микроэлементы в низких степенях окисления в форме органических координационных соединений, которые способны создавать высокоактивную электронно-донорную среду в организме и инактивировать вирусы (Chung et al., 2015).

Способность микроэлементов в низкой степени окисления создавать электронно-донорную среду и их инактивирующая функция создают условия для разработки антисептиков нового поколения, безопасных для человека. Антисептики нового поколения имеют более широкий диапазон применения, который реализуется в рамках одного микроэlementного препарата. Они способны инактивировать вирусы на поверхностях

до попадания их в организм, значительную часть вирусов – на слизистых оболочках организма, а также могут инактивировать вирусы, проникшие в клетки, и стимулировать иммунную систему организма.

Разработаны субстанции для получения лекарственных препаратов на основе карбоксилатов микроэлементов, которые являются основой для изготовления антисептиков нового поколения (Патент Украины № 100196, 2015; Заявка... № u2020 02873). В них используются микроэлементы в низкой степени окисления – вещества полезные и крайне необходимые для организма, но в тоже время губительные для вирусов.

Создан антисептик нового поколения для защиты организма от инфекции COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, содержащий по меньшей мере два микроэlementа из группы, в которую входят рений, селен, германий, вольфрам, хром, кобальт, молибден, титан, серебро, золото, платина, палладий, иридий, лантан, неодим, церий, медь, олово, ванадий, никель, висмут, железо, цинк, марганец, алюминий, йод, бром, сера в форме органических координационных соединений с лимонной кислотой, где используются микроэлементы в низкой степени окисления (Заявка... №№ u2020 02871, 2020; u2020 02872).

Микроэлементы с противомикробным эффектом в низкой степени окисления в форме органических координационных соединений позволяют инактивировать вирусы как на поверхностях и слизистых оболочках до проникновения вирусов в клетки, так и внутри организма после проникновения вирусов в клетки. Входящая в состав средства карбоновая (лимонная) кислота, участвующая в цикле Кребса, образует комплексные соединения с микроэlementами и обеспечивает их транспорт внутрь клетки. Цитрат-ион способен образовывать многие координационные соединения. Причиной этому является как полидентатная природа самого лиганда, так и воздействие различных факторов, в том числе степени окисления катиона микроэlementа, на комплексообразование (Миминошвили, Беридзе, 2015). В связи с тем, что микроэлементы имеют низкую степень окисления, образуются новые координационные соединения с низким координационным числом, отличные от общеизвестных. В них комплексообразователь – катион микроэlementа, слабее связан с цитрат-ионом,

его пространственная структура более простая. Структура соединения тем проще, чем меньше степень окисления микроэлемента. Такие соединения легче проникают в клетки и лучше усваиваются. В процессе обмена веществ блокируются активные центры ферментных систем, что вызывает гибель вирионов и приводит к нарушению механизма размножения вирусов внутри клетки.

У каждого микроэлемента в составе микроэlementного антисептика своя роль. Так, рений, вольфрам, молибден, иридий нужны как мощные доноры электронов. Медь, серебро, йод, бром, титан, церий, золото, палладий, кроме выполнения электронно-донорной функции, необходимы для борьбы на системном уровне с вирионами и теми вирусами, которые проникли в клетку. Цинк, селен, германий активизируют иммунную систему и повышают устойчивость организма к вирусной инфекции и уменьшают тяжесть болезни.

После того, как микроэлементы отдают электроны и увеличивают свою степень окисления до их обычной валентности, они начинают выполнять обычные присущие им функции. Например, селен, отдав свои избыточные электроны, участвует в работе антиоксидантных систем и гормональном обмене щитовидной железы. Железо принимает участие в связывании, транспортировке и депонировании кислорода гемоглобином и миоглобином. Медь используется клетками организма для выработки АТФ – главного энергетического источника. Марганец регулирует процессы кроветворения, усиливает синтез гормонов щитовидной железы, участвует в синтезе интерферона, укрепляет иммунитет и поддерживает нормальную свертываемость крови. Хром участвует в регуляции синтеза жиров и обмена углеводов, способствует превращению избыточного количества углеводов в жиры, действует как регулятор уровня сахара в крови. Германий повышает устойчивость к вирусам и бактериям и обеспечивает перенос кислорода в ткани организма (Скальный, 2010). Цинк влияет на работу Т-клеток. Ценность цинка обусловлена в первую очередь его способностью активизировать иммунную систему. Лимфоциты являются основой клеточного иммунитета, защищая организм от вирусных инфекций. Показано, что цинк увеличивает количество лимфоцитов и повышает иммунный ответ организма. Кроме того, цинк обладает собственной противовирусной активностью, которая распространяется и на семейство

коронавирусов. В случае дефицита цинка защитные клетки организма, такие как Т-хелперы и Т-киллеры, синтезируются в недостаточном количестве и, как следствие, иммунитет ослабевает (Скальный, Рудаков, 2004).

Установлено, что от содержания селена в организме зависит устойчивость организма к вирусной инфекции и тяжесть болезни. Замечено, что высокое диетическое потребление селена приводит к большей устойчивости организма к вирусам. Кроме того, селену принадлежит важная роль в иммунном ответе организма на вирусную инфекцию (Гусейнов, Сафаров, 2007).

Согласно исследованиям ученых, в населённых пунктах Китая, где наблюдается самый высокий уровень потребления селена в стране – в городе Энши провинции Хубэй, – показатель выздоровевших от COVID-19 пациентов был почти в три раза выше, чем в среднем по всем другим городам этой провинции. В то же время в провинции Хэйлунцзян, где потребление селена является одним из самых низких в мире, уровень смертности от COVID-19 был почти в пять раз выше, чем в среднем по всем другим провинциям за пределами Хубэя. Аналогичная картина повышенной смертности от COVID-19 выявлена во всех городах Китая из так называемого «пояса дефицита селена», который простирается с северо-востока на юго-запад страны. В Китае селенодефицитные области известны как «китайский пояс болезни» (Jinsong Zhang et al., 2020).

Входящие в состав антисептика йод и бром за счет специфического химического взаимодействия галогенируют (йодируют, бромируют) РНК-содержащие вирусы как внутри, так и вне клетки. Это происходит посредством замещения атома водорода в группах пуриновых и пиримидиновых оснований, входящих в состав молекул РНК-содержащих вирусов. Вследствие галогенирования образуются новые вещества, не свойственные коронавирусу. Способность галогенов (йода) легко проникать через клеточные мембраны делает предложенное средство особенно активным при инфекциях, которые вызывают основной патологический процесс именно во внутриклеточных структурах (Зельцер, 2007).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Есть основание утверждать, что роль микроэлементов в биологических системах научным сообществом осознана еще не полностью. Воз-

возможность управления степенью окисления микроэлементов, а именно уменьшение степени окисления, существенно расширяет диапазон биологического действия микроэлементов. Микроэлементы при переходе в низкие степени окисления приобретают дополнительные неизвестные ранее свойства. К их общеизвестной функции катализа биохимических процессов добавляются новые функции – высокая электронно-донорная (антиоксидантная) активность и противовирусная активность. Уникальность микроэлементов в низкой степени окисления состоит в том, что они одновременно могут быть и антиоксидантами, и противовирусными веществами, и катализаторами биохимических процессов. Такое уникальное совмещение трех функций делает их незаменимыми компонентами субстанций для производства лекарственных препаратов медицинского или ветеринарного применения.

Способность микроэлементов в низкой степени окисления создавать электронно-донорную среду и их инактивирующая функция являются определяющими для разработки микроэлементных антисептиков нового поколения, эффективных против вирусов и безопасных для человека. Микроэлементные антисептики нового поколения имеют более широкие сферы применения, которые реализуются в рамках одного микроэлементного препарата. Они применимы как для инактивации вирусов на поверхностях и на слизистых оболочках организма, так и для инактивации вирусов внутри клетки. Микроэлементы в составе антисептика сначала выполняют функцию блокирования важнейшего свойства вирусов – адсорбции на рецепторах клеточной стенки. Механизм противовирусного действия микроэлементов в низкой степени окисления основан на противодействии электростатическому кулоновскому взаимодействию вируса с клеткой. Действие микроэлементов не направлено на уничтожение вируса, но они своими электрическими зарядами и не дают возможности вирусам реализовывать их важнейшую природную функцию адсорбции. Это происходит за счет того, что катионы микроэлементов в низкой степени окисления вмешиваются в процесс электрического взаимодействия вируса с клеткой и экранируют электрические заряды пепломеров и рецепторов клетки. При этом вирус теряет возможность проникать в клетку и осуществлять репликацию. Это возможно до тех пор, пока микроэлементы находятся в необычно низ-

кой степени окисления. После увеличения степени окисления до обычной, микроэлементы осуществляют помощь иммунной системе в борьбе с вирусами, выполняя традиционную функцию катализа биохимических процессов.

Антисептики нового поколения на основе микроэлементов в низкой степени окисления могут выступать как профилактические средства защиты организма от инфекции COVID-19. Их водные растворы пригодны для ингаляционного и интраназального применения и могут быть применены в виде спрея для носа и горла и капель для глаз при первых симптомах заболевания, а также при высоких рисках заражения.

## ЛИТЕРАТУРА

Абатуров А.Е. катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс. Здоровье ребенка. 2011; 7(34).

Азимова В.Т., Потатуркина–Нестерова Н.И., Нестеров А.С. Эндогенные антимикробные пептиды человека. Современные проблемы науки и образования. 2015; 1-1.

Григоренко А.М. Клетка и электричество. <http://grigam.narod.ru/publiknau/pn12.htm>.

Гусейнов Т.М., Сафаров Н.С. Селен и некоторые вирусные заболевания. Биомедицина. 2007; 2:1–7.

Ершов Б.Г. Ионы металлов в необычных состояниях окисления в водных растворах: получение и свойства. Успехи химии. 1997; 66(2):103.

Жаркова М.С., Орлов Д.С., Кокряков В.Н., Шамова О.В. Антимикробные пептиды млекопитающих: классификация, биологическая роль, перспективы практического применения. Вестник СПбГУ. 2014. 3(1).

Жданов В.М. По следам невидимок: Биохимия раскрывает тайны вирусов. М.: Знание, 1964. 32 с.

Зельцер М.Е. Йодорганические препараты группы «Биммунал» как фактор здоровья. 2007.

Иванов В.Т. антибактериальные пептиды как альтернативное будущее терапии бактериальных инфекций. Наука и инновации. 2018; 7(185):73–78.

Коновалова М.В., Зубарева А.А., Луценко Г.В., Свищевская Е.В. антимикробные пептиды в норме и при патологиях (обзор). Прикладная биохимия и микробиология. 2018; 3:236–243.

Крылова Н.В., Попов А.М., Леонова Г.Н. антиоксиданты как потенциальные противовирусные препараты при флавивирусных инфекциях. Антибиотики и химиотерапия. 2016; 61(5–6):25–31.

Крылова Н.В., Федорев С.А., Лавров В.Ф., Мищенко Н.П., Васильева Е.А., Свитич О.А., Эбралидзе Л.К., Иунихина О.В., Леонова Г.Н. Противовирусная и антиоксидантная активность эхинохрома А и композиции антиоксидантов на его основе. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019; 1(1):53–58.

Матюшкина М.В. Фармацевтический часопис. 2014; 4:113–117.

Миминошвили Э.Б., Беридзе Л.А. Стереохимия цитрат-аниона в соединениях, содержащих ионы гуанидиния и цитрата. Журнал структурной химии. 2015; 56(1):141–148.

Окороченков С.А., Желтухина Г.А., Небольсин В.Е. Антимикробные пептиды: механизмы действия и перспективы практического применения. Биомедицинская химия, 2012; 58(2):131–143

Пономарев А.П. Механизмы стабилизации и инактивации вируса ящура при воздействии физико-химических факторов. Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. Владимир, 1996.

Пуэллес В.Г. и др. N. Engl. J. Med. [Http: // doi. org / dv56](http://doi.org/dv56) ; 2020.

Скальный А.В. Микроэлементы. Бодрость, здоровье, долголетие. М.: Эксмо, 2010. 288 с.

Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. Издательство: Оникс 21 век, 2004.

Скальный А.В. Профессор А.В. Скальный о роли цинка в борьбе с коронавирусом. <https://www.youtube.com/watch?v=oSEqNdx8wBA>.

Скальный А.В., Велданова М.В. Йод знакомый и незнакомый. Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. 185 с.

Скальный А.В., Карганова Г.Г. <https://tigrm.ru/channels/@sprosivgacha>.

Скальный А.В., Рудаков И.А. биоэлементы в медицине. М.: Оникс 21 век, 2004.

Стегний М.Ю., Стегний Б.Т., Гольцев А.Н. Ультраструктура и биологические свойства вируса инфекционного бронхита птиц после криоконсервирования. Проблемы криобиологии и криомедицины. 2015; 25(4).

Харт Э., Анбар М., Гидратированный электрон. Пер. с англ. М.: Атомиздат, 1973.

Щербаков А.Б., Иванова О.С., Спивак Н.Я. и др. Синтез и биомедицинские применения нанодисперсного диоксида церия. Томск: Изд-во Томского ун-та, 2016. 465 с.

Заявка на корисну модель № u2020 02871.Способ защиты организма от инфекции COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2. МПК А61L 15/18. От 12.05.2020.

Заявка на корисну модель № u 2020 03850. Композиция антимикробных олигопептидов и микроэлементов для инактивации коронавируса SARS-CoV-2. МПК А61L 15/18.

Заявка на корисну модель № u 2020 03851. Способ инактивации коронавируса SARS-CoV-2. МПК А61L 15/18.

Заявка на корисну модель № u2020 02872. Противовирусный засіб для захисту організму від інфекції Covid-19, викликаной коронавірусом SARS-Cov-2 «мікроелементний антисептик». МПК А61L 15/18.

Заявка на корисну модель № u2020 02873. Субстанція для отримання лікарських препаратів, антисептичних і дезінфікуючих засобів, біологічно активних добавок і товарів медичного призначення з антимікробною і антивірусною властивостями. МПК А61L 15/18.

Международная заявка WO 2008/057010A3. Способ обеззараживания воздуха отрицательными ионами кислорода и устройство для его осуществления. МПК А 61 L 9/22 (2006.01). Оpubл. 15.05.2008.

Патент RU № 2130312. Лечебный препарат, обладающий бактерицидным и вирулицидным действием. МПК А61К 33/18. Оpubл. 20.05.1999.

Патент RU № 2492178. Противовирусный пептид, подавляющий репликацию вируса гриппа. МПК C07K 7/06, А61К 31/195. Оpubл. 10.09.2013, бюл. № 25.

Патент RU № 2542488. Противовирусное средство. МПКА61К 33/18. Оpubл. 20.02.2015. Бюл. No 5. Конвенционный приоритет: 03.09.2008 JP. 2008-226450.

Патент RU № 2549065. МАСКА. МПК А62В 18/02. Оpubл.: 20.04.2015. Бюл. No 11. Патентообладатель: Эн Би Си мештек, инк. (JP).

Патент RU № 2596785. Композиция, содержащая пептид ингибитор вирусной нейраминидазы. МПК А61К 38/19. Оpubл. 10.09.2016, бюл. № 25.

Патент RU № 2613820. Противовирусное алюминиевое устройство и способ его получения. МПК C25D11/04. Оpubл.: 21.03.2017, бюл. № 9. Конвенционный приоритет: 07.09.2011 JP 2011-195123.

Патент RU № 2695336. Композиция на основе пептида, подавляющего репликацию вируса гриппа А. МПК А61К 38/04. Оpubл. 23.07.2019, бюл. № 21.

Патент RU № 2697886. Противовирусная композиция. МПК А61К 31/122. Оpubл. 21.08.2019, бюл. № 24.

Патент RU № 2697887. Средство, обладающее противовирусным действием в отношении вирусов клещевого энцефалита и герпеса простого I типа. МПК А61К 31/122. Оpubл. 21.08.2019, бюл. № 24.

Патент RU № 2720713. Набор синтетических олигонуклеотидов для выявления РНК коронавируса. МПК C12Q 1/6806. Оpubл. 12.05.2020, бюл. № 14.

Патент KR 20120002598 А61N 1/303 2012-01-06. Бинарные и тройные гальванические частицы и способы их приготовления и использования.

Патент России № 2423987. Инфузионный раствор для восполнения объема циркулирующей крови, восстановления водно-электролитного баланса и нормализации процессов кроветворения. МПК А61К 33/14. Оpubл. 20.07.2011, бюл. № 20

Патент РФ № 2506232. Способ инактивации вирусов в водных средах. Оpubл. 10.02.2014.

Патент України № 119313. Застосування композицій наночастинок йоду та сірки для інактивації інфекційної активності пікорнавірусів. МПК А61К 33/04, опубл. 27.05.2019, бюл. № 10.

Патент України № 120242. Застосування наночастинок титану для інактивації інфекційної активності пікорнавірусів. МПК А61К 33/00, опубл. 25.10.2019, бюл. № 20.

Патент України № 134206. Спосіб підсилення протимікробної дії антисептиків. МПК А61К 31/33 (2006.01), А61К 33/00. Оpubл. 10.05.2019, бюл. № 9.

Патент України № 134206. Спосіб підсилення протимікробної дії антисептиків. МПК А61К 31/33 (2006.01), А61К 33/00. Оpubл. 10.05.2019, бюл. № 9.

Патент України № 137432. Спосіб підсилення протимікробної дії антисептиків групи четвертинних амонієвих сполук. МПК А61К 31/33 (2006.01), А61К 33/00. Оpubл. 25.10.2019, бюл. № 20

Патент України № 140851. Питна вода з від'ємним окисно-відновним потенціалом «електронна вода». МПК А61К 33/00. Оpubл. 10.03.2020, бюл. № 5/2020.

Патент України № 27957. Дезінфікуючий засіб. МПК А61L 2/00. Оpubл. 26.11.2007, бюл. № 19.

- Патент України № 39407. Нанорідина для знешкодження об'єктів довкілля відбудників інвазійних хвороб. МПК А61L 2/16, опубл. 25.02.2009, бюл. № 4.
- Патент України № 39786. Спосіб дезінфекції і стерилізації виробі інструментів медичного призначення. МПК А61L 2/18, опубл. 10.03.2009, бюл. № 5.
- Патент України № 49744. Лицьова маска для захисту від вірусних і бактерійних збудників хвороб. МПК А62В 18/00, опубл. 11.05.2010, бюл. № 9.
- Патент України № 51843. Універсальний дезінфікуючий засіб. МПК С09D 5/14 С02F 1/50, опубл. 10.08.2010, бюл. № 15.
- Патент України № 52540. Дезінфікуючий засіб «шумерське срібло». МПК В01J 3/00 С01G 49/00. Опубл. 25.08.2010, бюл. № 16.
- Патент України № 52849. Універсальний дезінфектант. МПК С09D 5/14 С02F 1/50, опубл. 10.09.2010, бюл. № 17.
- Патент України № 58878. Гігієнічний виріб з антимікробними властивостями. МПК А61F 13/00 А61L 2/16, опубл. 26.04.2011, бюл. № 8.
- Патент України № 49024. Гігієнічний паперовий виріб з протимікробними властивостями. МПК А61F 13/15, опубл. 12.04.2010, бюл. № 7.
- Патент України № 91619. Інтелектуальний бактеріцидний текстиль. МПК D06M 11/00, опубл. 10.08.2010, бюл. № 15.
- Патент України на корисну модель № 100196. Надчиста субстанція для одержання лікарських препаратів. МПК С 07С 51/41, С 07F 15/00. Опубл. 10.07.2015, бюл. № 13.
- Патент України на корисну модель № 139895. Надчистий водний розчин мікроелементів, насичений воднем, з підвищеною антиоксидантною активністю. МПК А61К 36/00. Опубл. 27.01.2020, бюл. № 2/2020.
- Патент України на корисну модель № 139896. Спосіб отримання надчистого водного розчину мікроелементів з підвищеною антиоксидантною активністю «воднева нанотехнологія антиоксидантів». МПК А61К 33/00 (2006.01). Опубл. 27.01.2020, бюл. № 2.
- Патент України на корисну модель № 139930. Інфузійний розчин для відновлення макро- і мікроелементного складу крові і нормалізації процесів кровотворення з електронно-донорною властивістю «воднева вітаміно-мікроелементна крапельниця». МПК А61К 33/14 (2006.01). Опубл. 27.01.2020, бюл. № 2.
- Патент України на корисну модель № 32794. Антимікробна шовна хірургічна нитка з наночастинками металів. МПК А61L 17/00. Опубл. 26.05.2008, бюл. № 10.
- Патент України на корисну модель № 50949. Косметичний засіб для догляду за шкірою обличчя, тіла і волоссям. МПК А61К 8/97. Опубл. 25.06.2010, бюл. № 12.
- Патент України на корисну модель № 53991. Дезінфектант на ліпосомальній основі. МПК С09D 5/14, А61К 8/97. Опубл. 25.10.2010, бюл. № 20.
- Патент України на корисну модель № 93994. Кобальт бис(цитрато)германат -протигрипозний засіб. МПК А61К 31/19. Опубл. 27.10.2014, бюл. № 20.
- Патентная заявка Японии № 2006-188499.
- Anne Trafton. An experimental peptide could block Covid-19. MIT News Office. March 27, 2020. <http://news.mit.edu/2020/peptide-drug-block-covid-19-cells-0327>.
- Chung Y.C., Hsieh F.C., Lin Y.J., Wu T.Y., Lin C.W., Lin C.T. et al. Magnesium lithospermate B and rosmarinic acid, two compounds present in *Salvia miltiorrhiza*, have potent antiviral activity against enterovirus 71 infections. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 755:127–133.
- Greenwood, Norman N., Earnshaw A. *Chemistry of the*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997. P. 28.
- Hans M, Madaan Hans V. Epithelial antimicrobial peptides: guardian of the oral cavity. *International Journal of Peptides*. 2014; 2014:1–13.
- Jinsong Zhang, Ethan Will Taylor, Kate Bennett, Ramy Saad, Margaret P Rayman. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *The American Journal of Clinical Nutrition*. Published: 28 April 2020.
- Kelvin Kai-Wang To et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
- Liga M.V., Bryant E.L. V.L., Colvin Q. Li. Virus inactivation by silver doped titanium dioxide nanoparticles for drinking water treatment. *Water Res.* 2011; 45(2):535–544.
- Lv X., Qiu M., Chen D., Zheng N., Jin Y., Wu Z. Apigenin inhibits enterovirus 71 replication through suppressing viral IRES activity and modulating cellular JNK pathway. *Antiviral Res.* 2014; 109:30–41.
- Morton H.E. *Pseudomonas in Disinfection, Sterilisation and Preservation*. Ed. S.S. Block, Lea and Febiger 1977 and N. Grier Silver and Its Compounds in *Disinfection, Sterilisation and Preservation*. Ed. S.S. Block, Lea and Febiger, 1977.
- N van Doremalen, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
- Patent DE 10141117. Antimicrobial silicate glass and its use. A01N 25/08. 2003-03-13.
- Patent ITBO 20080418A1. A method for disinfection of an environment and the objects it contains and disinfectant composition. МПК А61 L 2/18 2010-01-01.
- Patent US No 5520664. Catheter having along-lasting antimicrobial surface treatment. МПК А6М 5/32. May 28 1996.
- Shahverdy A.R., Fakhimi Alt, Minaian Sara. Synthesis and effect of silver nanoparacles on the antibacterial activity of different antibiotics against *Staphylococcus* and *Escherichia coli*. *Nanomedicine Nanotechnology biology and medicine*. Jun 2007; 3(2):168–171.
- Shang, J., Ye G., Shi K. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 30 March 2020.
- Trafton Anne. An experimental peptide could block Covid-19. MIT News Office. March 27, 2020. <http://news.mit.edu/2020/peptide-drug-block-covid-19-cells-0327>.
- WO 2005023206, Silver-and zinc-containing body care agent. А61К 8/27. 2005-03-17.
- Yi L., Li Z., Yuan K., Qu X., Chen J., Wang G. et al. Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. *J. Virol.* 2004; 78(20): 11334–11339.

Yinghua Li, Zhengfang Lin, Min Guo et al. Inhibition of H1N1 influenza virus-induced apoptosis by functionalized selenium nanoparticles with amantadine through ROS-mediated AKT signaling pathways. *Int. J. Nanomedicine*. 2018, 13:2005–2016.

Zhang Y., Wang Z., Chen H. et al. Antioxidants: potential antiviral agents for Japanese encephalitis virus infection. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014; 24:30–36.

## **ANTIVIRAL, ANTIOXIDANT AND CATALYTIC ACTIVITY OF TRACE ELEMENTS IN A LOW DEGREE OF OXIDATION**

***M.Y. Spivak*<sup>1</sup>, *V.G. Kaplunenko*<sup>2</sup>, *M.V. Kosinov*<sup>2</sup>, *A.V. Skalny*<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Zabolotny Institute of microbiology and virology, National Academy of Sciences of Ukraine, st. Academician Zabolotny, 154, Kiev, 03143, Ukraine

<sup>2</sup> Nanomaterials and Nanotechnologies LTD, st. Vasylykivska, 27, Kiev, 03022, Ukraine

<sup>3</sup> First Sechenov Moscow State Medical University, 19c1, Bolshaya Pirogovskaya Street, Moscow, 119146, Russia; Peoples Friendship University of Russia, Mikluho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russia

**ABSTRACT.** The review article studies the role of trace elements in protecting the body from viruses and focuses on the high antiviral activity of trace elements, which they exhibit if they are in a low degree of oxidation. Trace elements in a degree of oxidation make it possible to create new generation of antiseptics safe for humans. Has been discovered the mechanism of antiviral action of trace elements in a low degree of oxidation based on the suppression of electrostatic Coulomb interaction of virus with the cell.

Sanitizers of a new generation can become effective prophylactic means for protecting the body from infection COVID-19 due to the fact that a vaccine against the SARS-CoV-2 coronavirus is under development, and there are no direct drugs for it. Compositions of substances for pharmaceutical use based on antimicrobial trace elements in a low degree of oxidation, which can be used either directly or as raw materials for production of drugs against the SARS-CoV-2 coronavirus, are given. Aqueous solutions of trace element sanitizers are suitable for inhalation and intranasal application and can be used in the form of aerosol or spray for throat and nose or eye drops at the first symptoms of disease, as well as at high risks of infection.

**KEYWORDS:** low degree of oxidation, anti-virus trace elements, COVID-19, SARS-CoV-2, anti-virus substances, antioxidant, electrostatic interaction, virus inactivation on mucous membranes.

### **REFERENCES**

- Abaturov A.E. kationnye antimikrobnye peptidy sistemy nespecificheskoj zashhity respiratornogo trakta: defenziny i katelicydiny. *Defenziny – molekuly, pere-zhivajushhie renessans. Zdorov'e rebenka*. 2011; 7(34) (in Russ.)
- Azimova V.T., Potaturkina–Nesterova N.I., Nesterov A.S. Jendogennye antimikrobnye peptidy cheloveka. *So-vremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 1-1 (in Russ.)
- Grigorenko A.M. Kletka i jelektrichestvo. <http://gri-gam.narod.ru/publiknau/pn12.htm> (in Russ.)
- Gusejnov T.M., Safarov N.S. Selen i nekotorye vi-rusnye zabojevanija. *Biomedicina*. 2007; 2:1–7 (in Russ.)
- Ershov B.G. Iony metallov v neobychnyh sostojanijah okislenija v vodnyh rastvorah: poluchenie i svojstva. *Uspehi himii*. 1997; 66(2):103 (in Russ.)
- Zharkova M.S., Orlov D.S., Kokrjakov V.N., Shamova O.V. Antimikrobnye peptidy mlekopitajushhih: klassifi-kacija, biologicheskaja rol', perspektivy prakticheskogo primenenija. *Vestnik SPbGU*. 2014. 3(1) (in Russ.)
- Zhdanov V.M. *Po sledam nevidimok: Biohimija ras-kryvaet tajny virusov*. M.: Znanie, 1964. 32 s (in Russ.)
- Zel'cer M.E. *Jodorganicheskie preparaty gruppy «Bimmunal» kak faktor zdorov'ja*. 2007 (in Russ.)
- Ivanov V.T. antibakterial'nye peptidy kak al'ter-nativnoe budushhee terapii bakterial'nyh infekcij. *Nauka i innovacii*. 2018; 7(185):73–78 (in Russ.)
- Konovalova M.V., Zubareva A.A., Lucenko G.V., Svirshhevskaja E.V. antimikrobnye peptidy v norme i pri patologijah (obzor). *Prikladnaja biohimija i mikrobiologija*. 2018; 3:236–243 (in Russ.)
- Krylova N.V., Popov A.M., Leonova G.N. antioksi-danty kak potencial'nye protivovirusnye preparaty pri flavivirusnyh infekcijah. *Antibiotiki i himioterapija*. 2016; 61(5–6):25–31 (in Russ.)
- Krylova N.V., Fedoreev S.A., Lavrov V.F., Mishhenko N.P., Vasil'eva E.A., Svitich O.A., Jebiralidze L.K., Iuni-hina O.V., Leonova G.N. Protivovirusnaja i antioksidantnaja aktivnost' jehinohroma A i kompozicii antioksidantov na ego osnove. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2019; 1(1):53–58 (in Russ.)

- Matiushkina M.V. *Pharmaceutical Journal*. 2014; 4: 113–117.
- Miminoshvili Je.B., Beridze L.A. Stereohimija citrat-aniona v soedinenijah, sodержashhij iony guannidiniya i citrata. *Zhurnal strukturnoj himii*. 2015; 56(1):141–148 (in Russ.)
- Okorochenkov S.A., Zheltuhina G.A., Nebol'sin V.E. Antimikrobnye peptidy: mehanizmy dejstvija i perspektivy praktičeskogo primeneniya. *Biomedicinskaja himija*, 2012; 58(2):131–143
- Ponomarev A.P. *Mehanizmy stabilizacii i inaktivacii virusa jashhura pri vozdejstvii fiziko-himicheskikh faktorov*. Avtoref. diss. ... dokt. biol. nauk. Vladimir, 1996 (in Russ.)
- Pujelles V.G. i dr. *N. Engl. J. Med.* <http://doi.org/dv56>; 2020 (in Russ.)
- Skalny A.V. *Mikrojelementy. Bodrost', zdorov'e, dolgoletie*. M.: Jeksmo, 2010. 288 s (in Russ.)
- Skalny A.V. *Himicheskie jelementy v fiziologii i jekologii čeloveka*. Izdatel'stvo: Oniks 21 vek, 2004 (in Russ.)
- Skalny A.V. Professor A.V. Skal'nyj o roli cinka v bor'be s koronavirusom. <https://www.youtu-be.com/watch?v=oSEqd-Nx8wbA> (in Russ.)
- Skalny A.V., Veldanova M.V. *Jod znakomyj i neznakomyj*. Petrozavodsk: IntelTek, 2004. 185 s (in Russ.)
- Skalny A.V., Karganova G.G. <https://tigrm.ru/channels/@sproviracha> (in Russ.)
- Skalny A.V., Rudakov I.A. *biojelementy v medicine*. M.: Oniks 21 vek, 2004 (in Russ.)
- Stegnij M.Ju., Stegnij B.T., Gol'cev A.N. Ul'trastruktura i biologičeskie svojstva virusa infekcionnogo bronhita ptic posle kriokonservirovanija. *Problemy kriobiologii i kriomediciny*. 2015; 25(4) (in Russ.)
- Hart Je., Anbar M., Gidratirovannyj jelektron. *Per. s angl. M.: Atomizdat*, 1973 (in Russ.)
- Shherbakov A.B., Ivanova O.S., Spivak N.Ja. i dr. *Sintez i biomedicinskie primeneniya nanodispersnogo dioksida cerija*. Tomsk: Izd-vo Tomskogo un-ta, 2016. 465 s (in Russ.)
- Mezhdunarodnaja zjavka WO 2008/057010AZ. Sposob obezzarazhivaniya vozduha otricateľnymi ionami kisloroda i ustrojstvo dlja ego osushhestvlenija. MPK A 61 L 9/22 (2006.01). Opubl.: 15 maja 2008 (15.05.2008) (in Russ.)
- Patent RU № 2130312. Lečebnyj preparat, obladajushhij baktericidnym i virulicidnym dejstviem. MPK A61K 33/18. Opubl.: 20.05.1999 (in Russ.)
- Patent RU № 2492178. Protivovirusnyj peptid, podavljajushhij replikaciju virusa grippa. MPK C07K 7/06, A61K 31/195. Opubl. 10.09.2013, bjul. № 25 (in Russ.)
- Patent RU № 2542488. Protivovirusnoe sredstvo. MPK A61K 33/18. Opubl. 20.02.2015. Bjul. No 5. Konvencionnyj prioritet: 03.09.2008 JP. 2008-226450 (in Russ.)
- Patent RU № 2549065. MASKA. MPK A62B 18/02. Opubl. 20.04.2015. Bjul. No 11. Patentobladatel': Jen BiSi meshtek, ink. (JP) (in Russ.)
- Patent RU № 2596785. Kompozicija, sodержashhaja peptid iingibitor virusnoj nejraminidazy. MPK A61K 38/19. Opubl.: 10.09.2016, bjul. № 25 (in Russ.)
- Patent RU № 2613820. Protivovirusnoe aljuminievoe ustrojstvo i sposob ego poluchenija. MPK C25D11/04. Opubl. 21.03.2017, bjul. № 9. Konvencionnyj prioritet: 07.09.2011 JP 2011-195123 (in Russ.)
- Patent RU № 2695336. Kompozicija na osnove peptida, podavljajushhego replikaciju virusa grippa A. MPK A61K 38/04. Opubl. 23.07.2019, bjul. № 21 (in Russ.)
- Patent RU № 2697886. Protivovirusnaja kompozicija. MPK A61K 31/122. Opubl. 21.08.2019, bjul. № 24 (in Russ.)
- Patent RU № 2697887. Sredstvo, obladajushhee protivovirusnym dejstviem v otnoshenii virusov kleshhevogo jencefalita i gerpesa prostogo I tipa. MPK A61K 31/122. Opubl. 21.08.2019, bjul. № 24 (in Russ.)
- Patent RU № 2720713. Nabor sinteticheskikh oligonukleotidov dlja vyjavlenija RNK koronavirusa. MPK C12Q 1/6806. Opubl. 12.05.2020, bjul. № 14 (in Russ.)
- Patent KR 20120002598 A61N 1/303 2012-01-06. Binarnye i trojnye gal'vanicheskie chasticy i sposoby ih prigotovlenija i ispol'zovaniya (in Russ.)
- Patent Rossii № 2423987. Infuzionnyj rastvor dlja vospolnenija obšema cirkulirujushhej krovi, vosstanovlenija vodnojelektrolitnogo balansa i normalizacii processov krovetvorenija. MPK A61K 33/14. Opubl. 20.07.2011, bjul. № 20
- Patent RF № 2506232. Sposob inaktivacii virusov v vodnyh sredah. Opubl. 10.02.2014 (in Russ.)
- Application UA No u2020 02871. Method of protecting body from COVID-19 infection caused by coronavirus SARS-COV-2. A61L 15/18, 2020.
- Application UA No u 2020 03850. Composition of antimicrobial oligopeptides and microelements for inactivation of coronavirus SARS-CoV-2. A61L 15/18, 2020.
- Application UA No u 2020 03851. The method of inactivation of the coronavirus SARS-CoV-2. A61L 15/18, 2020.
- Application UA No u 2020 02872. Antiviral agent to protect against Covid-19 infection caused by SARS-Cov-2 coronavirus. A61L 15/18, 2020
- Application UA No u2020 02873. Substance for the production of drugs, antiseptics and disinfectants, dietary supplements and medical products with antimicrobial and antiviral properties. A61L 15/18, 2020. Mezhdunarodnaya zayavka WO 2008/057010AZ. Sposob obezzarazhivaniya vozduha otritsatel'nymi ionami kisloroda i ustrojstvo dlja ego osushchestvlenija. MPK A 61 L 9/22 (2006.01). Opubl. 15.05.2008.

- Patent UA 119313. Application of iodine and sulfur nanoparticles composition for inactivation of picornavirus infectious activity. A61K 33/04, 2019.
- Patent UA 120242. The use of titanium nanoparticles to inactivate the infectious activity of picornaviruses. A61K 33/00, 2019.
- Patent UA 134206. Method of enhancing antimicrobial action by combined use of antiseptic and antioxidant. A61K 31/33, A61K 33/00, 2019.
- Patent UA 137432. Method of enhancing antimicrobial action of antiseptic group of quaternary ammonium compounds. A61K 31/33, A61K 33/00, 2019.
- Patent UA 140851. Drinking water with a negative redox potential. A61K 33/00, 2020.
- Patent UA 27957. Disinfectant. A61L A61L 2/00, 2007.
- Patent UA 39407. Nanofluid for decontamination of invasive pathogenic agents in environment. A61L 2/16, 2009.
- Patent UA 39786. Method for disinfection and sterilization of medical products and instruments. A61L 2/18, 2009.
- Patent UA 49744. Face mask protecting from viruses and bacteria. A62B 18/00, 2010.
- Patent UA 51843. Multipurpose disinfectant. C09D 5/14, C02F 1/50, 2010.
- Patent UA 52540. "Sumerian silver" detergent. B01J 3/00, C01G 49/00, 2010.
- Patent UA 52849. Multipurpose disinfectant. C09D 5/14, C02F 1/50, 2010.
- Patent UA 58878. Hygienic product possessing antibacterial properties. A61F 13/00, A61L 2/16, 2011.
- Patent UA 49024. Hygienic paper product with antibacterial properties. A61F 13/15, 2010.
- Patent UA 91619. Intelligent antibacterial textile. D06M 11/00, 2010.
- Patent UA 100196. Ultrapure substance to produce medicinal preparations. C07C 51/41, C 07F 15/00, 2015.
- Patent UA 139895. Ultrapure aqueous solution of trace elements, saturated with hydrogen, with increased antioxidant activity. A61K 36/00, 2020.
- Patent UA 139896. The method of obtaining a superpure aqueous solution of trace elements with increased antioxidant activity. A61K 33/00, 2020.
- Patent UA 139930. Infusion solution for restoring macro- and microelement composition of blood and normalization of hematopoietic processes with electron-donor property. A61K 33/14, 2020.
- Patent UA 32794. Antibacterial surgical suture material containing nanoparticles of silver and copper. A61L 17/00, 2008.
- Patent UA 50949. Cosmetic for face, skin and hair care. A61K 8/97, 2010.
- Patent UA 53991. Disinfectant on liposomal base. C09D 5/14, A61K 8/97, 2010.
- Patent UA 93994. Cobalt bis(citrato)germanate anti-influenza compound. A61K 31/19, 2014.
- Application JP2006-188499.
- Anne Trafton. An experimental peptide could block Covid-19. MIT News Office. March 27, 2020. <http://news.mit.edu/2020/peptide-drug-block-covid-19-cells-0327>.
- Chung Y.C., Hsieh F.C., Lin Y.J., Wu T.Y., Lin C.W., Lin C.T. et al. Magnesium lithospermate B and rosmarinic acid, two compounds present in *Salvia miltiorrhiza*, have potent antiviral activity against enterovirus 71 infections. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 755:127–133.
- Greenwood, Norman N., Earnshaw A. *Chemistry of the Elements*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997. P. 28.
- Hans M, Madaan Hans V. Epithelial antimicrobial peptides: guardian of the oral cavity. *International Journal of Peptides*. 2014; 2014:1–13.
- Jinsong Zhang, Ethan Will Taylor, Kate Bennett, Ramy Saad, Margaret P Rayman. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *The American Journal of Clinical Nutrition*. Published: 28 April 2020.
- Kelvin Kai-Wang To, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
- Liga M.V., Bryant E.L. V.L., Colvin Q. Li. Virus inactivation by silver doped titanium dioxide nanoparticles for drinking water treatment. *Water Res.* 2011; 45(2):535–544.
- Lv X., Qiu M., Chen D., Zheng N., Jin Y., Wu Z. Apigenin inhibits enterovirus 71 replication through suppressing viral IRES activity and modulating cellular JNK pathway. *Antiviral Res.* 2014; 109:30–41.
- Morton H.E. *Pseudomonas in Disinfection, Sterilisation and Preservation*. Ed. S.S. Block, Lea and Febiger 1977 and N. Grier *Silver and Its Compounds in Disinfection, Sterilisation and Preservation*. Ed. S.S. Block, Lea and Febiger, 1977.
- N van Doremalen, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
- Patent DE 10141117. Antimicrobial silicate glass and its use. A01N 25/08. 2003-03-13.
- Patent ITBO 20080418A1. A method for disinfection of an environment and the objects it contains and disinfectant composition. MIK A61 L 2/18 2010-01-01.
- Patent US No 5520664. Catheter having long-lasting antimicrobial surface treatment. MIK A6M 5/32. May 28 1996.

Shahverdy A.R., Fakhimi Alt, Minaian Sara. Synthesis and effect of silver nanoprecles on the antibacterial activity of different antibiotics against Staphylococcus and Escherichia coli. *Nanomedicine Nanotechnology biology and medicine*. Jun 2007; 3(2):168–171.

Shang, J., Ye G., Shi K., et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 30 March 2020.

Trafton Anne. An experimental peptide could block Covid-19. MIT News Office. March 27, 2020. <http://news.mit.edu/2020/peptide-drug-block-covid-19-cells-0327>.

WO 2005023206, Silver-and zinc-containing body care agent. A61K 8/27. 2005-03-17.

Yi L., Li Z., Yuan K., Qu X., Chen J., Wang G. et al. Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. *J. Virol*. 2004; 78(20): 11334–11339.

Yinghua Li, Zhengfang Lin, Min Guo et al. Inhibition of H1N1 influenza virus-induced apoptosis by functionalized selenium nanoparticles with amantadine through ROS-mediated AKT signaling pathways. *Int. J. Nanomedicine*. 2018, 13:2005–2016.

Zhang Y., Wang Z., Chen H. et al. Antioxidants: potential antiviral agents for Japanese encephalitis virus infection. *International. Journal of Infectious Diseases*. 2014; 24:30–36.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

## ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ВОЛОС – ИНДИКАТОР ПРИРОДНО-ТЕХНОГЕННОЙ ОБСТАНОВКИ ТАШКЕНТСКОЙ ОБЛАСТИ

**Е.А. Данилова\*, Н.С. Осинская, С.Х. Хусниддинова, Я.А. Ахмедов**

Институт Ядерной Физики Академии Наук РУз, г.Ташкент, Республика Узбекистан

**РЕЗЮМЕ.** Методом нейтронно-активационного анализа исследованы образцы почв, питьевых вод и волос жителей 15 районов Ташкентской области. Результаты, полученные при анализе почв и питьевых вод, показали, что в ряде районов повышено содержание Zn, Co, Cu и других элементов по сравнению со средними значениями по области, что связано с развитой промышленностью в этих регионах. Анализ волос жителей выявил повышенные значения ряда элементов, которые обусловлены загрязнением окружающей среды и условиями труда. Для обобщенной оценки состояния окружающей среды использован логарифм произведения содержания литофильных элементов (Ba, Ca, K, La, Na, Rb, Sc, Sr), характеризующих геохимическую обстановку, и, как условного показателя общей загрязненности, – логарифм произведения содержаний элементов-потенциальных загрязнителей, характерных для данной области (Br, Co, Cr, Sb, U, Zn) в почве, воде и волосах. Показано, что колебания значений логарифма содержаний литофильных элементов по районам области незначительны (39–41), в то время как разброс значений логарифма содержаний элементов – потенциальных загрязнителей колеблется от 3,1 до 9,3. Представлена картограмма распределения условного загрязнителя. Корреляционный анализ установил взаимосвязь между содержанием элементов в объектах окружающей среды и некоторыми заболеваниями. Отмечено, что повышенные или пониженные содержания элементов в волосах с большой вероятностью являются одним из признаков возникновения того или иного заболевания, особенно в экологически неблагополучных районах области.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** нейтронно-активационный анализ, макроэлементы, микроэлементы, почва, питьевая вода, волосы, заболеваемость.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время все большую актуальность приобретают исследования, позволяющие сравнительно легко и эффективно оценивать экологическую обстановку того или иного региона с использованием анализа содержаний химических элементов в биосубстратах человека (волосы). Благодаря способности депонировать в своей структуре химические элементы, волосы могут выступать в качестве индикатора изменения природной среды под влиянием хозяйственной деятельности человека (Chatt, Katz, 1988; Ревич, 1990; Бабикова и др., 1990). Кроме того, простота отбора проб и легкая подготовка их для анализа – выгодные преимущества этого материала.

Выбросы тяжелых металлов от автотранспорта, промышленных производств, теплоэнергетических предприятий, мусоросжигательных установок непосредственно могут отражаться на элементном составе волос. Исследование микроэлементного состава биологических тканей населения, проживающего на различном расстоянии от источников загрязнения, позволяет оценить дальность распространения выбросов, выявить их специфику (Mazumder et al., 1988; Игнатова и др., 2010).

Взаимосвязь состояния среды обитания человека, и в частности ее химического состава, с показателями здоровья хорошо известна (Агаджанян, Скальный, 2001). Стабильность химического состава организма является одним из важ-

\* Адрес для переписки:  
Данилова Елена Артаваздовна  
E-mail: danilova49@mail.ru

нейших и обязательных условий его нормально-го функционирования. Соответственно, отклонения в содержании химических элементов, вызванные экологическими и географическими факторами, могут приводить к широкому спектру нарушений в состоянии здоровья человека (Авцын, Жаворонков, 1991; Скальный, Рудаков, 2004). Данные элементного состава волос позволяют дать оценку элементного статуса организма и выявить группы риска (Жук, Кист, 1990).

Учитывая депонирующие свойства волос человека, их элементный состав можно использовать для картирования техногенных ореолов загрязнения и зонирования территорий по степени благоприятности проживания человека. Доказано, что изменение микроэлементного состава тканей человека, в том числе волос, соответствует элементному составу природно-техногенной геохимической обстановки в местах проживания людей (Агаджанян, Скальный, 2001; Барановская и др., 2011).

Цель исследования – оценка уровней накопления химических элементов в волосах жителей Ташкентской области и выявление специфики в их распределении в зависимости от природно-техногенных факторов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ташкентская область, площадью 15,3 тыс. км<sup>2</sup>, расположена в северо-восточной части Узбекистана. В области хорошо развиты цементная промышленность, производство цветных (цинк, медь) и тугоплавких (молибден, вольфрам) металлов, производство азотных и фосфорных удобрений, на территории области имеются выведенные из эксплуатации урановые рудники. Область делится на 15 районов, в составе области 6 городов областного значения, 16 городов и 18 поселков городского типа и множество небольших населенных пунктов (Ташкентская область. Википедия; <http://ru.wikipedia.org/wiki>).

Оценка экологической ситуации с учетом заболеваемости населения в пределах отдельно взятого региона достаточно проблематична. Дело в том, что при наличии источников интенсивного загрязнения, а тем более при их отсутствии, можно предположить определенную равномерность состояния окружающей среды, тем не менее уровни заболеваемости по отдельным районам области могут существенно различаться, что требует дополнительных исследований.

Определение усредненных значений загрязненности поверхностных вод, почв и других объектов исследования является сложной и трудоемкой задачей. Применение для ее решения ядерно-аналитических методов имеет ряд преимуществ, в частности многоэлементность, высокая чувствительность и независимость от типа исследуемых образцов.

Для исследования элементного состава почв, воды, биосубстратов (волосы) использован нейтронно-активационный анализ, который позволяет определять значительное число элементов в различных образцах с исключительно высокой чувствительностью. Важным достоинством метода является простая пробоподготовка, не требующая разложения пробы, отсутствие поправки на холостой опыт, малый расход пробы, высокая селективность и исключительно высокая производительность. Пределы обнаружения отдельных элементов достигают 1 нг/г.

В каждом районе Ташкентской области, в зависимости от плотности населения и площади самого района, было определено 10–15 точек отбора проб исследуемых образцов.

Пробы почвы отбирали на удалении от магистральных дорог с поверхностного слоя, предварительно удаляя травяной покров, методом «конверта» с пяти мест пробной площадки размером 10×10 м (ГОСТ 17.4.4.02-84. Охрана природы. Почвы. Методы отбора и подготовки проб для химического, бактериологического, гельминтологического анализа; аналитический центр МГУ им. Ломоносова. Отбор проб почв. Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001511201).

Из отобранных образцов готовили усредненные пробы по стандартной методике (высушивание, измельчение, просеивание сквозь сито). Навески для нейтронно-активационного анализа отбирали методом квартования. Для определения элементов по короткоживущим изотопам на аналитических весах взвешивали образцы по 20–30 мг, а для определения по средне- и долгоживущим изотопам – по 50–70 мг. Взвешенные образцы герметично упаковывали в маркированные полиэтиленовые пакеты.

Анализу водных проб подлежали образцы питьевой (водопроводной) воды. В каждую пробу для хранения и уменьшения адсорбции элементов на стенках посуды добавляли 3–5 мл азотной кислоты марки х.ч. Затем из каждой пробы микропипеткой отбирали воду (1 и 50 мл)

и сушили в полиэтиленовых лодочках при температуре не более 60 °С. Высушенные лодочки герметично упаковывали в чистые маркированные полиэтиленовые пакеты. Пробы по 1 мл использовали для определения микроэлементов по короткоживущим радионуклидам, а по 50 мл – для анализа по средне- и долгоживущим радионуклидам.

Косвенным, но весьма информативным признаком элементной нагрузки на организм человека, включая общую экологическую обстановку, профессиональные условия, питание и, как результат, состояние здоровья, является элементный состав волос человека (Zhuk et al., 2001; Данилова и др., 2017). Для получения усредненной представительной информации в каждой точке отбора срезали волосы у 10 человек (5 мужчин и 5 женщин) с 3–5 мест затылочной части головы, согласно рекомендациям МАГАТЭ (Rezaee Ebrahim Saraee et al., 1978). Пробы отмывали от поверхностных загрязнений бидистиллированной водой и обезжиривали ацетоном, а затем высушивали на воздухе.

Далее образцы были подвергнуты нейтронно-активационному анализу. В качестве источника нейтронов использовали ядерный реактор ВВР-СМ ИЯФ АН РУз.

Временные режимы облучения и «остывания» выбирали в зависимости от группы радионуклидов:

*короткоживущие радионуклиды*

$t_{\text{обл}}$  ..... 15 с

$t_{\text{охл}}$  ..... 10 мин

период полураспада  $T_{1/2}$  ..... от нескольких минут до нескольких часов;

*среднеживущие радионуклиды*

$t_{\text{обл}}$  ..... 15 ч

$t_{\text{охл}}$  ..... 10 сут

период полураспада  $T_{1/2}$  ... от несколько дней до несколько недель;

*долгоживущие радионуклиды*

$t_{\text{обл}}$  ..... 15 ч

$t_{\text{охл}}$  ..... 30 сут

период полураспада  $T_{1/2}$  ..... от нескольких недель до нескольких месяцев.

Для регистрации наведенной активности использовали детектор из германия высокой чистоты ( $V = 120 \text{ см}^3$ ) с разрешением 1,8 КэВ по *гамма*-линии Co-60 и *гамма*-спектрометр высокого разрешения (Canberra Industries Inc., США) с компьютерным программным обеспечением по управлению *гамма*-спектрометром и обработке *гамма*-спектров Genie-2000. Максимальная погрешность активационного метода определения элементов не превышала 12%, что вполне отвечает требованиям экологических исследований. Точность определения того или иного элемента проверяли сравнением полученных данных с аттестованными значениями стандартных образцов МАГАТЭ (IAEA-336, IAEA -375) и NIST Standard Reference Material 1572 – CITRUS-LEAVES (IAEA AQCS Catalogue for Reference...).

Инструментальным нейтронно-активационным методом проведен анализ питьевых вод, почв и волос жителей районов области. Полученные данные позволили рассчитать средние значения содержаний макро- и микроэлементов в исследуемых объектах и выявить районы с повышенным содержанием тех или иных элементов. Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.0.

Разработанная методика отбора образцов исследуемых объектов, подготовка их к анализу и сам нейтронно-активационный анализ описаны ранее и продемонстрировали высокую надежность и точность (Данилова и др., 2008; 2011).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные при анализе почв Ташкентской области результаты показали (табл. 1), что в некоторых районах, по сравнению со средними значениями по области и литературными данными по распространенности элементов в почве, повышено содержание мышьяка (8,5–10 мкг/г); цинка (90–180 мкг/г); кобальта (9,8–12 мкг/г); урана (3,5–3,7 мкг/г), что возможно связано с горно-металлургической промышленностью в этих регионах, а повышенные содержания кальция, натрия, калия – с характером самих почв.

Таблица 1. Содержания элементов в почве Ташкентской области, мкг/г

Элемент	Средние значения	Распространенность (Кист, 1987)
As	8,9±1,9	5–6
Au	0,022±0,015	–
Ba	560±170	500
Br	4,4±1,5	5,0
Ca%	10±2,5	1,37–1,5
Ce	54±14	50
Co	9,8±3,4	8,0
Cr	50±22	200
Cs	5,6±1,8	5–6
Eu	1,0±0,31	–
Fe%	2,7±0,79	3,8–4,0
Hf	5,7±1,7	6,0
K%	2,1±0,41	1,4–1,5
La	51±8,0	30–40
Lu	0,34±0,040	–
Mn	640±64	850
Mo	2,6±0,65	2,0
Na%	1,1±0,15	0,6–0,63
Ni	30±29	40
Rb	93±26	100
Sb	1,4±0,51	2,0–10
Sc	10±3,6	7,0
Sm	4,8±0,64	–
Sr	250±44	300
Ta	0,84±0,25	–
Tb	0,52±0,16	–
Th	12±2,9	5,0–6,0
U	3,5±0,56	1,0
Yb	2,0±0,36	–
Zn	96±29	50

Повышенные концентрации цинка, выявленные в различных районах, возможно, связаны с развитой промышленностью в Ташкентском (3), Зангиотинском (4), Янгиюльском (7) районах – до 100 мкг/г; резко повышенные концентрации цинка (более 100 мкг/г) в Среднечирчикском (8) и Ахангаранском (9) районах – с деятельностью Алмалыкского горно-металлургического комбината, в Пскентском (13) и Бекабадском (15) районах – с промышленной деятельностью Бекабадского металлургического комбината, а также с процессами атмосферного переноса из г. Алмалыка. Полный перечень с нумерацией районов представлен на рис. 1.

Состав водопроводной воды является важной характеристикой окружающей среды с точки зрения нагрузки на организм человека. На состав воды может существенно влиять технология водоподготовки и состояние трубопроводов, но это не мешает попытке районирования, поскольку население потребляет ту воду, которая течет из водопровода.

По результатам анализов питьевых вод выявлены интересные колебания в содержании хлора, которые могут быть связаны как с изменениями интенсивности хлорирования в разных регионах или содержанием хлора в источниках водоснабжения, так и, предположительно, с возрастанием по течению рек концентрации биологической составляющей (фульво- и гуминовых кислот), с которыми хлор вступает во взаимодействие с образованием хлорорганических соединений, в частности диоксинов, поскольку в большинстве случаев водозабор осуществляется из открытых водоемов. Так, содержание хлора колеблется от 2,5–28 мг/л в районах 1–7 (согласно нумерации на рис. 1) до 35–105 мг/л во всех остальных. Кроме этого, в питьевых водах некоторых районов области (2, 6, 9) повышено по сравнению со средним значением по области (0,37±0,17 мкг/л) содержание сурьмы (0,7–0,9 мкг/л), что, вероятно, связано с деятельностью промышленных предприятий.

Анализ волос жителей Ташкентской области также показал, что в ряде районов (8, 9, 15) в 2–3 раза по сравнению со средними значениями по области повышено содержание хрома (1,4±0,095 мкг/г), кобальта (0,25±0,015 мкг/г), сурьмы (0,16±0,011 мкг/г), урана (0,60±0,041 мкг/г). Предполагается, что это может быть связано с существованием в районе как загрязняющих окружающую среду предприятий, так и условиями труда жителей.



**Рис. 1.** Распределение условного показателя общей загрязненности:

1 – Бостанлыкский, 2 – Кибрайский, 3 – Ташкентский, 4 – Зангиотинский, 5 – Верхнечирчикский, 6 – Паркентский, 7 – Янгиольский, 8 – Среднечирчикский, 9 – Ахангаранский, 10 – Чиназский, 11 – Нижнечирчикский, 12 – Аккурганский, 13 – Пскентский, 14 – Букинский, 15 – Бекабадский, Т – Ташкент

Для обобщенной оценки состояния окружающей среды предложено использовать логарифм произведения содержаний литофильных элементов в почве, воде и волосах (Ba, Ca, K, La, Na, Rb, Sc, Sr), характеризующий геохимическую обстановку, и аналогично логарифм произведения содержаний элементов – потенциальных загрязнителей в тех же объектах. Учитывая промышленную деятельность в области, в качестве потенциальных загрязнителей в почве, воде и волосах авторами выбраны: бром (выбросы от автотранспорта); кобальт (один из элементов Узбекского комбината тугоплавких и жаропрочных металлов и Бекабадского металлургического комбината); хром (возможна роль Бекабадского металлургического комбината); сурьма (учитывая обжиговую технологию, а также деятельность Алмалыкского горно-металлургического комбината); уран (Узбекистан имеет ряд урановых рудников и обогачительных фабрик, кроме того, разложение фосфоритов для получения фосфатных удобрений связано с загрязнением среды, а повышенное содержание урана в фосфорных удобрениях способствует его распространению с промывными водами); цинк (входит в число целевых элементов Алмалыкского горно-металлургического комбината). Разброс значений логарифма содержаний литофильных элементов по районам области незначи-

телен (39–41), в то время как значения логарифма произведений содержаний потенциальных загрязнителей в исследуемых объектах колеблется от 3,1 до 9,3. Полученные результаты позволили представить картограмму распределения условного показателя общей загрязненности для районов Ташкентской области (рис. 1).

Важным медико-статистическим показателем, определяющим совокупность нарушений, зарегистрированных среди проживающего на конкретной территории населения, и одним из критериев оценки его здоровья является заболеваемость.

Для изучения взаимосвязи среды обитания с показателями здоровья проведен корреляционный анализ между содержанием элементов в объектах окружающей среды и данными по заболеваемости, предоставленными МЗ РУз за период проведения исследований.

Изучение корреляционных зависимостей между объектами исследования и частотой заболеваний позволило установить положительную зависимость между содержанием никеля в почве и частотой заболеваний нервной системы и болезней систем кровообращения ( $r=0,7$ ;  $p<0,05$ ). Интересна корреляция частоты заболеваний органов дыхания с содержанием урана ( $r=0,66$ ;  $p<0,05$ ) в почвах (вероятно, содержащегося в атмосферной

пыли), стронция ( $r=0,57$ ;  $p<0,05$ ), молибдена ( $r=0,62$ ;  $p<0,05$ ). Найдена положительная корреляция между содержанием бария и частотой заболеваний мочеполовой системы ( $r=0,51$ ;  $p<0,05$ ).

При рассмотрении корреляционных зависимостей между содержанием элементов в питьевых водах и частотой заболеваемости выявлены положительные зависимости между содержанием сурьмы и новообразованиями, психическими расстройствами, болезнями органов дыхания. Обнаружена положительная корреляция между цезием (роль которого мало изучена) и частотой заболеваний органов пищеварения ( $r= -0,85$ ;  $p<0,05$ ).

В табл. 2 представлены корреляции между содержанием элементов в волосах и заболеваемостью по области (опущены элементы, для которых корреляции статистически малозначимы). Данные по заболеваемости предоставлены МЗ РУз за период проведения настоящего исследо-

вания, согласно кодировке: ОЗ – общая заболеваемость; ОНК – новообразования, всего; ВЖ – нарушения функции внутренних желез и метаболизма; БК – болезни крови и кроветворных органов; ПСИ – психические расстройства; НЕР – болезни нервной системы; БСК – болезни системы кровообращения; БД – болезни органов дыхания; БП – болезни органов пищеварения; БМ – болезни мочеполовой системы.

При изучении полученных данных установлена положительная корреляционная зависимость между общей заболеваемостью и содержанием Br, Cl, K, Na, Rb и отрицательная с содержанием Cu в волосах. В тоже время обнаружены положительные корреляции Br, Cl, K, Na с частотой заболеваний нервной системы и психическими расстройствами. Также выявлена отрицательная корреляционная зависимость между Cu ( $r= -0,53$ ;  $p<0,05$ ) и Zn ( $r= -0,54$ ;  $p<0,05$ ) и частотой заболеваний органов пищеварения.

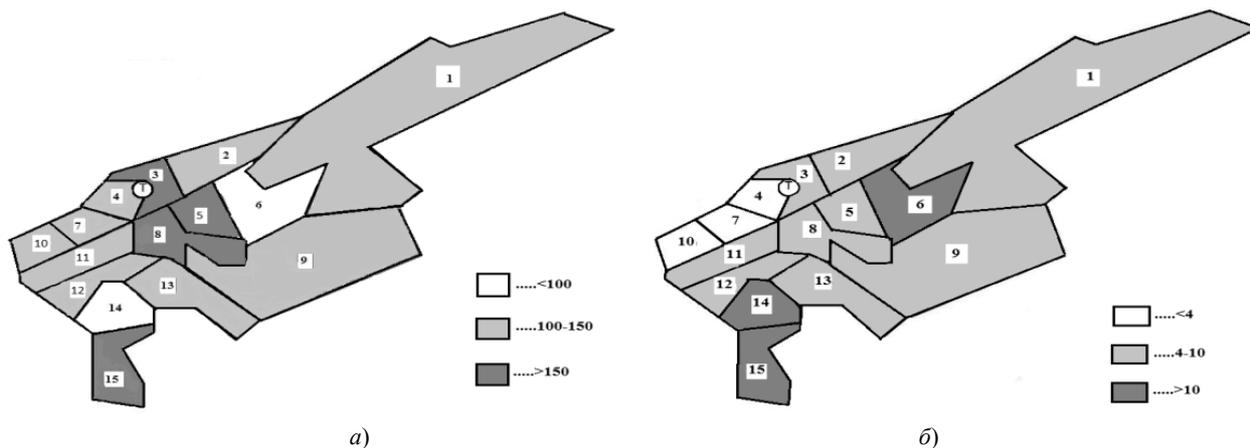
Таблица 2. Корреляционная матрица для системы «заболеваемость – состав волос» (выделены значимые корреляции при  $p<0,05$ )

	ОЗ	НО	ВЖ	БК	ПЗ	НС	БСК	БД	БП	БМ
As	0,33	<b>0,52</b>	-0,31	0,34	0,24	0,07	0,23	0,45	0,44	0,41
Br	<b>0,50</b>	0,37	<b>0,65</b>	0,23	0,48	<b>0,51</b>	<b>0,53</b>	-0,07	0,44	0,46
Cl	<b>0,75</b>	<b>0,72</b>	0,37	<b>0,62</b>	<b>0,75</b>	<b>0,82</b>	<b>0,82</b>	0,01	0,48	<b>0,65</b>
Cu	<b>-0,50</b>	0,06	-0,48	-0,27	-0,39	-0,29	-0,20	0,04	<b>-0,53</b>	<b>-0,53</b>
Hg	0,13	-0,08	-0,08	0,12	-0,14	-0,05	-0,16	-0,00	<b>0,77</b>	0,30
K	<b>0,80</b>	<b>0,75</b>	0,34	<b>0,65</b>	<b>0,81</b>	<b>0,83</b>	<b>0,82</b>	0,09	<b>0,50</b>	<b>0,70</b>
La	0,11	0,22	-0,32	0,15	0,02	-0,35	-0,17	<b>0,62</b>	0,13	0,18
Mn	-0,16	-0,19	<b>-0,57</b>	-0,19	-0,17	-0,18	-0,36	0,13	0,36	0,13
Na	<b>0,76</b>	<b>0,73</b>	0,33	<b>0,64</b>	<b>0,75</b>	<b>0,85</b>	<b>0,81</b>	-0,01	<b>0,55</b>	<b>0,69</b>
Rb	<b>0,51</b>	0,37	0,41	0,47	0,35	0,39	0,33	-0,07	<b>0,69</b>	<b>0,50</b>
Sc	0,14	-0,21	-0,04	0,12	0,11	-0,48	-0,43	<b>0,51</b>	0,13	0,18
Se	0,21	-0,25	0,18	0,10	0,20	-0,03	0,15	0,15	0,03	0,11
Zn	-0,35	-0,16	-0,40	-0,20	-0,31	-0,42	-0,29	0,19	<b>-0,54</b>	-0,38

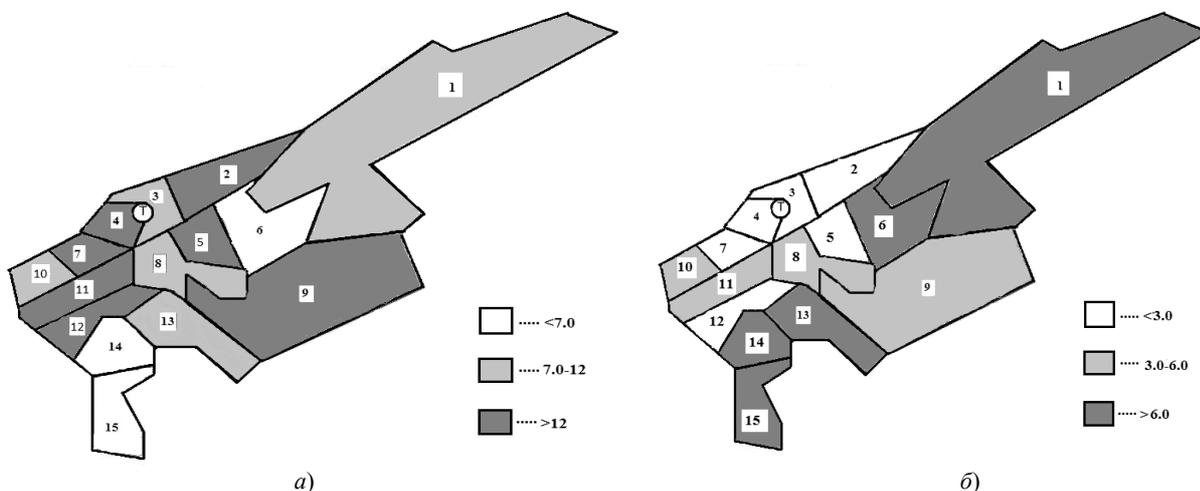
В качестве примера, подтверждающего связь элементного состава волос с заболеваемостью, на рис. 2 и 3 представлены карты-схемы распределения цинка и меди в волосах жителей по районам области и частоты заболеваний органов пищеварения и мочеполовой системой.

Таким образом, в районах области, где содержание цинка наименьшее (меньше 100 мкг/г)

по сравнению со средними значениями (районы 6 и 14), наблюдается самый высокий уровень заболеваний органов пищеварения, что подтверждается и значением коэффициента корреляции ( $r = -0,54$ ). В районах (6, 14, 15) с содержанием меди меньше 7,0 мкг/г частота заболеваний мочеполовой системы выше, что также согласуется с отрицательной корреляционной зависимостью.



**Рис. 2.** Карта-схема распределения цинка в волосах (а) в мкг/г и частоты заболеваний органов пищеварения (б) в усл. ед. по районам области



**Рис. 3.** Карта-схема распределения меди в волосах (а) в мкг/г и частоты заболеваний мочеполовой системы (б) в усл. ед. по районам области

### ВЫВОДЫ

Рассчитаны средние содержания элементов в почве, питьевой воде и волосах жителей Ташкентской области. Установлено крайне неравномерное распределение элементов в составе исследуемых объектов на территории области. Выявлены техногенно-напряженные районы, что обусловлено деятельностью промышленных

предприятий. Проведен корреляционный анализ между объектами и заболеваемостью в области. Для некоторых заболеваний найдены статистически значимые корреляции для Вг, Сl, К, Na, Сu и Zn в волосах.

Проведенный анализ показал, что возникновение заболеваний тех или иных систем человека находится в прямой зависимости от состояния

окружающей среды, уровня и характера ее загрязнения. Макро- и микроэлементный состав волос человека можно считать индикатором экологического неблагополучия территорий и показателем здоровья населения.

*Данное исследование проведено в рамках программы НИР «Методическое обоснование создания радиоэкологического паспорта Ташкентской области с использованием ядерно-физических аналитических методов» по контракту с ГКНТ Узбекистана.*

### ЛИТЕРАТУРА

Авцын А.П., Жаворонков А.А. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991. 496 с.

Агаджанян Н.А., Скальный А.В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. М.: изд-во КМК, 2001. 83 с.

Бабикова Ю.Ф., Колесник В.В., Росляков Н.П. и др. Микроэлементный состав волос населения как индикатор загрязнения природой и производственной сред. В кн.: Активационный анализ: Методология и применение. Ташкент: Фан, 1990. С. 209–214

Барановская Н.В., Швецова Д.В., Судыко А.Ф. Региональная специфика элементного состава волос детей, проживающих на территории Томской области. Известия Томского политехнического университета. 2011; 319(1):212–220.

Данилова Е.А., Зарединов Д.А., Кист А.А., Осинская Н.С., Хусниддинова С.Х. Оценка экологической обстановки в Ташкентской области с использованием ядерно-физических методов. Узбекский физический журнал. 2012; 14(2):124–130.

Данилова Е.А., Кист А.А., Осинская Н.С. Экологический мониторинг некоторых районов Узбекистана и заболеваемость. В сб.: Экологическая, промышленная и энергетическая безопасность – 2017. Под ред. Омельчук Ю.А., Ляминой Н.В., Кучерик Г.В. Севастополь: Сев ГУ, 2017. С. 337–341.

Данилова Е.А., Кист А.А., Осинская Н.С., Хусниддинова С.Х. Применение нейтронно-активационного анализа для оценки элементного статуса организма человека. Медицинская физика. 2008; 3:73–77.

Жук Л.И., Кист А.А. Картирование элементного состава волос. В кн.: Активационный анализ. Методология и применение. Ташкент: Фан, 1990. С. 190–201.

Игнатова Т.Н., Барановская Н.В., Рихванов Л.П., Судыко А.Ф. Региональные биогеохимические особенности накопления химических элементов в зольном остатке организма человека. Известия Томского политехнического университета. 2010; 317(1):178–183.

Кист А.А. Феноменология биогеохимии и бионеорганической химии. Ташкент: Фан, 1987. С. 54.

Ревич Б.А. Химические элементы в волосах человека как индикатор воздействия загрязнения производственной и окружающей среды. Гигиена и санитария. 1990; 3:55–59.

Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М.: Мир, 2004. 272 с.

Chatt A., Katz S.A. Hair Analysis. Applications in the Biomedical and Environmental Sciences. VCH Publishers, 1988.

IAEA AQCS Catalogue for Reference Materials and Intercomparison Exercises, (IAEA-336, Lichen), (IAEA-375, Soil). Vienna, Austria.

Mazumder D.N.G., Chakraborty A.K., Ghose A., Gupta J.D., Chakraborty D.P. et al. Chronic arsenic toxicity from drinking water in rural West Bengal. Bull, World Health Org. 1988; 66:499–506.

Rezaee Ebrahim Sarae Kh., Abdi M.R., Gharipour M.M., Soltani N. Activation analysis of hair as an indicator of contamination of man by environmental trace element pollutants. IAEA (RL) 50. Oct. 1978.

Zhuk L.I., Danilova E.A., Yashina T.Yu., Kist A.A. Human Hair Composition in Environment Monitoring and Mapping. Radionuclides and Heavy Metals in Environment. Ed. M.V. Frontasyeva. Kluwer Academic Publishers. the Netherlands, 2001. P. 217–225.

## THE ELEMENTAL CONTENT OF HAIR AS AN INDICATOR FOR NATURAL AND TECHNOGENIC CONDITION OF TASHKENT REGION

**E.A. Danilova, N.S. Osinskaya, S.Kh. Khusniddinova, Ya.A. Ahmedov**

Institute of Nuclear Physics Uzbekistan Academy of Sciences, Ulugbek settlement, Tashkent, 100214, Republic of Uzbekistan

ABSTRACT. The samples of soils, drinking water and hair of habitants of 15 districts in Tashkent region studied using the method of neutron activation analysis. The results obtained from soil and drinking water analyses indicated that contents of Zn, Co, Cu and other elements in a number of districts are higher in comparison with average values

throughout the region. This is related to developed industry in these regions. The analysis of the habitants' hair also indicated increased values, which are caused by environmental contamination and working conditions. For generalized assessment of environmental condition it was suggested to use the logarithm of multiplication of the lithophylic elements (Ba, Ca, K, La, Na, Rb, Sc, Sr) content, characterizing the geochemical condition. And similarly, the logarithm of multiplication of potential pollutants, typical for this area, such as Br, Co, Cr, Sb, U, Zn content in soil, water and hair was used as conditional index of overall pollution. It was demonstrated, that fluctuations of lithophylic elements content logarithm value throughout the districts of the region are insignificant and fall within range of 39–41, while logarithm values for the potential pollutants vary from 3.1 to 9.3. The distribution of a hypothetical integral pollutant is presented in the cartogram. The correlation analysis conducted has established a relationship between the content of elements in environmental objects and some diseases, indicating that increased or decreased content of elements in the hair is highly likely one of the signs of a particular disease, especially in environmentally disadvantaged districts of the region.

**KEYWORDS:** neutron activation analysis, macro elements, trace elements, soil, drinking water, humanhair, diseases.

## REFERENCES

- Avcyn A.P., Zhavoronkov A.A. Mikrojelementozy cheloveka: jetiologija, klassifikacija, organopatologija. M.: Medicina, 1991. 496 s. (In Russ.).
- Agadzhanjan N.A., Skal'nyj A.V. Himicheskie jelementy v srede obitanija i jekologicheskij portret cheloveka. M.: izd-vo KMK, 2001. 83 s. (In Russ.).
- Babikova Ju.F., Kolesnik V.V., Rosljakov N.P. i dr. Mikrojelementnyj sostav volos naselenija kak indikator zagraznenija prirodnoj i proizvodstvennoj sred. V kn.: Aktivacionnyj analiz: Metodologija i primenenie. Tashkent: Fan, 1990. S. 209–214 (In Russ.).
- Baranovskaja N.V., Shvecova D.V., Sudyko A.F. Regional'naja specifika jelementnogo sostava volos detej, prozhivajushhij na territorii Tomskoj oblasti. Izvestija Tomskogo politehnicheskogo universiteta. 2011; 319(1):212–220 (In Russ.).
- Danilova E.A., Zaredinov D.A., Kist A.A., Osinskaja N.S., Husniddinova S.H. Ocenka jekologicheskij obstanovki v Tashkentskoj oblasti s ispol'zovaniem jaderno-fizicheskij metodov. Uzbekskij fizicheskij zhurnal. 2012; 14(2):124–130 (In Russ.).
- Danilova E.A., Kist A.A., Osinskaja N.S. Jekologicheskij monitoring nekotoryh rajonov Uzbekistana i zaboлеваemost'. V sb.: Jekologicheskaja, promyshlennaja i jenergeticheskaja bezopasnost' – 2017. Pod red. Omel'chuk Ju.A., Ljaminov N.V., Kucherik G.V. Sevastopol': Sev GU, 2017. S. 337–341 (In Russ.).
- Danilova E.A., Kist A.A., Osinskaja N.S., Husniddinova S.H. Primenenie nejtronno-aktivacionnogo analiza dlja ocenki jelementnogo statusa organizma cheloveka. Medicinskaja fizika. 2008; 3:73–77 (In Russ.).
- Zhuk L.I., Kist A.A. Kartirovanie jelementnogo sostava volos. V kn.: Aktivacionnyj analiz. Metodologija i primenenie. Tashkent: Fan, 1990. S. 190–201 (In Russ.).
- Ignatova T.N., Baranovskaja N.V., Rihvanov L.P., Sudyko A.F. Regional'nye biogeohimicheskie osobennosti nakoplenija himicheskij jelementov v zol'nom ostatke organizma cheloveka. Izvestija Tomskogo politehnicheskogo universiteta. 2010; 317(1):178–183 (In Russ.).
- Kist A.A. Fenomenologija biogeohimii i bioneorganicheskij himii. Tashkent: Fan, 1987. S. 54 (In Russ.).
- Revich B.A. Himicheskie jelementy v volosah cheloveka kak indikator vozdeystvija zagraznenija proizvodstvennoj i okruzhajushhej sredy. Gigiena i sanitarija. 1990; 3:55–59 (In Russ.).
- Skalny A.V., Rudakov I.A. Biojelementy v medicine. M.: Mir, 2004. 272 s. (In Russ.).
- Chatt A., Katz S.A. Hair Analysis. Applications in the Biomedical and Environmental Sciences. VCH Publishers, 1988.
- IAEA AQCS Catalogue for Reference Materials and Intercomparison Exercises, (IAEA-336, Lichen), (IAEA-375, Soil). Vienna, Austria
- Mazumder D.N.G., Chakraborty A.K., Ghose A., Gupta J.D., Chakraborty D.P. et al. Chronic arsenic toxicity from drinking water in rural West Bengal. Bull, World Health Org. 1988; 66:499–506.
- Rezaee Ebrahim Sarae Kh., Abdi M.R., Gharipour M.M., Soltani N. Activation analysis of hair as an indicator of contamination of man by environmental trace element pollutants. IAEA (RL) 50. Oct. 1978.
- Zhuk L.I., Danilova E.A., Yashina T.Yu., Kist A.A. Human Hair Composition in Environment Monitoring and Mapping. Radionuclides and Heavy Metals in Environment. Ed. M.V. Frontasyeva. Kluwer Academic Publishers. the Netherlands, 2001. P. 217–225.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

## ВЗАИМОСВЯЗИ ОБМЕНА ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У СТУДЕНТОВ-ИНОСТРАНЦЕВ

*А.А. Киричук*

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

**РЕЗЮМЕ.** Целью исследования явилось изучение взаимосвязи обмена эссенциальных микроэлементов с функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы (ССС) у первокурсников иностранцев в сравнении с первокурсниками из России (контрольная группа). Исследование ССС проводилось аппаратно-программным комплексом (АПК) «АнгиоСкан-01». Уровни эссенциальных элементов в анализируемых биосубстратах определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС). Установлено, что у иностранных студентов достоверно выше значения индексов напряжения Баевского и жесткости сосудистой стенки (SI) по сравнению с первокурсниками из России. В то же время величина индекса отражения (RI – маркер тонуса периферических сосудов) и интегральный показатель, указывающий на эластичность аорты (dTpp) у студентов-иностранцев были достоверно ниже таковых у первокурсников из России. Анализ содержания эссенциальных элементов в волосах первокурсников показал достоверное снижение Co, Cr, Cu, Fe, I, Mg, Mn и V у студентов-иностранцев относительно контрольной группы. Концентрации Co и Mn в моче студентов-иностранцев характеризовались достоверно меньшими значениями по сравнению с первокурсниками из России, тогда как экскреция как Cu, так и Zn с мочой превышала показатели контрольной группы. Корреляционный анализ выявил обратную корреляцию между индексом напряжения Баевского и содержанием Fe в волосах. Уровни Mg и Mn в волосах также имели отрицательную корреляцию с SI. Концентрации Cu, Se и Zn в моче положительно коррелировали с SI и имели отрицательную взаимосвязь с dTpp. Напротив, уровень V в моче был соответственно отрицательно и положительно связан с данными показателями. Таким образом, результаты исследования выявили достоверную взаимосвязь между уровнями эссенциальных микроэлементов в волосах и функциональной активностью ССС у студентов-иностранцев.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** иностранные студенты, индекс напряжения Баевского, эссенциальные микроэлементы, активность сердечно-сосудистой системы, ангиоскан, масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой.

### ВВЕДЕНИЕ

Обучение в высшей школе сопровождается интенсивными психоэмоциональными нагрузками, особенно в период экзаменационных сессий (Куряев, 2013). Студенты-иностранцы в значительно большей степени подвержены психоэмоциональному стрессу вследствие воздействия не только академической, но и нетипичной социокультурной среды. Помимо этого, изменение климата и типа питания также может оказывать значительное влияние на адаптационные реакции

организма студентов-иностранцев (Иванова, Раэриндзатуву, 2017). В частности, было показано (Киричук и др., 2019), что среди студентов-иностранцев, обучающихся на первом курсе РУДН преобладают неблагоприятные адаптационные реакции (стресс и реакция переактивации). Психологический стресс является одним из ведущих факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний (Huang et al., 2013). Ряд исследований продемонстрировал изменение функционального состояния сердечно-сосудистой

\* Адрес для переписки:

**Киричук Анатолий Александрович**  
E-mail: a.kirichuk@mail.ru

системы у студентов из дальнего зарубежья при обучении в российских вузах (Глебов, Сошников, 2015; Севрюкова и др., 2018).

Эссенциальные микроэлементы играют существенную роль в поддержании оптимальной активности функциональных систем организма (Skalnaya, Skalny, 2018). В частности, продемонстрировано кардио- и ангиопротективное действие магния, цинка и селена. Дефицит эссенциальных микроэлементов прямо связан с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (Ekrnyong, 2017). По данным Скального А.В. с соавт. (2018) химические элементы вовлечены в функционирование стресс-лимитирующих систем. Детков В.Ю. с соавт. (2013) показали, что достаточная обеспеченность организма кобальтом напрямую связана с уровнем функциональных резервов организма.

Дефициты эссенциальных микроэлементов отмечаются у более 2 млрд человек в мире, характеризуясь при этом выраженной географической зависимостью (Bailey et al., 2015). Данное обстоятельство согласуется с ранее выявленными дисбалансами элементного статуса у студентов-иностранцев (Агаджанян, Северин, 2006; Киричук, 2020), что может отражать географические особенности обеспеченности химическими элементами. Следует отметить, что интенсивный психоэмоциональный стресс способен оказывать значимое влияние на обмен эссенциальных элементов, таких как цинк (Tao et al., 2013) и железо (Zhao et al., 2008), проявляясь в их дисбалансе. В то же время данные о потенциальной взаимосвязи между элементным статусом и функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы (ССС) в литературе не представлены.

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я** – изучение взаимосвязи между особенностями обмена эссенциальных микроэлементов и функциональным состоянием ССС у первокурсников иностранцев в сравнении с первокурсниками из России.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 124 студента-первокурсника (36% юноши и 64% девушки), обучающихся в Российском университете дружбы народов (РУДН), в возрасте от 18 до 25 лет ( $20,7 \pm 1,8$  лет). Группа контроля – 37 студентов, граждане Российской Федерации (РФ). Группа сравнения – 87 студентов-иностранцев, прибывших преимущественно из стран Ближнего

и Среднего Востока, а также Центральной и Юго-Восточной Азии (Иностранцы). Критериями исключения из группы являлись наличие хронических и острых соматических заболеваний, курение, наличие металлических имплантов, приверженность специфическим диетам, таким как сыроедение или вегетарианство (приверженность национальной кухне не являлась критерием исключения). Настоящее исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964) на добровольной основе после получения информированного согласия на участие в исследовании.

Исследование функционального состояния ССС студентов проводили с помощью АПК «Ангио Скан-01» (Ангио Скан Электроникс, Россия). Индекс качества проведения анализа для обеих групп, свидетельствующий об успешной регистрации пульсовых волн, составил более 65%. В ходе исследования в соответствии с рекомендациями производителя регистрировались следующие параметры: ЧП – частота пульса; SpO<sub>2</sub> – насыщение крови кислородом; AGI – возрастной индекс; VA – возраст сосудистой системы; индекс напряжения Баевского (маркер стресса); SI – индекс жесткости (маркер тонуса центральных сосудов); RI – индекс отражения (маркер тонуса периферических сосудов); ED – продолжительность систолы; Spa – центральное систолическое давление в проксимальном отделе аорты и брахиоцефальных сосудах; PD – длительности пульсовой волны; AIp, % – индекса аугментации; TdVMax – момент наибольшей скорости изменения кровенаполнения капилляров пальца; T1 и T2 – 1 и 2 пики пульсовой волны; dTpp – интегральный показатель, указывающий на эластичность аорты.

В процессе обследования производили забор образцов проксимальных частей волос (1–2 см) с затылочной области головы и сбор средней порции мочи в контейнер Vacuette<sup>®</sup>, для последующего химического анализа. Для устранения механических загрязнений, волосы отмывали ацетоном с последующим трехкратным промыванием дистиллированной, деионизированной водой и высушивали на воздухе. Измельченные образцы волос подвергали микроволновому разложению в системе Berghof SpeedWave-4 DAP-40 (Berghof Products + Instruments GmbH, Германия) в присутствии азотной кислоты.

Перед анализом образцы мочи проходили пробоподготовку посредством разведения (рН = 2,0, 1:15 v/v) подкисленным дилуэнтном, содержащим 8% 1-бутанол, 0,8% Тритон Х-100, 0,02% гидроксид тетраметиламмония и 0,02% ЭДТА.

Уровни кобальта (Co), хрома (Cr), меди (Cu), железа (Fe), йода (I), магния (Mg), марганца (Mn), селена (Se), ванадия (V) и цинка (Zn) в анализируемых биосубстратах определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС) на NexION 300D (Perkin Elmer Inc., США), оснащенном ESI SC-2 DX4 автодозатором (Elemental Scientific Inc., США). Калибровку ИСП-МС системы выполняли с использованием стандартных растворов микроэлементов, изготовленных на основе Universal Data Acquisition Standards Kit (Perkin Elmer Inc., США) путем разведения. Внутреннюю онлайн стандартизацию проводили с использованием растворов иттрия и родия (Pure Single Element Standard, Perkin Elmer Inc., США). Контроль качества анализа протяжении всего исследования осуществляли с использованием сертифици-

рованных референтных образцов мочи Clin Chek Urine Control (Recipe, Германия) и волос GBW09101 (Шанхайский институт ядерных исследований, Шанхай, КНР).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (Statsoft, США) для операционной системы Windows. В связи с отсутствием нормального распределения полученных данных, результаты представлены в виде медианы и границ 25–75 центильного интервала. Значимость групповых отличий оценивали с использованием непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ осуществляли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (*r*). Результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что студенты-иностранцы характеризуются достоверным превышением значений индекса напряжения Баевского по сравнению с первокурниками из России на 67% (табл. 1).

Таблица 1. Характеристики функционального состояния сердечно-сосудистой системы студентов-иностранцев в сравнении с обследуемыми из России

Параметр	РФ	Иностранцы	<i>p</i> -value
Индекс напряжения Баевского	45,5 (29,5–62,5)	76 (52–107)	< 0,001*
ЧП, уд/мин	79,5 (71–86)	81 (74–88)	0,464
VA, лет	36 (31–42)	34,5 (28–40)	0,413
AGI	–0,9 (–1–0,7)	–0,9 (–1,1–0,8)	0,300
SpO <sub>2</sub> , %	96,6 (96,2–96,9)	96,3 (95,3–97,2)	0,194
Alp, %	–12,5 (–19,6–1,8)	–16,1 (–22,3–7,2)	0,158
SI, м/с	8,7 (7,8–10)	9,5 (8,2–11,3)	0,036*
RI, %	29 (24,3–35,1)	24,1 (18,2–32,3)	0,040*
ED, мс	276 (254–290)	266,5 (258–280)	0,159
% ED,%	37 (33–39)	36 (34–39)	0,903
PD, мс	755,5 (694–848)	743,5 (678–809)	0,476
T1, мс	115,5 (110–124)	118 (109–124)	0,837
T2, мс	215 (200–226)	204,5 (195–217)	0,053
dTpp, мс	97,5 (87–105)	87,5 (78–101)	0,031*
Spa, мм рт. ст.	129 (125–132)	127 (124–131)	0,253
TdVMax, мс	37 (34–41)	37 (34–40)	0,957

П р и м е ч а н и е : данные представлены в виде медианы и границ 25–75 центильного интервала; \* – достоверность отличий при  $p < 0,05$ .

Анализ функционального состояния ССС позволил выявить достоверное увеличение индекса жесткости на 9% по сравнению со значениями в группе контроля. В то же время величина индекса отражения у студентов-иностранцев была ниже, чем у первокурсников из России на 17%. При анализе структуры пульсовой волны установлено достоверное изменение времени второго пика, что сопровождалось снижением величины  $dT_{pp}$  на 10% у иностранных студентов по сравнению с показателями группы из России. Достоверных различий в сатурации крови кислородом выявлено не было, что свидетельствует об адекватной оксигенации крови в легких и достаточной транспортной функции ССС.

Анализ содержания эссенциальных элементов в волосах первокурсников продемонстрировал значимые различия элементного статуса (табл. 2). В частности, содержание Co, Cr, I, Mg, Mn и V в волосах студентов-иностранцев было достоверно ниже такового у первокурсников из России более чем в 4,5; 2,5; 3,5; 3, 4 и 3 раза, соответственно.

Уровни Cu и Fe в волосах иностранных студентов были ниже соответствующих контрольных значений на 27 и 45%, причем данные различия также достигали статистической значимости. Значимых различий в содержании селена и цинка в волосах студентов из дальнего зарубежья выявлено не было.

*Таблица 2. Содержание эссенциальных химических элементов в волосах (мкг/г) студентов из РФ и дальнего зарубежья, обучающихся на первом курсе РУДН*

Параметр	РФ	Иностранцы	p-value
Co	0,019 (0,011–0,048)	0,004 (0,003–0,007)	< 0,001*
Cr	0,219 (0,134–0,627)	0,086 (0,055–0,17)	< 0,001*
Cu	11,593 (9,851–15,077)	8,457 (7,9–9,833)	< 0,001*
Fe	20,338 (15,25–32,581)	11,129 (7,456–16,89)	< 0,001*
I	0,373 (0,161–0,657)	0,101 (0,071–0,282)	< 0,001*
Mg	140,924 (63,979–197,443)	45,02 (31,711–68,355)	< 0,001*
Mn	0,856 (0,209–1,179)	0,205 (0,155–0,376)	< 0,001*
Se	0,446 (0,352–0,466)	0,449 (0,398–0,527)	0,104
V	0,026 (0,016–0,088)	0,008 (0,006–0,022)	< 0,001*
Zn	209,567 (169,869–246,815)	192,073 (167,952–259,53)	0,949

Примечание: см. табл. 1.

*Таблица 3. Концентрация химических элементов в моче (нг/мл) студентов-первокурсников РУДН*

Параметр	РФ	Иностранцы	p-value
Co	1,100 (0,728–1,66)	0,653 (0,494–0,924)	0,005*
Cr	1,424 (0,802–1,922)	1,012 (0,736–1,73)	0,310
Cu	13,166 (6,54–16,233)	15,469 (12,776–22,218)	0,044*
Fe	26,537 (19,137–36,661)	25,546 (16,774–40,487)	0,841
I	100,147 (50,377–155,969)	99,392 (71,681–152,541)	0,483
Mn	1,021 (0,603–1,241)	0,695 (0,505–1,048)	0,038*
Se	27,97 (14,932–47,119)	33,831 (25,049–49,926)	0,249
V	0,087 (0,052–0,22)	0,074 (0,049–0,117)	0,174*
Zn	321,285 (196,083–836,323)	663,773 (389,188–968,95)	0,017

Примечание: см. табл. 1.

Уровни химических элементов в моче обследуемых студентов являлись более стабильным (табл. 3). Выявлено, что концентрации Со и Мп в моче студентов-иностранцев были на 60 и 32% меньше, чем у первокурсников из России. Интенсивность экскреции Cu и Zn с мочой у студентов из дальнего зарубежья достоверно превышала значения контрольной группы на 17 и 107% соответственно. Достоверных групповых различий в уровнях Cr, Fe, I, Mg, Se и V в моче студентов выявлено не было.

Данные наблюдения в целом согласуются с результатами анализа волос. В частности, превышение концентрации металлов в моче на фоне

снижения их содержания в волосах может отражать повышенную экскрецию элементов, приводящую к формированию дефицита. При этом снижение уровня химических элементов в моче на фоне низкого уровня в волосах может свидетельствовать либо об истощении запасов элементов с последующим компенсаторным ограничением их выведения, либо о недостаточном поступлении их с пищей.

Корреляционный анализ выявил взаимосвязь между уровнями химических элементов в индикаторных биосубстратах студентов и показателями функционального состояния ССС. Данные приведены в табл. 4.

*Таблица 4. Корреляционный анализ взаимосвязи между уровнями эссенциальных химических элементов в волосах и моче и показателями сердечно-сосудистой вариабельности*

Показатель	Cu	Fe	Mg	Mn	Se	V	Zn
Волосы							
Индекс напряжения Баевского	-0,073	-0,215*	-0,137	-0,069	-0,060	-0,007	0,103
aSI, м/с	-0,014	-0,150	-0,213*	-0,287*	-0,106	-0,151	-0,079
RI, %	0,059	-0,015	0,061	0,097	0,088	0,164	0,079
dTpp, мс	0,044	0,140	0,127	0,173	0,103	0,096	0,010
Моча							
Индекс напряжения Баевского	0,106	-0,070	-0,176	-0,015	0,014	-0,064	-0,046
aSI, м/с	0,364*	-0,188	-0,158	0,080	0,280*	-0,209*	0,317*
RI, %	-0,118	0,037	-0,041	0,036	-0,081	0,109	-0,097
dTpp, мс	-0,364*	0,160	0,100	-0,081	-0,283*	0,224*	-0,347*

П р и м е ч а н и е : данные представлены в виде коэффициента корреляции (*r*); \* – достоверность корреляции при  $p < 0,05$ .

Следует отметить обратную корреляцию между величиной индекса напряжения Баевского и содержанием Fe в волосах. Уровни Mg и Мп в волосах также имели отрицательную корреляцию с SI. Взаимосвязь между уровнем металлов в моче и показателями, определяемыми приборным комплексом «АнгиоСкан-01», характеризовалась иными паттернами. В частности, концентрация Cu, Se и Zn в моче напрямую коррелировала с показателями индекса жесткости сосудов, будучи обратно взаимосвязанной с величиной показателя dTpp. Напротив, уровень V в моче

был соответственно отрицательно и положительно связан с данными показателями.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали достоверно более высокий уровень индекса напряжения Баевского у студентов-иностранцев, а также изменения реактивности ССС в первую очередь за счет изменения сосудистого тонуса. Достоверные отличия отмечались и в случае элементного статуса, характеризующегося снижением уровня большинства эссенциальных химических элементов в волосах. При этом изменения концентрации элементов в

моче свидетельствуют о том, что наиболее выраженные изменения отмечаются в концентрациях кобальта, меди, марганца и цинка. Паттерны элементного статуса также были достоверно ассоциированы с показателями функционирования ССС, предположительно за счет регуляции сосудистого тонуса.

Достоверно большая интенсивность индекса напряжения по Баевскому у студентов-иностранцев согласуется как с результатами ранее проведенных исследований (Киричук и др., 2019), так и с данными ряда других авторов (Шагина, Смахина, 2016; Руженкова, 2018). Выявленный факт может быть обусловлен не только наличием иной социокультурной среды, но и воздействием иных климатогеографических параметров (Mahmud et al., 2010; Громакова и др., 2011). В свою очередь, обнаруженные различия сосудистой реакции, проявляющихся у мигрантов, могут являться следствием стресса за счет смены географического места пребывания и этнических особенностей (Markert et al., 2011; Hill et al., 2015). В частности, отчетливо продемонстрировано влияние стрессовой реакции на состояние тонуса сосудов (Ginty et al., 2017).

Анализ биосубстратов методом ИСП-МС позволил установить соответствие содержания химических элементов в волосах студентов из России соответствующим референтным значениям (Skalny et al., 2017), что позволяет судить о полученных значениях как о варианте нормы. В то же время статистически значимая тенденция к снижению уровня эссенциальных элементов в организме студентов-иностранцев является следствием региональных особенностей элементного статуса. Учитывая тот факт, что группа студентов-иностранцев была представлена преимущественно выходцами из Центральной и Юго-Восточной Азии, Ближнего и Среднего Востока, характеризующихся высокими уровнями дефицитов железа, меди, цинка, йода и других микронутриентов (Akhtar et al., 2013; Wang et al., 2017; Hwalla et al., 2017). Относительное снижение обеспеченности организма кобальтом может являться следствием недостатка витамина В<sub>12</sub>, который также широко распространен в данных регионах (Yajnik et al., 2017). В отличие от других элементов, данные о географических различиях в обеспеченности организма марганцем отсутствуют и предположительно могут быть обусловлены вариабельностью

содержания металла в различных продуктах питания (Martins et al., 2020).

Результаты корреляционного анализа позволили выявить достоверно обратную связь между уровнем железа в организме и выраженностью индекса напряжения Баевского. Данное наблюдение согласуется с результатами экспериментальных исследований, продемонстрировавших стимулирующее влияние психологического стресса на ИЛ-6-ассоциированную продукцию гепсидина и, как следствие, формирование дефицита железа (Zhao et al., 2008).

Результаты исследования также продемонстрировали тесную взаимосвязь ряда эссенциальных элементов с активностью сердечно-сосудистой системы, что согласуется с их физиологической значимостью (Skalnaya, Skalny, 2018). Так, достоверная корреляция с величинами SI и dTpp, характеризующими эластичность крупных сосудов, указывает на роль эссенциальных элементов в регуляции сосудистого тонуса. Показано, что дополнительное введение в организм магния сопровождается снижением жесткости артериальной стенки (Schutten et al., 2018). Несмотря на то, что ранее проведенные исследования не выявили достоверной взаимосвязи между уровнем марганца и жесткостью сосудов (Subrahmanyam et al., 2016), предполагается, что в пределах физиологических концентраций марганец может обладать кардио- и васкулопротективным эффектом (Subrahmanyam et al., 2016; Li, Yang, 2018).

Уровни меди, селена и цинка в моче были напрямую связаны с жесткостью артерий. Учитывая снижение уровней данных элементов в волосах, справедливо предположить, что в данном случае можно вести речь о взаимосвязи между интенсивностью потери данных элементов и сосудистой реактивностью. Так, обмен меди и цинка тесно связан с регуляцией артериального давления, в том числе и за счет влияния на РААС (Carpenter et al., 2013). Также продемонстрировано, что цинк предотвращает кальцификацию сосудов, связанную с активацией воспалительных реакций в сосудистой стенке (Voelkl et al., 2018). Это может способствовать снижению жесткости артериальной стенки. Результаты проведенных исследований продемонстрировали достоверное влияние селена на показатели жесткости сосудов и другие параметры функционирования сердечно-сосудистой системы (Swart et al., 2019).

## ВЫВОДЫ

У студентов-иностранцев, обучающихся на первом курсе РУДН, определяется достоверная взаимосвязь между показателями элементного статуса и параметрами активности ССС. Отмечен достоверно более высокий индекс напряжения Баевского, отражающий степень стрессовой реакции. Выявленные ассоциации позволяют предположить, что фармако-нутрицевтическая коррекция обмена эссенциальных элементов может являться одним из инструментов повышения функциональных резервов ССС студентов-иностранцев, снижая риски развития хронических заболеваний и повышая эффективность обучения в высшей школе. В то же время необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение характера и механизмов взаимосвязи между обменом эссенциальных микроэлементов и функцией ССС.

## ЛИТЕРАТУРА

- Агаджанян Н.А., Северин А.Е. Микроэлементный состав волос и состояние кардиореспираторной системы у студентов из Юго-Восточной Азии при адаптации к условиям средней полосы России. Вестник Оренбургского государственного университета. 2006; 12(2).
- Глебов В.В., Сошников Е.А. Динамика адаптации сердечно-сосудистой системы китайских студентов в условиях столичного мегаполиса. Вестник психофизиологии. 2015; 1:101–104.
- Громакова В.Г., Елизарова Л.Ю., Севостьянова М.В. Исследование состояния вегетативных процессов адаптации студентов-иностранцев к началу обучения в вузе. Социальная политика и социология. 2011; 1:190–197.
- Детков В.Ю., Скальный А.В., Карганов М.Ю., Черепов А.Б., Медведева Ю.С., Глазов М.Ю., Исанкина Л.Н. Дефицит кобальта у детей с низким уровнем функциональных резервов. Технологии живых систем. 2013; 10(7):22–28.
- Иванова А.Д., Раэриндзатуву Ж.С. Проблемы психолого-педагогической адаптации иностранных студентов в России. Научное обозрение. Педагогические науки. 2017; 4:57–61.
- Киричук А.А. Особенности элементного состава волос студентов, прибывших на учебу в московский мегаполис из различных регионов мира. Микроэлементы в медицине. 2020; 21(1):14–21.
- Киричук А.А., Радыш И.В., Чижов А.Я. Активность, дисбаланс и адаптационные реакции функциональных систем организма иностранных студентов российского университета дружбы народов в условиях мегаполиса. Экология человека. 2019; 1.
- Куряев И.А. Стресс и стрессоустойчивость студентов. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. 2013; 5.
- Руженкова В.В. Медико-психологические и клинические характеристики адаптации к учебному стрессу иностранных студентов. Социальная и клиническая психиатрия. 2018; 28(4):31–38.
- Севрюкова Г.А., Настинова Г.Э., Товмасын Л.А., Севрюкова П.Л. Функциональное состояние системной гемодинамики российских и иностранных студентов на фоне ортостатической пробы. Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология. 2018; 18(4).
- Скальный А., Зайцева И., Тиньков А. Микроэлементы и спорт. Персонализированная коррекция элементного статуса спортсменов. М: Спорт. 2018.
- Шагина И.Р., Смахтина Т.А. Влияние факторов стресса на адаптацию иностранных студентов в системе образования российского вуза (на примере Астраханского государственного медицинского университета). Современные тенденции развития клинической психологии. 2016; 110–114.
- Akhtar S., Ismail T., Atukorala S., Arlappa N. Micronutrient deficiencies in South Asia—current status and strategies. Trends in food science technology. 2013; 31(1):55–62.
- Bailey R.L., West (Jr.) K.P., Black R.E. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. Annals of Nutrition and Metabolism. 2015; 66(Suppl. 2):22–33.
- Carpenter W.E., Lam D., Toney G.M., Weintraub N.L., Qin Z. Zinc, copper, and blood pressure: Human population studies. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2013; 19(1).
- Ekpenyong C.E. Essential trace element and mineral deficiencies and cardiovascular diseases: facts and controversies. International Journal of Nutrition and Food Sciences. 2017; 6(2):53.
- Ginty A.T., Kraynak T.E., Fisher J.P., Gianaros P.J. Cardiovascular and autonomic reactivity to psychological stress: neurophysiological substrates and links to cardiovascular disease. Autonomic Neuroscience. 2017; 207:2–9.
- Hill L.K., Hu D.D., Koenig J., Sollers III J.J., Kapuku G., Wang X., Thayer J.F. Ethnic differences in resting heart rate variability: a systematic review and meta-analysis. Psychosomatic medicine. 2015; 77(1):16.
- Huang C.J., Webb H.E., Zourdos M.C., Acevedo E.O. Cardiovascular reactivity, stress, and physical activity. Frontiers in physiology. 2013; 4: 314.
- Hwalla N., Al Dhaheri A.S., Radwan H., Alfawaz H.A., Fouda M.A., Al Daghri N.M., Blumberg J.B. The prevalence of micronutrient deficiencies and inadequacies in the Middle East and approaches to interventions. Nutrients. 2017; 9(3):229.
- Li L., Yang X. The essential element manganese, oxidative stress, and metabolic diseases: links and interactions. Oxidative medicine and cellular longevity. 2018.
- Mahmud Z., Amat S., Rahman S., Ishak N.M. Challenges for international students in Malaysia: Culture, climate and care. Procedia-Social and Behavioral Sciences. 2010; 7:289–293.
- Markert M.S., Della-Morte D., Cabral D., Roberts (Jr.) E.L., Gardener H., Dong C., Rundek T. Ethnic differences in carotid artery diameter and stiffness: the Northern Manhattan Study. Atherosclerosis. 2011; 219(2):827–832.
- Martins A.C., Krum B.N., Queirós L., Tinkov A.A., Skalny A.V., Bowman A.B., Aschner M. Manganese in the Diet: Bioaccessibility, Adequate Intake, and Neurotoxicological Effects. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2020.

Schutten J.C., Joosten M.M., de Borst M.H., Bakker S.J. Magnesium and blood pressure: a physiology-based approach. *Advances in chronic kidney disease*. 2018; 25(3):244–250.

Skalnaya M.G., Skalny A.V. Essential trace elements in human health: a physician's view. Publishing House of Tomsk State University. Tomsk. 2018. 224 p.

Skalny A.V., Skalnaya M.G., Tinkov A.A., Serebryansky E.P., Demidov V.A., Lobanova Y.N., Skalnaya O.A. Hair concentration of essential trace elements in adult non-exposed Russian population. *Environmental monitoring and assessment*. 2015; 187(11): 677.

Subrahmanyam G., Pathapati R.M., Ramalingam K., Indira S.A., Kantha K., Soren B. Arterial stiffness and trace elements in apparently healthy population—a cross-sectional study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2016; 10(9):LC12.

Swart R., Schutte A.E., Van Rooyen J.M., Mels C.M. Selenium and large artery structure and function: a 10-year prospective study. *European journal of nutrition*. 2019; 58(8):3313–3323.

Tao L., Zheng Y., Shen Z., Li Y., Tian X., Dou X., Shen H. Psychological stress-induced lower serum zinc and zinc redistribution in rats. *Biological trace element research*. 2013; 155(1):65–71.

Voelkl J., Tuffaha R., Luong T.T., Zickler D., Masyout J., Feger M., Pilz S. Zinc inhibits phosphate-induced vascular calcification through TNFAIP3-mediated suppression of NF- $\kappa$ B. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018; 29(6):1636–1648.

Wang H., Wang D., Ouyang Y., Huang F., Ding G., Zhang B. Do Chinese children get enough micronutrients? *Nutrients*. 2017; 9(4):397.

Yajnik C., Deshmukh U., Katre P., Limaye T. Vitamin B<sub>12</sub>. CRC Press. 2017;131–150.

Zhao M., Chen J., Wang W., Wang L., Ma L., Shen H., Li M. Psychological stress induces hypoferrremia through the IL-6–hepcidin axis in rats. *Biochemical and biophysical research communications*, 2008; 373(1):90–93.

## THE RELATIONSHIP OF THE EXCHANGE OF ESSENTIAL TRACE ELEMENTS AND THE FUNCTIONAL STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN INTERNATIONAL STUDENTS

*A.A. Kirichuk*

Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklai Street, 6, Moscow, 117198, Russia

**ABSTRACT.** The aim of the study was to study the relationship between the level of essential trace elements and the functional state of the cardiovascular system (CVS) in freshmen from foreign countries compared with freshmen from Russia (control group). The CVS study was conducted by the AngioScan-01 hardware-software complex (AIC). The level of essential elements in the analyzed biosubstrates was determined by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). It was found that foreign students have significantly higher values of the stress index (IS) and vascular wall stiffness (SI) compared to freshmen from Russia. At the same time, the value of the reflection index (RI is a marker of peripheral vascular tone) and the integral indicator indicating aortic elasticity (dTpp) in foreign students were significantly lower than those of freshmen from Russia. Analysis of hair trace element content revealed significantly lower hair Co, Cr, Cu, Fe, I, Mg, Mn, and V levels in international students as compared to controls. Urinary trace element levels were more stable. Particularly, Co and Mn levels were found to be lower, whereas Cu and Zn concentration was higher than those in students from Russia. Correlation analysis revealed inverse association between stress index and hair Fe content. Mg and Mn levels in hair were also inversely associated with stiffness index. Urinary Cu, Se, and Zn concentration directly correlated with arterial stiffness, being inversely associated with dTpp values. Oppositely, urinary V levels were inversely and directly correlated with these parameters, respectively. Therefore, the results of analysis demonstrated the potential relationship between patterns of trace element status and cardiovascular reactivity in international students.

**KEYWORDS:** international students, Baevsky stress index, essential trace elements, activity of the cardiovascular system, angioscans, inductively-coupled mass-spectrometry.

### REFERENCES

Agadzhanjan N.A., Severin A.E. Mikrojelementnyj sostav volos i sostojanie kardiorespiratornoj sistemy u studentov iz Jugovostochnoj Azii pri adaptacii k uslovijam srednej polosy Rossii. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2006; 12(2) (In Russian).

- Glebov V.V., Soshnikov E.A. Dinamika adaptacii serdechno-sosudistoj sistemy kitajskih studentov v uslovijah stolichnogo megapolisa. *Vestnik psihofiziologii*. 2015; 1:101–104 (In Russian).
- Gromakova V.G., Elizarova L.Ju., Sevost'janova M.V. Issledovanie sostojanija vegetativnyh processov adaptacii studentov-inostrancev k nachalu obucheniya v vuze. *Social'naja politika i sociologija*. 2011; 1:190–197 (In Russian).
- Detkov V.Ju., Skalny A.V., Karganov M.Ju., Cherepov A.B., Medvedeva Ju.S., Glazov M.Ju., Isankina L.N. Deficit kobal'ta u deej s nizkim urovnem funkcional'nyh rezervov. *Tehnologii zhivyh sistem*. 2013; 10(7):22–28 (In Russian).
- Ivanova A.D., Rajerindzatuva Zh.S. Problemy psihologo-pedagogicheskoj adaptacii inostrannyh studentov v Rossii. *Nauchnoe obozrenie. Pedagogicheskie nauki*. 2017; 4:57–61 (In Russian).
- Kirichuk A.A. Osobennosti jelementnogo sostava volos studentov, pribyvshih na uchebu v moskovskij megapolis iz razlichnyh regionov mira. *Mikrojelementy v medicine*. 2020; 21(1):14–21 (In Russian).
- Kirichuk A.A., Radysh I.V., Chizhov A.Ja. Aktivnost', disbalans i adaptacionnye reakcii funkcional'nyh sistem organizma inostrannyh studentov rossijskogo universiteta družby narodov v uslovijah megapolisa. *Jekologija cheloveka*. 2019; 1 (In Russian).
- Kurjasev I.A. Stress i stressoustojchivost' studentov. *Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov. Serija: Jekologija i bezopasnost' zhiznedejatel'nosti*. 2013; 5 (In Russian).
- Ruzhenkova V.V. Mediko-psihologicheskie i klinicheskie karakteristiki adaptacii k uchebnomu stressu inostrannyh studentov. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2018; 28(4):31–38 (In Russian).
- Sevrjukova G.A., Nastinova G.Je., Tovmasjan L.A., Sevrjukova P.L. Funkcional'noe sostojanie sistemnoj gemodinamiki rossijskih i inostrannyh studentov na fone ortostaticheskoj proby. *Izvestija Saratovskogo universiteta. Novaja serija. Serija Himija. Biologija. Jekologija*. 2018; 18(4) (In Russian).
- Skalny A., Zajceva I., Tinkov A. Mikrojelementy i sport. *Personalizirovannaja korrekcija jelementnogo statusa sportsmenov. M: Sport*. 2018 (In Russian).
- Shagina I.R., Smahtina T.A. Vlijanie faktorov stressa na adaptaciju inostrannyh studentov v sisteme obrazovanija rossijskogo vuza (na primere Astrahanskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta). *Sovremennye tendencii razvitija klinicheskogo psihologii*. 2016; 110–114 (In Russian).
- Akhtar S., Ismail T., Atukorala S., Arlappa N. Micronutrient deficiencies in South Asia—current status and strategies. *Trends in food science technology*. 2013; 31(1):55–62.
- Bailey R.L., West (Jr.) K.P., Black R.E. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015; 66(Suppl. 2):22–33.
- Carpenter W.E., Lam D., Toney G.M., Weintraub N.L., Qin Z. Zinc, copper, and blood pressure: Human population studies. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2013; 19(1).
- Ekpenyong C.E. Essential trace element and mineral deficiencies and cardiovascular diseases: facts and controversies. *International Journal of Nutrition and Food Sciences*. 2017; 6(2):53.
- Ginty A.T., Kraynak T.E., Fisher J.P., Gianaros P.J. Cardiovascular and autonomic reactivity to psychological stress: neurophysiological substrates and links to cardiovascular disease. *Autonomic Neuroscience*. 2017; 207:2–9.
- Hill L.K., Hu D.D., Koenig J., Sollers III J.J., Kapuku G., Wang X., Thayer J.F. Ethnic differences in resting heart rate variability: a systematic review and meta-analysis. *Psychosomatic medicine*. 2015; 77(1):16.
- Huang C.J., Webb H.E., Zourdos M.C., Acevedo E.O. Cardiovascular reactivity, stress, and physical activity. *Frontiers in physiology*. 2013; 4: 314.
- Hwalla N., Al Dhaheri A.S., Radwan H., Alfawaz H.A., Fouda M.A., Al Daghri N.M., Blumberg J.B. The prevalence of micronutrient deficiencies and inadequacies in the Middle East and approaches to interventions. *Nutrients*. 2017; 9(3):229.
- Li L., Yang X. The essential element manganese, oxidative stress, and metabolic diseases: links and interactions. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018.
- Mahmud Z., Amat S., Rahman S., Ishak N.M. Challenges for international students in Malaysia: Culture, climate and care. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*. 2010; 7:289–293.
- Markert M.S., Della-Morte D., Cabral D., Roberts (Jr.) E.L., Gardener H., Dong C., Rundek T. Ethnic differences in carotid artery diameter and stiffness: the Northern Manhattan Study. *Atherosclerosis*. 2011; 219(2):827–832.
- Martins A.C., Krum B.N., Queirós L., Tinkov A.A., Skalny A.V., Bowman A.B., Aschner M. Manganese in the Diet: Bioaccessibility, Adequate Intake, and Neurotoxicological Effects. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2020.
- Schutten J.C., Joosten M.M., de Borst M.H., Bakker S.J. Magnesium and blood pressure: a physiology-based approach. *Advances in chronic kidney disease*. 2018; 25(3):244–250.
- Skalnaya M.G., Skalny A.V. Essential trace elements in human health: a physician's view. *Publishing House of Tomsk State University. Tomsk*. 2018. 224 p.

Skalny A.V., Skalnaya M.G., Tinkov A.A., Serebryansky E.P., Demidov V.A., Lobanova Y.N., Skalnaya O.A. Hair concentration of essential trace elements in adult non-exposed Russian population. *Environmental monitoring and assessment*. 2015; 187(11): 677.

Subrahmanyam G., Pathapati R.M., Ramalingam K., Indira S.A., Kantha K., Soren B. Arterial stiffness and trace elements in apparently healthy population-a cross-sectional study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2016; 10(9):LC12.

Swart R., Schutte A.E., Van Rooyen J.M., Mels C.M. Selenium and large artery structure and function: a 10-year prospective study. *European journal of nutrition*. 2019; 58(8):3313–3323.

Tao L., Zheng Y., Shen Z., Li Y., Tian X., Dou X., Shen H. Psychological stress-induced lower serum zinc and zinc redistribution in rats. *Biological trace element research*. 2013; 155(1):65–71.

Voelkl J., Tuffaha R., Luong T.T., Zickler D., Masyout J., Feger M., Pilz S. Zinc inhibits phosphate-induced vascular calcification through TNFAIP3-mediated suppression of NF- $\kappa$ B. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018; 29(6):1636–1648.

Wang H., Wang D., Ouyang Y., Huang F., Ding G., Zhang B. Do Chinese children get enough micronutrients? *Nutrients*. 2017; 9(4):397.

Yajnik C., Deshmukh U., Katre P., Limaye T. *Vitamin B<sub>12</sub>*. CRC Press. 2017;131–150.

Zhao M., Chen J., Wang W., Wang L., Ma L., Shen H., Li M. Psychological stress induces hypoferremia through the IL-6–hepcidin axis in rats. *Biochemical and biophysical research communications*, 2008; 373(1):90–93.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

## МЁССБАУЭРОВСКАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ ФУМАРАТА ЖЕЛЕЗА, СОДЕРЖАЩЕГОСЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОДУКТЕ, ИСПОЛЪЗУЕМОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ

Ф.Г. Вагизов, Х. Николас Пинеда М.\*

КФУ «Казанский (Приволжский) Федеральный Университет», Казань, Республика Татарстан, Россия

**РЕЗЮМЕ.** Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает железодефицитную анемию серьезной проблемой для здоровья населения развивающихся стран и рекомендует использовать таблетки, содержащие железо II, для её профилактики и лечения. Приведены результаты мёссбауэровских измерений фармацевтического препарата «Ферретаб» широко используемого в медицине для лечения железодефицитной анемии и её профилактики. Этот препарат содержит фумарат железа,  $C_4H_2FeO_4$ , и имеет небольшое количество фолиевой кислоты. В данной работе проведены исследования температурной зависимости величин изомерного сдвига и квадрупольного расщепления ядер  $^{57}Fe$  в фумарате железа. Проведенные измерения показывают, что при повышении температуры изомерный сдвиг и квадрупольное расщепление ядер  $^{57}Fe$  в фумарате железа понижается, уменьшение значения изомерного сдвига связано с эффектом Доплера второго порядка. На основе мёссбауэровских измерений определена температура Дебая этого препарата. Температура Дебая дает нам информацию о том, насколько сильно атомы  $^{57}Fe$  связаны с окружающей средой. Высокое значение температуры означает сильную связь и, наоборот, небольшое значение температуры означает связь с низкой жесткостью. Константа связи (температура Дебая), определяемая для ядер железо препарата «Ферретаб», была сравнена с различными температурами Дебая, найденными в предыдущих исследованиях на некоторых препаратах для лечения железодефицитной анемии. Кроме того, их сравнивали с различными клиническими исследованиями, проводившимися в лабораториях *in vivo* и *in vitro*, чтобы сравнить эффективность некоторых из наиболее часто используемых препаратов для лечения и профилактики железодефицитной анемии. Согласно этим сравнениям, была установлена возможная связь между температурой Дебая атомов железа исследуемых препаратов и их эффективностью. Было отмечено, что чем ниже температура Дебая атомов железа препарата, тем больше железа поглощает организм человека.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** мёссбауэровские измерения, железодефицитная анемия, изомерный сдвиг, квадрупольное расщепление, эффект Доплера второго порядка, антианемические препараты, температура Дебая.

### ВВЕДЕНИЕ

Железо играет очень важную роль в организме человека, поскольку оно отвечает за перенос кислорода и углекислого газа в крови. Низкое содержание железа в крови приводит снижению нормального уровня гемоглобина и может быть причиной железодефицитной анемии. Нормальный уровень гемоглобина в крови – 130 г/л и 120 г/л у взрослых мужчин и женщин соответственно (World Health Organization, 2011).

Фумарат железа считается важнейшим лекарством и применяется для лечения анемии и ее профилактики (World Health Organization, 2017), а также используется в различных витаминных добавках и продуктах питания. Препарат фума-

рата железа является солью железа, которая содержит железо в валентном состоянии  $Fe^{2+}$ , но может содержать небольшое количество примесей железа  $Fe^{3+}$ . Согласно документам международных и российских органов по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов, фармацевтические препараты, содержащие в своем составе фумарат железа, должны иметь не более 2% трехвалентного железа ( $Fe^{3+}$ ) (U.S Food and Drug Administration, 1988). Для человеческого организма соотношение валентного состояния атомов железа в препарате является очень важным, поскольку отклонение от установленных норм может понизить эффективность препарата и даже вызвать нежелательные явле-

\* Адрес для переписки:

Хуан Николас Пинеда Москера  
E-mail: jnprm2603@gmail.com

ния, связанные с токсичностью фармацевтического средства (Uhm, Lim, and Choi, 2017). В этой связи представляется весьма перспективным использование мёссбауэровской спектроскопии для анализа коммерческих и разрабатываемых препаратов, поскольку сведения о валентном состоянии атомов железа и их процентном содержании в препарате, получаемые посредством эффекта Мёссбауэра, являются наиболее точными.

На данный момент известно довольно много мёссбауэровских работ, посвященных изучению фармацевтических средств, содержащих в своем составе фуемарат железа (Coe et al., 1995; Oshtrakh, et al., 2004; Oshtrakh, 2004; Oshtrakh, et al., 2006a; 2006b; Oshtrakh et al., 2010; Arredondo et al., 2016; Kadziolka-Gawel, Wojtyniak 2016; Uhm et al., 2017). Однако большинство этих исследований проводились только при комнатной температуре. Известная в настоящее время работа по фуемарату железа, где приводятся мёссбауэровские параметры при низких температурах (80, 160, 200 и 300 К), – это работа A.N. Garg (Garg, et al., 1971). Согласно результатам этого исследования, значение изомерного сдвига и квадрупольного расщепления (QS) увеличиваются с ростом температуры (Garg et al., 1971). Такая зависимость изомерного сдвига для ионов двухвалентного железа является необычным явлением, поскольку положительный температурный сдвиг линии предполагает наличие изменения распределения электронной плотности на ядре при повышении температуры, которое превалирует над отрицательным изменением, вызванным доплеровским сдвигом второго порядка.

Цель работы – экспериментальное исследование температурной зависимости параметров мёссбауэровских спектров фармацевтического препарата «Ферретаб», содержащего в своем составе фуемарат железа, для выяснения физической природы изменения изомерного сдвига и определения температуры Дебая.

Температура Дебая ( $\Theta_D$ ) дает нам информацию о динамике колебаний резонансных атомов в структуре кристаллической решетки, которая зависит от константы связи атома с его ближайшим окружением. Температуру Дебая можно экспериментально определить с помощью мёссбауэровской спектроскопии двумя способами.

*Первый способ* основан на исследовании зависимости площади линии поглощения от температуры. Площадь линии пропорциональна

фактору Лэмба–Мёссбауэра, то есть вероятности испускания/поглощения резонансных гамма-квантов без потери энергии на отдачу  $f(T)$ . Температурная зависимость  $f(T)$  определяется фононным спектром кристалла, и, в приближении Дебая, температурой Дебая.

*Второй способ* – использование зависимости положения линии поглощения, то есть изомерного (center shift) сдвига  $CS(T)$ , от температуры. Величина изомерного сдвига определяется двумя вкладками. Первый вклад обусловлен плотностью электронов на ядре, второй вклад, который зависит от температуры, определяется эффектом Доплера второго порядка.

Значения  $\Theta_D$ , полученные с помощью  $CS(T)$ , могут быть определены более точно, чем с помощью фактора Лэмба–Мёссбауэра. Поэтому в нашей работе мы используем второй метод, поскольку точность оценки  $\Theta_D$  с помощью  $CS(T)$  более достоверна, чем с помощью фактора  $f(T)$  (Dubiel et al., 2014).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на коммерческом фармацевтическом препарате «Ферретаб», который используется для лечения и профилактики железодефицитной анемии. Этот препарат производится компанией Lannanep в Австрии. Каждая капсула содержит 3 маленькие таблетки фуемарата железа и 1 маленькую таблетку фолиевой кислоты. Из одной капсулы взяли 3 маленькие таблетки фуемарата железа и измельчили для получения 190 мг порошка фуемарата железа.

Мёссбауэровские измерения проводили на коммерческом спектрометре фирмы Wissel (Германия), работающем в режиме постоянного ускорения. Источником служил  $Co-57$  в матрице родия (ЗАО РИТВЕРЦ, Санкт-Петербург, Россия) активностью 25 мКи.

Исследуемый образец представлял собой порошок мелкого помола, равномерно разложенный в кювету с диаметром 19 мм. Окна кюветы были сделаны из тонкой алюминиевой фольги с малым коэффициентом поглощения мёссбауэровского излучения. Для измерений при низких температурах кювету зажимали между двумя тонкими бериллиевыми фольгами и закрепляли на холодном пальце проточного гелиевого криостата (model – CFICEV-MOSS, ICEOxford, Великобритания). Температуру образца поддерживали с точностью  $\pm 0,5K$  с помощью температурного контроллера (model – 32B, Cryo-Con, США).

Калибровку шкалы скоростей выполняли по спектру металлического железа и оксида железа ( $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ), величины изомерного сдвига определяли относительно центра тяжести спектра  $\alpha\text{-Fe}$ .

Спектры обрабатывали с помощью программы «Univem MS», которая позволяла найти наилучшие значения параметров мёссбауэровских спектров методом наименьших квадратов. Для анализа использовали только те параметры, которые давали критерий согласия между экспериментальными данными и теоретической моделью ( $\chi^2$ ), близкой к единице.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Фумарат железа.** Молекулярная формула фумарата железа –  $\text{C}_4\text{H}_2\text{FeO}_4$ , химическая структура приведена на рис. 1. В чистом препарате фумарата железа ионы железа находятся в двухвалентном состоянии.

Мёссбауэровский спектр образца при комнатной температуре показан на рис. 2.

В спектрах исследованного препарата, в диапазоне температур от комнатной до температуры жидкого азота, наблюдаются два дублета. Дублет с большей площадью (D1) соответствует ионам  $\text{Fe}^{2+}$ . Сверхтонкие параметры этого дублета равны:  $IS = 1,21$  мм/с и  $QS = 2,24$  мм/с, что хорошо совпадает с параметрами, приведенными в работах (Coe et al., 1995; Oshtrakh et al. 2004; Oshtrakh, 2004; Oshtrakh et al., 2006a; 2006b; Oshtrakh et al., 2010; Arredondo et al., 2016; Uhm et al., 2017; Kadziolka-Gawel, Wojtyniak 2016). Другой дублет (D2) с намного меньшей площадью имеет сверхтонкие параметры ( $IS =$

$= 0,35$  мм/с и  $QS = 0,92$  мм/с), характерные для ионов железа  $\text{Fe}^{3+}$ .

В табл. 1 приведены данные по изомерному сдвигу и квадрупольному расщеплению для каждого дублета препарата «Ферретаб», при различных температурах. Поскольку в этом препарате ионы  $\text{Fe}^{2+}$  является активным компонентом, а ионы  $\text{Fe}^{3+}$  рассматривается как нежелательные примеси, появляющиеся в процессе производства, то мы в дальнейшем будет обсуждать и приводить экспериментальные данные только относительно ионов  $\text{Fe}^{2+}$ .

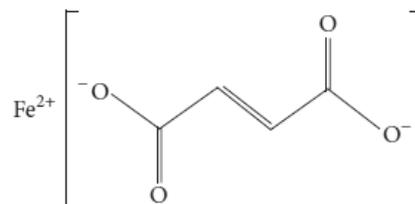


Рис. 1. Химическая структура фумарата железа

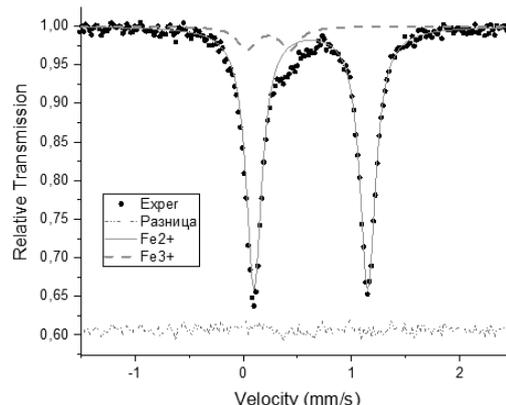


Рис. 2. Мёссбауэровский спектр фумарата железа при 295 K

Таблица 1. Данные по изомерному сдвигу (CS) и квадрупольному расщеплению (QS) при различных температурах

T (K)	CS, мм/с		QS, мм/с	
	D1	D2	D1	D2
67	1,35	0,44	2,43	1,05
77,5	1,34	0,45	2,43	1,06
78,5	1,34	0,44	2,43	1,05
90	1,33	0,45	2,42	1,06
99,5	1,33	0,43	2,42	1,07
120	1,32	0,42	2,41	1,06
145	1,31	0,39	2,4	1,04
170	1,29	0,41	2,38	1,02
195	1,28	0,4	2,36	0,99
220	1,26	0,38	2,33	1
245	1,24	0,37	2,3	1
270	1,22	0,37	2,27	0,95
295	1,21	0,35	2,24	0,92

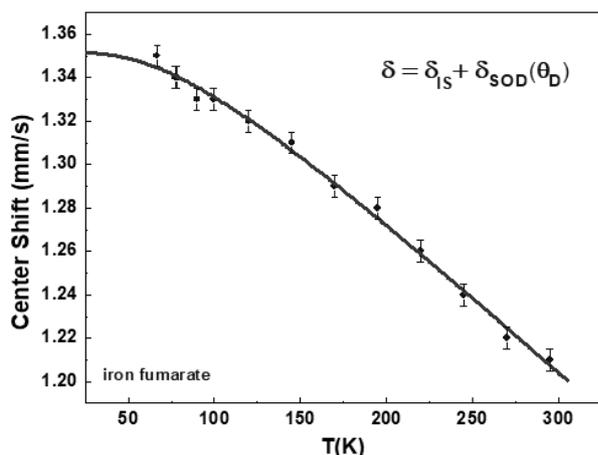


Рис. 3. Изомерный сдвиг ядер  $Fe^{2+}$  в препарате «Ферретаб» в зависимости от температуры

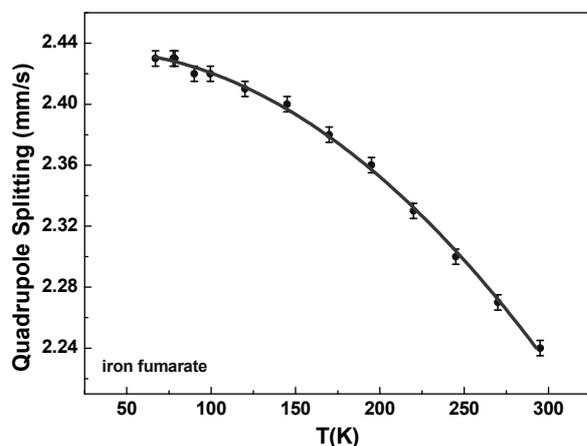


Рис. 4. Температурная зависимость квадрупольного расщепления ядер  $Fe^{2+}$  в препарате «Ферретаб»

На рис. 3 и 4 приведены температурные зависимости изомерного сдвига и квадрупольного расщепления ионов  $Fe^{2+}$  в препарате «Ферретаб». Как видно из рисунков изомерный сдвиг (CS) и квадрупольное расщепление (QS) монотонно уменьшаются по мере повышения температуры. Как мы увидим далее, температурная зависимость изомерного сдвига обусловлена релятивистским эффектом Доплера второго порядка, в то время как зависимость квадрупольного расщеп-

ления связана с температурным перезаселением нижних электронных уровней.

**Определение температуры Дебая.** Наиболее точным экспериментальным методом определения температуры Дебая является использование температурной зависимости положения линии мёссбауэровского поглощения CS (Dubiel et al. 2014).

Температурная зависимость CS может быть выражена следующим образом:

$$CS(T) = IS + SOD(T), \quad (1)$$

где IS – изомерный сдвиг, обусловленный плотностью электронов на ядре (как правило, температурная зависимость этого вклада чрезвычайно мала); SOD – так называемый доплеровский сдвиг второго порядка.

Если предположить, что фоновый спектр объекта исследования может быть достаточно хорошо описан моделью Дебая, а температурная зависимость IS очень слаба, то температурная зависимость положения линии, т.е. CS(T), определяется формулой (Willgeroth et al., 1984; Shrivastava, 1985):

$$CS(T) = IS + SOD(T) = IS - \frac{3kT}{2mc} \left( \frac{3\Theta_D}{8T} + 3 \left( \frac{T}{\Theta_D} \right)^3 \int_0^{\Theta_D/T} \frac{x^3}{e^x - 1} dx \right), \quad (2)$$

где  $\Theta_D$  – температура Дебая;  $m$  – масса атома железа;  $k$  – константа Больцмана;  $c$  – скорость света;  $x = \hbar\omega / kT$  ( $\omega$  – частота колебаний).

Эта формула была использована для фитинга методом наименьших квадратов экспериментальных данных, приведенных для дублета D1 в табл. 1. Результат фитинга показан на рис. 3 сплошной линией. Наилучшая подгонка была достигнута при  $\Theta_D = 299$  К и  $IS = 1,43(4)$  мм/с.

Для сравнения в табл. 2 приведены значения температуры Дебая для изученного нами препарата «Ферретаб» и для некоторых лекарственных препаратов, используемых в лечении и профилактики от железодефицитной анемии:

Таблица 2. Данные по температуре Дебая

Препарат	Фумарат железа	Глюконат железа	Железа (III) гидроксид полимальтозат	Сульфат железа (II)
$\Theta_D$ (К)	$299 \pm 18$	$438 \pm 23$	$502 \pm 24$	234

Следует отметить, что температура Дебая для глюконата железа была определена по температурной зависимости изомерного сдвига ядер  $Fe^{2+}$  в препарате Ascofer (Dubiel, Cieslaks, 2016), производимой компанией «Chemistry and Pharmacy Cooperative ESPEFA» (Краков, Польша). Температура Дебая для ядер железа в  $Fe(III)$  гидроксид полимальтозате тоже была определена с помощью температурной зависимости изомерного сдвига (Dubiel et al., 2014) по спектрам препарата «Феррум Лек». Этот препарат также используется для лечения железодефицитной анемии. В случае сульфата железа температура Дебая определялась по температурной зависимости фактора Лэмба–Мёссбауэра по мёссбауэровским спектрам трех образцов следующих препаратов: «Ferro-F-800 ABBOT», «Ferrous sulfate Laproff», «IRON ALFA vitamins» (Arredondo et al., 2016).

Сравнивая температуры Дебая четырех известных препаратов, мы видим, что они заметно отличаются друг от друга. Как известно, чем выше температура Дебая, тем сильнее связь атомов железа с окружающими его лигандами. В связи с этим интересно выявить корреляцию между температурой Дебая и эффективностью препарата при лечении и профилактики железодефицитной анемии.

Из четырех, рассмотренных нами препаратов, наибольшая температура Дебая ( $\Theta_D = 502$  К) наблюдается для ядер железа в  $Fe(III)$  гидроксид полимальтозате (табл. 2). Поэтому можно предположить, что этот препарат имеет низкую эффективность при лечении железодефицитной анемии. Обзор научной литературы показывает, что препараты с  $Fe^{3+}$  имеют в 3–4 раза меньшую биодоступность, чем обычные соли двухвалентного железа (II) (Nagpal, Choudhury, 2004). Есть сообщения, в которых утверждается о низкой эффективности препаратов на основе  $Fe(III)$  гидроксид полимальтозата (Ozsoylu, Ozbek 1991; Mehta, 2001; Bichile, Kumar, 2002; 2002; Liu et al., 2004; Aydin et al., 2017). О том же говорят результаты клинических исследований с применением препаратов на основе  $Fe(III)$  (Jacobs, Wood, 1984; Ozsoylu, Ozbek, 1991). Вероятно, поэтому Всемирная организация здравоохранения предупреждает, что препараты с солями  $Fe^{3+}$  усваиваются человеческим организмом хуже, чем соли  $Fe^{2+}$  (Organización Mundial de la Salud (WHO), 2004). По мнению этой организации, низкая эффективность препаратов с  $Fe(III)$  связана с плохой растворимостью  $Fe^{3+}$  в щелочных средах, и

для лучшего усвоения необходимо ионы  $Fe^{3+}$  преобразовать в  $Fe^{2+}$  (Santiago, 2012).

Вместе с тем необходимо отметить работы, в которых утверждается, что эффективность препаратов на основе  $Fe(III)$  гидроксид полимальтозата для улучшения состава гемоглобина по железу сравнима с эффективностью препаратов на основе солей  $Fe(II)$  (Jacobs, Wood, 1984; Jacobs et al., 1993; Bordelaa et al., 2000). В этом отношении интересно также то, что исследования выявили совпадение мёссбауэровских параметров ферритина печени человека и  $Fe(III)$  гидроксид полимальтозата (Oshtakh 2004; Kamnev et al. 2013; Dubiel et al., 2014).

По данным Всемирной организации здравоохранения, при сравнении друг с другом эффективности препаратов на основе солей  $Fe(II)$  не найдены существенные различия в усвоении этих препаратов организмом, а также в их токсичности (Organización Mundial de la Salud (WHO), 2004). При проведении исследований на людях также не выявлены заметные отклонения эффективности применения этих препаратов по измерениям концентрации гемоглобина в крови (Brunt et al., 2015; Aydin et al., 2017).

Анализ результатов экспериментов *in vitro* также не показывает однозначное определение эффективности тех или иных препаратов от железодефицитной анемии. Так, например, в одних исследованиях утверждается, что соли железа (II) имеют одинаковое поглощение (Glahn et al., 2000), а в других отмечается большее поглощение сульфата железа и небольшая разница между глюконатом и фумаратом железа (Zariwala, 2013).

На основе вышеизложенного надо отметить, что в связи с большими различиями в результатах экспериментальных исследований по эффективности препаратов на основе солей  $Fe(II)$  на данном этапе невозможно установить взаимосвязь между температурой Дебая и эффективностью препарата.

Следует отметить, что лечение и профилактика железодефицитной анемии представляют собой более сложную и комплексную проблему. Усвоение препарата – это только одна из цепочек этого процесса. Вероятно, остальные звенья этой цепи также важны, чтобы прием лекарств не приводил к побочным эффектам, к раздражению слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта из-за катализа свободных радикалов в свободном железе, не связанном с трансферрином (Schümann et al., 2007). Например, в препарате

«Ферретаб» для устранения побочных эффектов предусмотрена таблетка фолиевой кислоты.

Безусловно, для достижений лучшей эффективности разрабатываемых лекарств необходимо использовать весь арсенал физико-химических методов исследования. Результаты данной работы показывают перспективность применения мёссбауэровской спектроскопии для исследования препаратов для лечения и профилактики железодефицитной анемии.

### ВЫВОДЫ

Проведенные исследования показывают, что температурная зависимость изомерного сдвига ядер Fe-57 в fumarate железа обусловлена эффектом Доплера второго порядка. По температурной зависимости изомерного сдвига и площади под линией резонансного поглощения определена температура Дебая, равная  $299 \pm 18$  К. Показано наличие в составе препарата «Ферретаб» небольшого количество ионов трехвалентного железа  $Fe^{3+}$ .

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Arredondo S., P.I., C.A. Barrero, K.E. Garcia, and J.M. Greneche. 2016. Enhancing the Possibilities of 57 Fe Mössbauer Spectrometry to the Study of Chemical and Physical Properties of Iron in Medicines. *Polyhedron* 105 (February): 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2015.12.001>.
- Aydin, Ali, Emel Gur, Tugba Erener-Ercan, Gunay Can, and Ahmet Arvas. 2017. Comparison of Different Iron Preparations in the Prophylaxis of Iron-Deficiency Anemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 39 (7): 495–99. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000967>.
- Bichile, S.K. and Vijai Kumar. 2002. Persistent Iron Deficiency Anemia. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 50 (April): 617–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12164437>.
- Bordelaa J.R., R.E. Cicero, M.M. Dibildox, D.R. Sotres, and R.G. Gutierrez. 2000. IPC versus Iron Sulphate in the Treatment of Iron Deficiency in Infants. *Revues Medicales Pediatriques* 67: 63–67.
- Brunt, A., S. Stastny, and H. Grinaker. 2015. Are There Differences in Effectiveness of Ferrous Sulfate Compared to Ferrous Fumarate to Raise Serum Ferritin Levels among Collegiate Athletes with Compromised Levels? *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 115 (9): 1. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.06.253>.
- Coe, Emma M., Lawrence H. Bowen, and Robert D. Bereman. 1995. A Mössbauer and X-Ray Powder Diffraction Study of Some Ferrous Hematinics. *Journal of Inorganic Biochemistry* 58 (4): 291–96. [https://doi.org/10.1016/0162-0134\(94\)00062-F](https://doi.org/10.1016/0162-0134(94)00062-F).
- Dubiel S.M., Cieślak J., Alenkina I.V., Oshtrakh M. I., Semionkin V.A. Evaluation of the Debye Temperature for Iron Cores in Human Liver Ferritin and Its Pharmaceutical Analogue, Ferrum Lek, Using Mössbauer Spectroscopy. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2014; 140: 89–93. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.07.005>.
- Dubiel, S.M., Cieslaks J. Dynamics of Fe Atoms in Fe-Gluconate as Seen by Mössbauer Spectroscopy. *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2016. 49 (13): 89–93. <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/00223727/49/13/135401>.
- Glahn, Raymond P., Mark Rassier, Matthew I. Goldman, Olivia A. Lee, and Jennifer Cha. A Comparison of Iron Availability from Commercial Iron Preparations Using an in Vitro Digestion/Caco-2 Cell Culture Model. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2000. 11 (2): 62–68. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(99\)00078-9](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(99)00078-9).
- Jacobs P., Johnson G., and L. Wood. 1984. Oral Iron Therapy in Human Subjects, Comparative Absorption between Ferrous Salts and Iron Polymaltose. *Journal of Medicine* 15 (5–6): 367–77. <https://europepmc.org/article/med/6599114>.
- Jacobs, Peter, Debbie Fransman, and Patrick Coghlan. 1993. Comparative Bioavailability of Ferric Polymaltose and Ferrous Sulphate in Iron-deficient Blood Donors. *Journal of Clinical Apheresis* 8 (2): 89–95. <https://doi.org/10.1002/jca.2920080207>.
- Kadziolka-Gawel, M., and M. Wojtyniak. 2016. Stability of Ferrous Fumarate in Medicaments for Women: Application of Mössbauer Spectroscopy. *Acta Physica Polonica A* 129 (6): 1242–44. <https://doi.org/10.12693/APhysPolA.129.1242>.
- Kamnev, Alexander A., Krisztina Kovacs, Irina V. Alenkina, and Michael I. Oshtrakh. 2013. Mossbauer Spectroscopy in Biological and Biomedical Research. In *Mossbauer Spectroscopy: Applications in Chemistry, Biology and Nanotechnology*, 272–91.
- Liu, Ta Chih, Shen Fung Lin, Chao Sung Chang, Wen Chi Yang, and Tyen Po Chen. 2004. Comparison of a Combination Ferrous Fumarate Product and a Polysaccharide Iron Complex as Oral Treatments of Iron Deficiency Anemia: A Taiwanese Study. *International Journal of Hematology* 80 (5): 416–20. <https://doi.org/10.1532/IJH97.A10409>.
- Mehta, B C. 2001. Failure of Oral Iron Therapy in Treatment of Iron Deficiency Anemia: Pharmaceutical Iatrogenic Cause. *Indian Journal of Medical Sciences* 55 (3): 157–58.
- Mehta, B C. 2002. Iron Hydroxide Polymaltose: Iatrogenic Cause of Persistent Iron Deficiency Anaemia despite Continuous Oral Iron Therapy. *The Journal of the Association of Physicians of India* 50 (February): 279–80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12038667>.
- Nagpal, Jitender, and Panna Choudhury. 2004. Iron Formulations in Pediatric Practice. *Indian Pediatrics* 41 (8): 807–15. <http://medind.nic.in/ibv/t04/i8/ibvt04i8p807.pdf>.
- Organización Mundial de la Salud (WHO). 2004. Formulario Modelo de La OMS 2004. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js5422s/4.4.html>.
- Oshtrakh, M. I., E. G. Novikov, S. M. Dubiel, and V. A. Semionkin. 2010. Variations of 57Fe Hyperfine Parameters in Medicaments Containing Ferrous Fumarate and Ferrous Sulfate. *Hyperfine Interactions* 197 (1): 287–94. <https://doi.org/10.1007/s10751-010-0199-y>.

- Oshtrakh, M. I., O. B. Milder, and V. A. 2006a. Analysis of the Iron State in Ferric and Ferrous Iron Containing Pharmaceutical Products by Mössbauer Spectroscopy. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 269 (3): 547–53. <https://doi.org/10.1007/s10967-006-0263-x>.
- Oshtrakh, M. I., O. B. Milder, and V. A. 2006b. Determination of the Iron State in Ferrous Iron Containing Vitamins and Dietary Supplements: Application of Mössbauer Spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 40 (5): 1281–87. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2005.09.020>.
- Oshtrakh, M. I., O. B. Milder, and V. A. Semionkin. 2004. Mössbauer Spectroscopy of Iron Containing Vitamins and Dietary Supplements. *Hyperfine Interactions* 156–157 (1–4): 273–77. <https://doi.org/10.1023/b:hype.0000043240.66860.5e>.
- Oshtrakh, Michael I. 2004. Mössbauer Spectroscopy in Biomedical Research. *Faraday Discussions* 126 (1): 119–40. <https://doi.org/10.1039/b304906j>.
- Ozsoylu, S, and N Ozbek. 1991. Bioavailability of Iron. *Experimental Hematology* 19 (10): 1065. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1915706>.
- Santiago, Palacios. 2012. Ferrous versus Ferric Oral Iron Formulations for the Treatment of Iron Deficiency: A Clinical Overview. *The Scientific World Journal* 2012: 1–5. <https://doi.org/10.1100/2012/846824>.
- Schümann, Klaus, Thomas Ettle, Bernadett Szegner, Bernd Elsenhans, and Noel W. Solomons. 2007. On Risks and Benefits of Iron Supplementation Recommendations for Iron Intake Revisited. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 21 (3): 147–68. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2007.06.002>.
- Shrivastava, Keshav N. 1985. Temperature Dependence of the Mössbauer Isomer Shift. *Hyperfine Interactions* 26 (1): 817–43. <https://doi.org/10.1007/BF02354640>.
- U.S Food and Drug Administration. 1988. CFR - Code of Federal Regulations Title 21. 1988. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSe arch.cfm?fr=184.1307d>.
- Uhm, Young Rang, Jae Cheong Lim, and Sang Mu Choi. 2017. Analyses of Ferrous and Ferric State in DynabiTab Using Mössbauer Spectroscopy. *International Journal of Analytical Chemistry* 2017: 1–4. <https://doi.org/10.1155/2017/9321896>.
- Willgeroth, S., H. Ullrich, and J. Hesse. 1984. Search for  $2\gamma$  States in FCC Iron Alloys by Investigation of the  $^{57}\text{Fe}$  Isomer Shift in the Paramagnetic State. *Journal of Physics F: Metal Physics* 14 (2): 387–97. <https://doi.org/10.1088/0305-4608/14/2/012>.
- World Health Organization. 2011. Hemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, Switzerland: WHO. Geneva. <https://doi.org/2011>.
- World Health Organization. 2017. WHO Model List of Essential Medicines: 20th List. WHO. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70780-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70780-7).
- Zariwala, Mohammed Gulrez. 2013. Comparison Study of Oral Iron Preparations Using a Human Intestinal Model. *Scientia Pharmaceutica* 81 (4): 1123–39. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1304-03>.

## MÖSSBAUER SPECTROSCOPY OF FERROUS FUMARATE IN PHARMACEUTICAL PRODUCT USED TO TREAT ANEMIA

*F.G. Vagizov, J. Nicolas Pineda M.*

KFU (Kazan (Volga Region) Federal University), Kremlevskaya 18, Kazan, 420 008, Republic of Tatarstan, Russia

**ABSTRACT.** The World Health Organization (WHO) considers iron deficiency anemia a serious public health problem in developing countries and recommends the use of iron tablets containing iron II for prevention and treatment. The results of Mössbauer measurements of the drug “Ferretab”, which is widely used in medicine for the treatment and prevention of iron deficiency anemia, are presented. This drug contains fumarate iron,  $\text{C}_4\text{H}_2\text{FeO}_4$ , and has a small amount of folic acid. In this paper, the temperature dependence of isomer shift and quadrupole splitting values of  $^{57}\text{Fe}$  nuclei in iron fumarate were studied. The measurements show that when the temperature increases, the isomer shift and quadrupole splitting of  $^{57}\text{Fe}$  nuclei in iron fumarate decreases, the decrease in the isomer shift value is associated with the second-order Doppler effect. Based on Mössbauer measurements, the Debye temperature of this drug was determined. The Debye temperature gives us information about the strong bonding of  $^{57}\text{Fe}$  atoms with the environment. A high temperature value means a strong bond and vice versa, a small temperature value means a bond with low rigidity. The coupling constant (Debye temperature) defined for “Ferretab” iron nuclei has been compared with different Debye temperatures found in previous studies on some iron deficiency anemia drugs. Additionally, the values were compared with various clinical studies conducted in in-vivo and in-vitro for comparison of the efficacy of some of the most commonly used drugs to treat and prevent iron deficiency anemia. According to these comparisons, it was established a possible relationship between the Debye temperature of the iron atoms of the drugs under study and their effectiveness. It was noted that the lower the Debye temperature of iron atoms of the drug, the more iron absorbs the human body.

**KEYWORDS:** Mössbauer measurements, iron deficiency anemia, isomer shift, quadrupole splitting, second-order Doppler effect, antianemic drugs, Debye temperature.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

## ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ГРУНТОВЫХ ВОД ДОЛИНЫ РЕКИ ВАЛЕРИК АЧХОЙ-МАРТАНОВСКОГО РАЙОНА ЧЕЧЕНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

**З.А. Амагова<sup>1</sup>, Н.А. Голубкина<sup>2\*</sup>, У.С. Исаева<sup>3</sup>, Ф.Д. Елмурзаева<sup>1</sup>, Р.Х. Мулигова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБНУ «Чеченский НИИСХ»,

Чеченская Республика, г. Грозный, Россия

<sup>2</sup> Федеральный научный центр овощеводства,

Моск. обл, Одинцовский район, пос. ВНИИССОК, Россия

<sup>3</sup> Республиканский эндокринологический диспансер,

Чеченская Республика, г. Грозный, Россия

**РЕЗЮМЕ.** Главными источниками питьевого и хозяйственного водоснабжения в Чеченской республике являются грунтовые воды. Ограниченность сведений об уровнях загрязнения и элементном составе грунтовых вод республики, а также неоднородность распределения химических элементов, связанная в значительной степени с наличием горных массивов, определяет необходимость осуществления подробных исследований. Изучен химический и элементный состав родников, расположенных в долине реки Валерик на территории одноименного села Валерик Ачхой-Мартановского района Чеченской Республики. Показано, что вода всех исследованных родников имела щелочную реакцию (рН 8,12–8,77), умеренно низкие значения жесткости (2,1–3,0 мг-экв/дм<sup>3</sup>) и уровни минерализации (213–441 мг/дм<sup>3</sup>) и низкое содержание фтора (0,28–0,36 мг/дм<sup>3</sup>). Среди исследованных показателей факторами риска являются повышенное содержание нитратов (интервал наблюдаемых концентраций составил 0,67–1,33 ПДК). Установлено, что вода родника, расположенного в нижнем течении реки, содержит достоверно более высокие концентрации практически всех исследованных элементов. Наибольшие коэффициенты вариации выявлены для бора (84,6%), меди (85,8%), селена (103%), а также мышьяка (86,5%) и кадмия (96,7%). Выявлены три родника с повышенным содержанием бора (730 мкг/дм<sup>3</sup>), лития (210 мкг/дм<sup>3</sup>) и селена (1,0–4,2 мкг/дм<sup>3</sup>), что предполагает целесообразность осуществления бутилирования воды указанных источников для использования в профилактических целях в качестве столовой минеральной природной воды, предназначенной для: повышения иммунитета, предупреждения остеопороза, а также в неврологической практике.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** качество воды, река Валерик, родники, элементный состав.

### ВВЕДЕНИЕ

Вода – ключевой источник жизни на Земле, она участвует в переносе питательных веществ, макро- и микроэлементов между почвой, растениями, животными и человеком, а также в концентрировании и диспергировании химических элементов и образовании минералов (Вернадский, 2003). Дефицит пресной воды в большинстве стран мира и постоянно возрастающее загрязнение окружающей среды (De Giglio et al., 2015) являются важнейшими причинами все более активного использования грунтовых вод в питьевых целях. Горная и предгорная части республики и

Чеченская равнина богаты грунтовыми водами. На Чеченской равнине грунтовые воды залегают на глубине около 2 м. Иначе обстоит дело в северных районах республики, расположенных в пределах Терско-Кумской низменности: здесь глубина колодцев, вскрывающих грунтовые воды, нередко достигает 10 м и более.

В Чеченской Республике грунтовые воды – главный источник питьевого и хозяйственного водоснабжения. Важными источниками загрязнения питьевой воды являются микробиологические (сточные воды, поверхностные смывы, диффузное загрязнение), а также антропогенная

\* Адрес для переписки:

Голубкина Надежда Александровна

E-mail: segolubkina45@gmail.com



**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Среди многочисленных рек Чеченской Республики река Валерик относится к группе рек, берущих начало из родников и лишенных ледникового и высокогорного снегового питания. Четыре родника села Валерик расположены вдоль русла реки и лишь один находится на некотором удалении (рис. 1). Химический и элементный анализ воды выбранных источников представлен в табл. 1–4.

Как видно из данных табл. 1, все пять родников характеризуются средними уровнями жесткости и минерализации, низким содержанием ионов фтора, повышенным показателем pH и отсутствием загрязнения воды ионами аммония и хлора. Вместе с тем результаты определения содержания нитратов в воде указывают на повышенную антропогенную нагрузку на территории

родника № 5: превышение ПДК по этому показателю составило 1,3 раза. Известно, что потребление воды с высоким содержанием нитратов сопряжено с рисками образования в желудочно-кишечном тракте нитрозаминов, способствующих развитию онкологических заболеваний (Forman, 1985). Однако комплексный характер факторов развития злокачественных опухолей предполагает усугубление рисков при наличии в воде также пестицидов, коли-бактерий и других загрязнителей (Gustafson, 1993). В этом отношении повышенные уровни нитратов в питьевой воде представляют большую опасность для детей младше 6 месяцев, у которых слабо развита система ферментативной защиты, предотвращающей возможность развития метгемоглобинемии (Gustafson, 1993; Kross et al., 1993).

Таблица 1. Показатель pH и химический состав воды родников села Валерик

Показатель	ПДК	Номер родника					M±SD	Интервал концентраций
		1	2	3	4	5		
Жесткость, мг-экв/дм <sup>3</sup>	7,0	2,55a	2,95a	2,10b	3,00a	2,85a	<b>2,69±0,29</b>	2,1–3,0
pH	–	8,31a	8,15a	8,77a	8,12a	8,15a	<b>8,34±0,22</b>	8,12–8,77
Минерализация, мг/дм <sup>3</sup>	1000	272a	298a	213b	304a	441c	<b>306±54</b>	213–441
Аммоний, мг/дм <sup>3</sup>	2,00	0,26a	0,20b	0,20b	0,17b	0,18b	<b>0,20±0,02</b>	0,17–0,26
Хлор, мг/дм <sup>3</sup>	350	14a	13ac	17b	11c	11c	<b>13,2±1,8</b>	11–17
Фтор, мг/дм <sup>3</sup>	1,5	0,28a	0,29a	0,29a	0,30a	0,36b	<b>0,30±0,02</b>	0,28–0,36
Нитраты, мг/дм <sup>3</sup>	45	40a	30b	39a	41a	60c	<b>42,00±7,2</b>	30–60

Примечание: значения в рядах с одинаковыми индексами статистически не различаются согласно тесту Дункана при  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Содержание макроэлементов в воде родников села Валерик (мг/л)

Элемент	ПДК	Номер родника					M±SD	Интервал концентраций
		1	2	3	4	5		
K	12*	12,6a	9,51a	10,18a	10,33a	9,77a	<b>10,48±0,85</b>	9,51–12,6
Ca	100*	114a	83,21b	82,62b	88,42ba	79,33b	<b>89,52±9,79</b>	79,33–114
Mg	50	40,49a	30,37b	31,3b	30,63b	35,08a	<b>33,75±3,58</b>	30,37–40,49
Na	200	25,64a	13,45b	16,28b	13,74b	14,57b	<b>16,74±3,56</b>	13,45–25,64
P	–	0,27 a	0,28 a	0,21 a	0,22 a	0,51b	<b>0,30±0,08</b>	0,21–0,51

Примечание: значения в рядах с одинаковыми индексами статистически не различаются согласно тесту Дункана при  $p < 0,05$ ; \* – только в странах Европейского союза.

Величина рН питьевой воды является не нормируемым показателем (WHO, 1996) Известно, что рН большинства пресных вод земли находится в интервале от 6,5 до 8,5 (WHO, 2012). Отдельные исследования свидетельствуют о положительном влиянии щелочной воды на снижение риска возникновения и развития раковых заболеваний, диабета, гипертонии, ожирения, способствует увеличению продолжительности жизни (Margo et al., 2016).

Настоящее исследование позволило впервые получить полный элементный профиль воды пяти родников долины реки Валерик (табл. 2–4). Так, максимальные уровни калия, кальция, магния и натрия оказались характерны для родника № 1, расположенного в нижнем течении реки, в то время как уровень фосфора оказался максимальным для родника № 5. В родниках отмечаются повышенные концентрации калия, кальция и фосфора, но эти показатели не нормируются ВОЗ и в России.

Таблица 3. Содержание тяжелых металлов, мышьяка и алюминия в воде родников села Валерик (мкг/дм<sup>3</sup>)

Элемент	ПДК	Номер родника					M±SD	Интервал концентраций
		1	2	3	4	5		
Al	200	60a	30bc	30bc	20b	40c	<b>36±11,2</b>	20–60
As	10	2,0a	0,3b	0,3b	0,2b	2,0a	<b>0,96±0,83</b>	0,2–2,0
Cd	1	0,40a	<0,024b	<0,024b	0,1c	0,6a	<b>0,23±0,22</b>	0,024–0,40
Cr	50	3a	4a	3a	3a	4a	<b>3,40±0,48</b>	3,0–4,0
Ni	20	10a	4b	4b	5b	5b	<b>5,60±1,76</b>	4,0–10,0
Pb	30	0,9a	0,4ab	0,3b	0,3b	0,7a	<b>0,5±0,2</b>	0,3–0,9
Sn	2	0,04a	<0,019b	0,05a	<0,019b	0,07a	<b>0,04±0,02</b>	0,019–0,07
Sr	7000	2,10a	1,50b	1,93abc	1,57b	2,44c	<b>1,91±0,30</b>	1,50–2,44
V	100	0,3a	0,4a	0,3a	0,2a	0,3a	<b>0,30±0,04</b>	0,2–0,4

Примечание: значения в рядах с одинаковыми индексами статистически не различаются согласно тесту Дункана при  $p < 0,05$ .

Оценка питьевой воды по содержанию тяжелых металлов и токсических микроэлементов проводится наиболее часто, поскольку этот показатель является отражением интенсивности загрязнения окружающей среды. Представленные в табл. 3 данные свидетельствуют об отсутствии загрязнения грунтовых вод долины Валерик тяжелыми металлами, мышьяком и алюминием. Так, максимально наблюдаемые концентрации Al, As, Cd, Cr, Ni, Pb, V оказались существенно ниже соответствующих значений ПДК (в 3,3; 5; 1,7; 2,5; 2; 43; 250 раз). Уровень никеля оказался более высоким в воде родника № 1, расположенного в нижнем течении реки Валерик.

Хотя алюминий не относится к тяжелым металлам, его уровень в питьевой воде нормируется и не должен превышать 200 мкг/дм<sup>3</sup>. Данные

табл. 3 показывают, что поведение алюминия в родниках Валерик сходно с поведением никеля, а именно: наибольшая концентрация этого элемента наблюдалась в воде родника № 1, расположенного в нижнем течении реки Валерик. В целом уровни алюминия в грунтовых водах поселка невысоки и не превышают 60 мкг/дм<sup>3</sup>.

Согласно санитарным правилам и нормам, ПДК бора в питьевой воде составляет 500 мкг/дм<sup>3</sup>. По международным данным это значение для взрослых не должно превышать 300 мкг/дм<sup>3</sup> (WHO, 2003). В умеренных концентрациях бор оказывает положительное действие на рост костей и функционирование центральной нервной системы, снижает симптомы артрита, облегчает действие гормонов и снижает риск развития отдельных видов рака (Nielsen, 2014). Постоянное потребление

ние воды с содержанием микроэлемента более 1000 мкг/дм<sup>3</sup> может вызвать оксидантный стресс и снизить активность ферментов антиоксидантного действия (Türkez et al., 2007). В ряде случаев может наблюдаться нарушение репродуктивной функции у мужчин и дефекты развития новорожденных (Drinking Water, 2008). В связи с этим следует отметить, что максимально зарегистрированное значение концентрации бора в воде родников села Валерик не превышало 730 мкг/дм<sup>3</sup> при средних концентрациях 245 мкг/дм<sup>3</sup>, что свидетельствует об отсутствии значимых экологических рисков по этому показателю.

Другой особенностью родников долины реки Валерик является точечное превышение ПДК воды по содержанию лития (родники №№ 1 и 5). В клинической практике литий активно используется для стабилизации психики и предотвращения самоубийств у лиц с соответствующими психическими расстройствами (Schrauzer, 2002; Baldessarini et al., 2006; Cipriani et al., 2013). При этом терапевтическая доза составляет от 600 до 2400 мг в день (Grunze et al, 2013), что на порядок выше содержания данного микроэлемента в

питьевой воде (Reimann, Birke, 2010). Более того, установлено, что повышенные уровни лития в воде определяют достоверное снижение уровня самоубийств у мужчин (Liaugaudaite et al., 2017). Анализ содержания лития в питьевой воде различных стран мира сильно варьирует от 12,9 мкг/дм<sup>3</sup> (Япония) (Sugawara et al., 2006) до 219 мкг/дм<sup>3</sup> (Техас) (Bluml et al., 2012). Таким образом, уровни лития, равные ПДК или немного превышающие это значение (30 мкг/дм<sup>3</sup>), обнаруженные в воде родника № 1 и в меньшей степени – родника № 5 могут быть оценены как факторы, способствующие улучшению психического здоровья местного населения. Защитный эффект избытка лития в воде для снижения уровня самоубийств выявлен в Дании (содержание лития до 50 мкг/дм<sup>3</sup>) (Knudsen et al., 2017), Японии (до 59 мкг/дм<sup>3</sup>) (Ohgami et al., 2009), Греции (121 мкг/ дм<sup>3</sup>) (Giotakos et al., 2013) и Техасе (219 мкг/дм<sup>3</sup>) (Bluml et al., 2013). В родниках №№ 1 и 5 долины реки Валерик уровень лития находится в интервале 20–210 мкг/дм<sup>3</sup>, что позволяет выделить родник № 1 как источник питьевой воды терапевтического действия.

Таблица 2. Содержание микроэлементов в воде родников села Валерик (мкг/дм<sup>3</sup>)

Элемент	ПДК	Номер родника					M±SD	Интервал концентраций
		1	2	3	4	5		
B	300	730a	110b	120b	90b	120b	<b>234±198</b>	90-730
Co	100	0,2a	0,1a	0,2a	0,2a	0,6b	<b>0,26±0,14</b>	0,1–0,6
Cu	1000	10,0a	1,0b	1,0b	0,9b	4,0c	<b>3,38±2,90</b>	0,9–10
Fe	300	20a	8b	10b	7b	8b	<b>10,60±3,76</b>	7–20
I	10–125	3a	3a	5a	4a	8b	<b>4,60±1,52</b>	3–8
Li	30	210a	20b	20b	20b	30b	<b>60±60</b>	20–210
Mn	100	4,0a	0,5b	1,0b	1,0b	2,0c	<b>1,70±1,04</b>	0,5–4
Mo	70	2a	1b	1b	1b	1b	<b>1,20±0,32</b>	1–2
Se	10	0,109a	1,020b	0,064c	0,402d	4,200e	<b>1,16±1,22</b>	0,064–4,2
Si	10000	1,04ab	1,05ab	0,88a	1,24ab	1,36b	<b>1,11±0,15</b>	0,88–1,36
Zn	5000	40±9a	5±1,4b	30a	80c	60a	<b>43,0±21,6</b>	5–80

П р и м е ч а н и е : значения в рядах с одинаковыми индексами статистически не различаются согласно тесту Дункана при  $p < 0,05$ .

Еще одним интересным микроэлементом является селен. Обычно уровни селена в питьевой воде крайне низкие и составляют менее 1 мг/дм<sup>3</sup> при уровне ПДК 10 мг/дм<sup>3</sup> (WHO (2011)). Среди родников долины реки Валерик выделяются два источника: № 2 – с содержанием селена около 1 мг/дм<sup>3</sup> и № 5 – с содержанием селена более 4 мг/дм<sup>3</sup>. С позиций практики выявленные особенности элементного состава родниковой воды указывают на высокую пищевую ценность источников с повышенным содержанием микроэлемента. Известно, что селен обладает мощными антиоксидантными свойствами, повышает иммунитет, предупреждает возникновение и развитие вирусных, кардиологических и ряда онкологических заболеваний (Голубкина, Папазян, 2006). Кроме того, этот элемент является антагонистом тяжелых металлов и препятствует аккумуляции последних организмом, а также проявляет антагонистические свойства по отношению к нитратам. Так, известно, что потребление высоких концентраций нитратов снижает уровень аккумуля-

ции селена организмом человека (Kessler, 1993), и наоборот, селен предотвращает образование нитрозаминов, улучшает перевариваемость пищи и выживаемость лабораторных животных (El-Tahan et al., 2010). Таким образом, повышенные уровни нитратов в роднике № 5 оказываются безопасными для потребителя ввиду повышенного содержания микроэлемента.

При изучении вариабельности показателей качества воды пяти родников долины реки Валерик обращает на себя внимание крайне высокий уровень экологической изменчивости для селена, меди, бора, а также кадмия и мышьяка в виде коэффициентов вариации CV (рис. 2). Наибольшие уровни всех этих элементов оказались характерны для родника № 5, удаленного от русла реки, и № 1, находящегося в нижнем течении. Коэффициент вариации является одним из показателей экологической изменчивости. Наибольшие уровни всех этих элементов оказались характерны для родника № 5, удаленного от русла реки, и родника № 1, находящегося в нижнем течении.

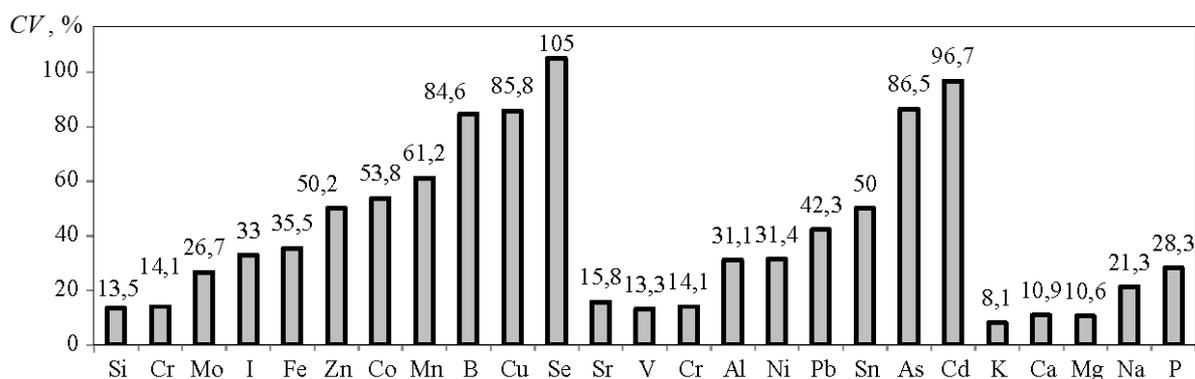


Рис. 2. Коэффициенты вариации CV содержания макро- и микроэлементов в родниках села Валерик

Различия в элементном составе родников 1-4 по сравнению с данными для родника 5, %

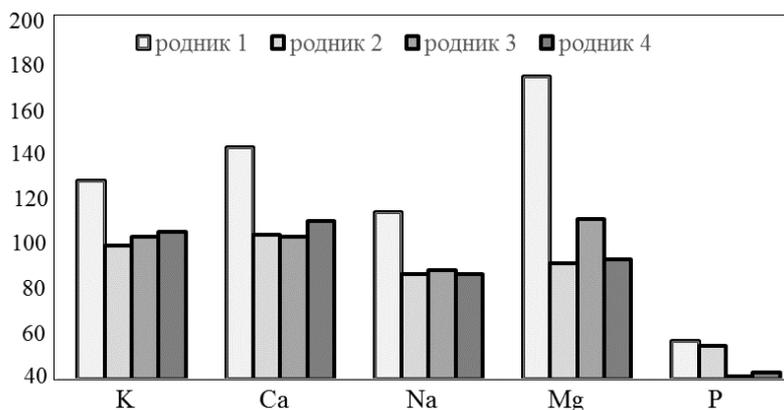
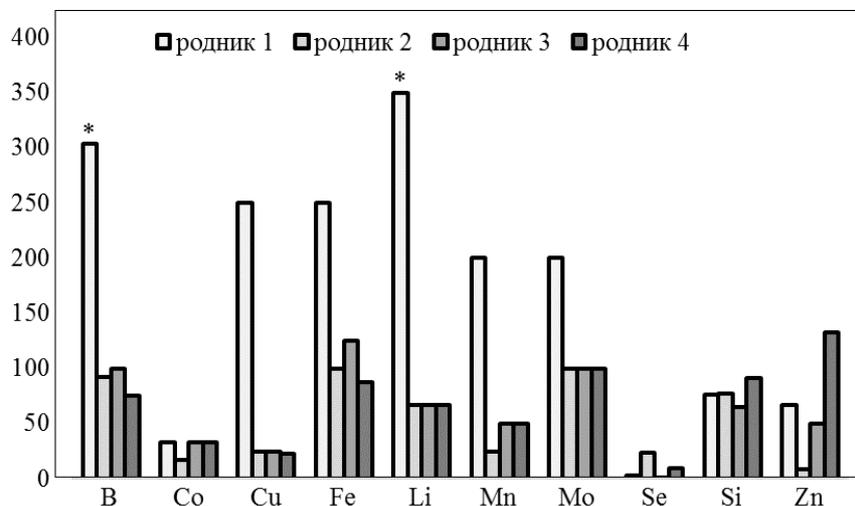


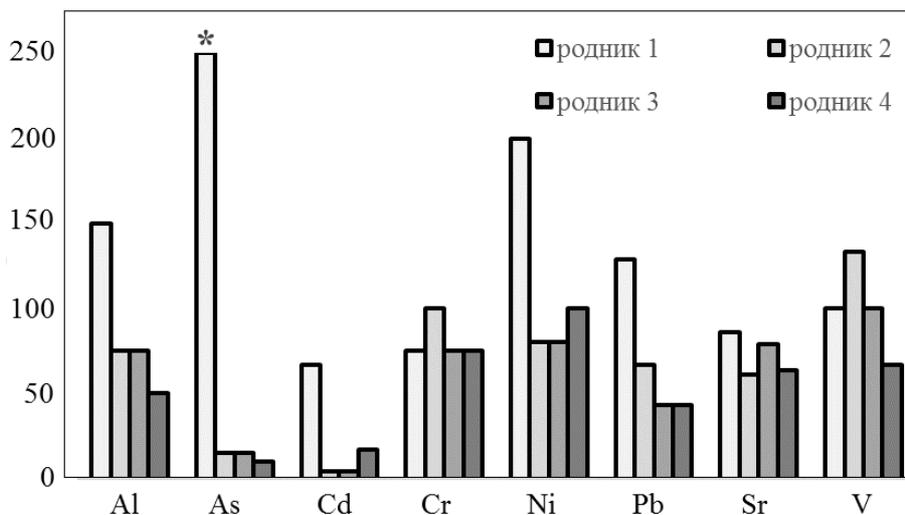
Рис. 3. Соотношение показателей содержания макроэлементов родников №№ 1–4 и родника № 5

Различия в элементном составе родников 1-4  
по сравнению с данными для родника 5, %



**Рис. 4.** Соотношение показателей содержания тяжелых металлов родников №№ 1–4 с родником № 5;  
\*– значения уменьшены в 2 раза

Различия в элементном составе родников 1-4  
по сравнению с данными для родника 5, %



**Рис. 5.** Соотношение показателей содержания тяжелых металлов,  
алюминия и мышьяка родников №№ 1–4 с родником № 5;  
\*– значения уменьшены в 2 раза

Наибольшие коэффициенты вариации были характерны для бора и меди. В меньшей степени для цинка, кобальта, марганца (рис. 2). Сравнение химического и элементного состава родников, расположенных в непосредственной близости от реки и в удалении от нее (№ 5) четко выявляет следующие особенности, позволяющие выделить источники №№ 1 и 5, сильно разли-

чающиеся по химическому и элементному составу, и источники №№ 2–4, имеющие сходный элементный состав: родник № 1 в нижнем течении реки Валерик резко выделяется среди остальных по наибольшему содержанию макроэлементов (рис. 3); родники №№ 2–4 имеют сходный элементный состав по содержанию макро- и микроэлементов; по сравнению с род-

никами №№ 2–4 родник № 5 характеризуется более высоким содержанием кобальта, меди, лития, марганца, селена.

### ВЫВОДЫ

Проведенное исследование химического и элементного состава пяти родников долины реки Валерик выявило характерные особенности показателей качества воды: высокий уровень рН и отсутствие экологических рисков в отношении тяжелых металлов, а также мышьяка и алюминия. Впервые выявлены родники с повышенным содержанием бора, лития и селена, вода которых может проявлять лечебные свойства. Обнаружены повышенные концентрации всех элементов в роднике, расположенном в нижнем течении реки Валерик.

Результаты исследования предполагают потенциальную возможность и целесообразность получения бутилированной воды лечебного назначения из родников №№ 1 и 5.

### ЛИТЕРАТУРА

Асхабова Х.Н., Ильхаева З.С., Оздыханов М.С. Мониторинг экологического состояния водных объектов Чеченской Республики. Вестник КрасГАУ. 2016; 8:71–76.

Вернадский В.И. История природной воды. М.: Наука, 2003.

Голубкина Н.А., Папазян Т.Т. Селен в питании. Растения, животные, человек. М.: Печатный город. 2006.

ГОСТ 31954-2012 Вода питьевая. Методы определения жесткости.

Государственный доклад о состоянии и об охране окружающей среды Чеченской Республики в 2018 году. Министерство природных ресурсов и охраны окружающей среды. 2018.

Ильхаева З.С., Хасаева А.И., Асхабова Х.Н., Оздыханов М.С. Исследование качества питьевой воды Чеченской Республики. Вестник КрасГАУ. 2017; 10: 95–99.

Саидова М.Ш., Асхабова Х.Н., Оздыханов М.С., Шуаипов К.А. Мониторинг экологического состояния рек Чеченской Республики. Юг России: Экология, развитие. 2012; 4:113–115.

Baldessarini R.J., Tondo L., Davis P., Pompili M., Goodwin F.K., Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: A meta-analytic review. *Bipolar Disord.* 2006; 8: 625–639. doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00344.x.

Bluml V., Regier M.D., Hlavin G., Rockett I.R., Konig F., Vyssoki B., Bschor T., Kapusta N.D. Lithium in the public water supply and suicide mortality in Texas. *J. Psychiatr. Res.* 2013; 47: 407–411. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.12.002.

Cipriani A., Hawton K., Stockton S., Geddes J.R. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: Updated system-

atic review and meta-analysis. *Br. Med. J.* 2013; 346. doi: 10.1136/bmj.f3646.

De Giglio O., Quaranta A., Barbuti G., Napoli C., Cagiano G., Montagna M.T. Factors influencing groundwater quality: towards an integrated management approach. *Ann Ig.* 2015; 27: 52–57. doi: 10.7416/ai.2015.2022.

Drinking Water Health Advisory For Boron. Health and Ecological Criteria Division Office of Science and Technology Office of Water U.S. Environmental Protection Agency Washington. 2008. DC 20460 <http://www.epa.gov/waterscience>.

El-Tahan N.R., Morsi R.M.Y., El-Hadad A.M.A. Effect of selenium to high doses of nitrate and nitrite in immunoglobulin production and detoxifying enzymes activities. *J. Appl Sci Res* 2010; 6(12): 1988–1995.

Forman D., Al-Dabbagh S., Doll R. Nitrates, nitrites and gastric cancer in Great Britain. *Nature* 1985; 313: 620–625.

Giotakos O., Nisianakis P., Tsouvelas G., Giakalou V.V. Lithium in the public water supply and suicide mortality in Greece. *Biol. Trace Elem. Res.* 2013; 156: 376–379. doi: 10.1007/s12011-013-9815-4.

Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M., Bowden C., Licht R.W., Moller H.J., Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry.* 2013; 14: 154–219. doi: 10.3109/15622975.2013.770551.

Gustafson D.I. Pesticides in Drinking Water, Van Nostrand Reinhold. New York. 1993. P. 241.

Kessler J. Carence en sélénium chez les ruminants: mesures prophylactiques. *Rev Suisse Agric.* 1993; 25: 21–26.

Knudsen N.N., Schullehner J., Hansen B., Jørgensen L.F., Kristiansen S.M., Voutchkova D.D., Gerds T.A., Andersen P.K., Bihmann K., Grønbaek M., Kessing L.V., Ersboll A.K. Lithium in Drinking Water and Incidence of Suicide: A Nationwide Individual-Level Cohort Study with 22 Years of Follow-Up. *Int J Environ Res Public Health.* 2017; 14(6): 627. doi: 10.3390/ijerph14060627.

Kross B.C., Hallberg G.R., Bruner R., Cherryholmes K., Johnson K.J. The Nitrate Contamination of Private Well Water in Iowa. *Am. J. Pub. Health.* 1993; Vol. 83:270-272.

Liaugaudaitė V., Mickuviene N., Raskauskiene N., Naginiene R., She L. Lithium levels in the public drinking water supply and risk of suicide: a pilot study. *J. Trace Elem. Med Biol.* 2017; 43: 197–201. <http://dx.doi.org/10.1016/j.temb.2017.03.009>.

Magro M., Corain L., Ferro S., Baratella D., Bonaiuto E., Terzo M., Corraducci V., Salmasso L., Vianello F. Alkaline Water and Longevity: A Murine Study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016: 3084126. doi: 10.1155/2016/3084126.

Nielsen F.H. Update on human health effects of boron. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2014; 28(4): 383–387. doi: 10.1016/j.temb.2014.06.023.

Ohgami H., Terao T., Shiotsuki I., Ishii N., Iwata N. Lithium levels in drinking water and risk of suicide. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 2009; 194: 464–465. doi: 10.1192/bjp.bp.108.055798.

Reimann C., Birke M. Geochemistry of European Bottled Water. Gebrüder Borntraeger Verlagsbuchhandlung. Stuttgart. Germany. 2010.

Schrauzer G.N. Lithium: Occurrence, dietary intakes, nutritional essentiality. *J. Am. Coll. Nutr.* 2002; 21:14–21. doi: 10.1080/07315724.2002.1071918827.

Sugawara N., Yasui-Furukori N., Ishii N., Iwata N., Terao T. Lithium in tap water and suicide mortality in Japan. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2010; 10: 6044–6048. doi: 10.3390/ijerph10116044.

Türkez H., Geyikoglu F., Tatar A., Keles S., Özkan A. Ef-

fects of some boron compounds on peripheral human blood. *Z. Naturforsch.* 2007; 62: 889–896.

WHO. Selenium in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water Quality. World Health Organization. 2012.

WHO. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality: Boron in Drinking-water. World Health Organization. 2003.

WHO. PH in Drinking-water in Guidelines for drinking-water quality, 2<sup>nd</sup> ed. Vol. 2. Health criteria another supporting information. World Health Organization. Geneva. 1996.

## **GROUNDWATER QUALITY ASSESSMENT OF THE VALERIC RIVER VALLEY IN THE ACHKHOY-MARTAN DISTRICT OF THE CHECHEN REPUBLIC**

**Z.A. Amagova<sup>1</sup>, N.A. Golubkina<sup>2</sup>, U.S. Isaeva<sup>3</sup>, F.D. Elmurzaeva<sup>1</sup>, R.Kh. Muligova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Chechen Agricultural Institute, 366021 Lenina 1, Gikalo settlement, Grozny, Chechen Republic, Russia

<sup>2</sup> Federal Scientific Center of Vegetable Production, Seleccionnaya 14, VNISSOK, Odintsovo district 143072, Moscow region, Russia

<sup>3</sup> Endocrinological Center, Kemerovskaya 12, Grozny, 364047, Chechen Republic, Russia

**ABSTRACT.** The main sources of drinking and domestic water supply in the Chechen Republic are groundwater. The scarce information on the intensity of pollution and the elemental composition of groundwater in the republic, as well as the heterogeneity of the distribution of chemical elements, largely associated with the presence of mountain areas, determines the necessity of detailed investigations. Water chemical and elemental composition of springs situated in the Valeric river valley at the Valeric settlement territory, Achkhoy-Martan district of the Chechen republic, is studied. All water samples were alkaline (pH 8.12–8.77), with relatively low levels of hardness (2.1–3.0 mg-eq/dm<sup>3</sup>) and mineralization (213–441 mg/dm<sup>3</sup>) and low fluorine content (0.28–0.36 mg/dm<sup>3</sup>). Among the studied indicators, risk factors are an increased content of nitrates (indicated concentration range reached 0.67–1.33 MPC). Water of springs situated at the river downstream contained significantly higher concentrations of all elements investigated. The highest coefficients of variations were revealed for B (84.6%), Cu (85.8%), Se (103%), and also As (86.5%) and Cd (96.7%). Three springs with elevated levels of B (730 µg/dm<sup>3</sup>), Li (210 µg/dm<sup>3</sup>) and Se (1.0–4.2 µg/dm<sup>3</sup>) were revealed. This suggests high prospects of bottling the water of these springs for utilization in preventive purposes as a table natural mineral water, intended for increasing immunity, preventing osteoporosis and in neurological practice.

**KEYWORDS:** Valeric, springs, water quality, elemental composition.

### **REFERENCES**

Askhabova Kh.N., Ilkhaeva Z.S., Ozdikhanov M.S. Monitoring of the Chechen republic water resources. *Vestnik KrasGAU.* 2016; 8: 71–76 [In Russian].

Vernadsky V.I. History of natural water. Moscow. Science. 2003 [In Russian].

Golubkina N.A., Papazyan T.T. Selenium in Nutrition. Plants, animals, human beings. M. Pechatny Gorod. 2006 [In Russian].

GOST 31954-2012. Drinking water. Methods of hardness determination [In Russian].

State report on the state and use of water resources of the Chechen republic in 2018. M. NIA Priroda. 2018 [In Russian].

Ilkhaeva Z.S., Khasanova A.I., Askhabova Kh.N., Ozdikhanov M.S. Chechen republic water quality investigation. *Vestnik KrasGAU.* 2017; 10: 95–99 [In Russian].

Caidova M.Sh, Askhabova Kh.N., Ozdikhanov M.S., Shuaipov K.A. Ecology of the Chechen republic rivers ecology monitoring. *The South of Russia: Ecology, development.* 2012; 4:113–115 [In Russian].

- Baldessarini R.J., Tondo L., Davis P., Pompili M., Goodwin F.K., Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: A meta-analytic review. *Bipolar Disord.* 2006; 8: 625–639. doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00344.x.
- Bluml V., Regier M.D., Hlavin G., Rockett I.R., Konig F., Vyssoki B., Bschor T., Kapusta N.D. Lithium in the public water supply and suicide mortality in Texas. *J. Psychiatr. Res.* 2013; 47: 407–411. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.12.002.
- Cipriani A., Hawton K., Stockton S., Geddes J.R. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: Updated systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.* 2013; 346. doi: 10.1136/bmj.f3646.
- De Giglio O., Quaranta A., Barbuti G., Napoli C., Caggiano G., Montagna M.T. Factors influencing groundwater quality: towards an integrated management approach. *Ann Ig.* 2015; 27: 52–57. doi: 10.7416/ai.2015.2022.
- Drinking Water Health Advisory For Boron. Health and Ecological Criteria Division Office of Science and Technology Office of Water U.S. Environmental Protection Agency Washington. 2008. DC 20460 <http://www.epa.gov/waterscience>.
- El-Tahan N.R., Morsi R.M.Y., El-Hadad A.M.A. Effect of selenium to high doses of nitrate and nitrite in immunoglobulin production and detoxifying nzymes activities. *J. Appl Sci Res* 2010; 6(12): 1988–1995.
- Forman D., Al-Dabbagh S., Doll R. Nitrates, nitrites and gastric cancer in Great Britain. *Nature* 1985; 313: 620–625.
- Giotakos O., Nisianakis P., Tsouvelas G., Giakalou V.V. Lithium in the public water supply and suicide mortality in Greece. *Biol. Trace Elem. Res.* 2013; 156: 376–379. doi: 10.1007/s12011-013-9815-4.
- Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M., Bowden C., Licht R.W., Moller H.J., Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry.* 2013; 14: 154–219. doi: 10.3109/15622975.2013.770551.
- Gustafson D.I. Pesticides in Drinking Water, Van Hostrand Reinhold. New York. 1993. P. 241.
- Kessler J. Carence en sélénium chez les ruminants: mesures prophylactiques. *Rev Suisse Agric.* 1993; 25: 21–26.
- Knudsen N.N., Schullehner J., Hansen B., Jørgensen L.F., Kristiansen S.M., Voutchkova D.D., Gerds T.A., Andersen P.K., Bihmann K., Grønbaek M., Kessing L.V., Ersboll A.K. Lithium in Drinking Water and Incidence of Suicide: A Nationwide Individual-Level Cohort Study with 22 Years of Follow-Up. *Int J Environ Res Public Health.* 2017; 14(6): 627. doi: 10.3390/ijerph14060627.
- Kross B.C., Hallberg G.R., Bruner R., Cherryholmes K., Johnson K.J. The Nitrate Contamination of Private Well Water in Iowa. *Am. J. Pub. Health.* 1993; Vol. 83:270-272.
- Liagaudaite V., Mickuviene N., Raskauskiene N., Naginiene R., She L. Lithium levels in the public drinking water supply and risk of suicide: a pilot study. *J. Trace Elem. Med Biol.* 2017; 43: 197–201. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2017.03.009>.
- Magro M., Corain L., Ferro S., Baratella D., Bonaiuto E., Terzo M., Corraducci V., Salmaso L., Vianello F. Alkaline Water and Longevity: A Murine Study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016: 3084126. doi: 10.1155/2016/3084126.
- Nielsen F.H. Update on human health effects of boron. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2014; 28(4): 383–387. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.06.023.
- Ohgami H., Terao T., Shiotsuki I., Ishii N., Iwata N. Lithium levels in drinking water and risk of suicide. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 2009; 194: 464–465. doi: 10.1192/bjp.bp.108.055798.
- Reimann C., Birke M. Geochemistry of European Bottled Water. Gebrüder Borntraeger Verlagsbuchhandlung. Stuttgart. Germany. 2010.
- Schrauzer G.N. Lithium: Occurrence, dietary intakes, nutritional essentiality. *J. Am. Coll. Nutr.* 2002; 21:14–21. doi: 10.1080/07315724.2002.1071918827.
- Sugawara N., Yasui-Furukori N., Ishii N., Iwata N., Terao T. Lithium in tap water and suicide mortality in Japan. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2010; 10: 6044–6048. doi: 10.3390/ijerph10116044.
- Türkez H., Geyikoglu F., Tatar A., Keles S., Özkan A. Effects of some boron compounds on peripheral human blood. *Z. Naturforsch.* 2007; 62: 889–896.
- WHO. Selenium in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water Quality. World Health Organization. 2012.
- WHO. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality: Boron in Drinking-water. World Health Organization. 2003.
- WHO. PH in Drinking-water in Guidelines for drinking-water quality. 2<sup>nd</sup> ed. Vol. 2. Health criteria another supporting information. World Health Organization. Geneva. 1996.

КРИТИКА И БИБЛИОГРАФИЯ

**Отзыв на монографию  
А.А. Киричука, А.Л. Горбачева, И.Ю. Тармаевой  
«БИОЭЛЕМЕНТОЛОГИЯ  
КАК ИНТЕГРАТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ НАУКИ О ЖИЗНИ»**

Роль химических элементов в нашей жизни колоссальна, поскольку «99,99% живого субстрата составляют макроэлементы».

В данной работе структурированно описаны различные аспекты, относящиеся к химическим элементам на уровне всей биосферы, в том числе и присущие им физиологические и патологические состояния и процессы. Примечательно, что здесь химические элементы рассматриваются одновременно и как самостоятельные структуры, и как их интеграция в целое. Более подробно ознакомиться с материалом помогают иллюстрации в виде схем и таблиц. Стоит подчеркнуть, что именно термин «биоэлемент» характеризует химические элементы с позиции их биологической роли в биосфере, включая человеческий организм, в отличие от употребления термина «химический элемент», обладающего конкретными свойствами вне организма.

В тематике биоэлементологии раскрывается значение терминов, предложенных А.В. Скальным и И.А. Рудаковым, таких как «биоэлементный обмен», «биоэлементный баланс», «биогенность». Также в работе присутствуют различные классификации, позволяющие рассмотреть один и тот же элемент с разных сторон. Содержание монографии построено так, что по мере прочтения читатель движется от общего к частному, все больше углубляясь в особенности функций биоэлементов и их взаимодействия друг с другом, а также их изменения в различных условиях.

Исходя из детально проанализированного в данной работе элементного статуса человека,

можно вывести ключевую мысль о том, что химический элемент не только сам влияет на многие процессы в организме человека, но и на него также могут оказывать влияние различные условия. Глава «Геохимические процессы в биосфере. Биогеохимические провинции» позволяет ознакомиться с циклом существования биоэлемента не только внутри организма человека, но и в земной коре, что, в конечном счете, подчеркивает абсолютную взаимосвязь живых организмов с неживой материей: «от химического элементного состава среды обитания зависит морфологическая и физиологическая изменчивость организмов, их размножение, рост и развитие». Принимая данный вывод во внимание, необходимо понять, к чему может приводить нарушение данной взаимосвязи. В последующей главе рассматриваются различные виды таких нарушений как во внешней среде, так и внутри организма. В данной монографии внимание также уделяется и диагностике, включающей в себя различные методы определения микроэлементов в биологических субстратах.

Материалы книги могут быть использованы в системах высшего и дополнительного образования врачей, биологов, научных сотрудников, а также специалистов, интересующихся данной проблематикой.

*Е.В. Сименко*  
аспирант кафедры нервных болезней  
ИПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

## СОДЕРЖАНИЕ

### ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ – TOPICAL PAPERS

- Н.Я. Спивак, В.Г. Каплуненко, Н.В. Косинов, А.В. Скальный*  
ПРОТИВОВИРУСНАЯ, АНТИОКСИДАНТНАЯ  
И КАТАЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ  
В НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ОКИСЛЕНИЯ ..... 3
- M.Y. Spivak, V.G. Kaplunenko, M.V. Kosinov, A.V. Skalny*  
ANTIVIRAL, ANTIOXIDANT AND CATALYTIC ACTIVITY  
OF TRACE ELEMENTS  
IN A LOW DEGREE OF OXIDATION ..... 20

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ – ORIGINAL PAPERS

- Е.А. Данилова, Н.С. Осинская, С.Х. Хусниддинова, Я.А. Ахмедов*  
ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ВОЛОС – ИНДИКАТОР  
ПРИРОДНО-ТЕХНОГЕННОЙ ОБСТАНОВКИ  
ТАШКЕНТСКОЙ ОБЛАСТИ ..... 24
- E.A. Danilova, N.S. Osinskaya, S.Kh. Khusniddinova, Ya.A. Ahmedov*  
THE ELEMENTAL CONTENT OF HAIR AS AN INDICATOR  
FOR NATURAL AND TECHNOGENIC CONDITION  
OF TASHKENT REGION ..... 31
- А.А. Киричук*  
ВЗАИМОСВЯЗИ ОБМЕНА ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ  
И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У СТУДЕНТОВ-ИНОСТРАНЦЕВ ..... 33
- A.A. Kirichuk*  
THE RELATIONSHIP OF THE EXCHANGE  
OF ESSENTIAL TRACE ELEMENTS AND THE FUNCTIONAL STATE  
OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN INTERNATIONAL STUDENTS ..... 40
- Ф.Г. Вагизов, Х. Николас Пинеда М.*  
МЁССБАУЭРОВСКАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ ФУМАРАТА ЖЕЛЕЗА,  
СОДЕРЖАЩЕГОСЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОДУКТЕ,  
ИСПОЛЬЗУЕМОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ ..... 43
- F.G. Vagizov, J. Nicolas Pineda M.*  
MÖSSBAUER SPECTROSCOPY OF FERROUS FUMARATE  
IN PHARMACEUTICAL PRODUCT USED TO TREAT ANEMIA ..... 49
- З.А. Амагова, Н.А. Голубкина, У.С. Исаева, Ф.Д. Елмурзаева, Р.Х. Мулигова*  
ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ГРУНТОВЫХ ВОД ДОЛИНЫ РЕКИ ВАЛЕРИК  
АЧХОЙ-МАРТАНОВСКОГО РАЙОНА ЧЕЧЕНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ ..... 50
- Z.A. Amagova, N.A. Golubkina, U.S. Isaeva, F.D. Elmurzaeva, R.Kh. Muligova*  
GROUNDWATER QUALITY ASSESSMENT OF THE VALERIC RIVER VALLEY  
IN THE ACHKHOY-MARTAN DISTRICT OF THE CHECHEN REPUBLIC ..... 58

---

**КРИТИКА И БИБЛИОГРАФИЯ – CRITICISM AND BIBLIOGRAPHY**

Отзыв на монографию <i>А.А. Киричука, А.Л. Горбачева, И.Ю. Тармаевой</i> «БИОЭЛЕМЕНТОЛОГИЯ КАК ИНТЕГРАТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ НАУКИ О ЖИЗНИ».....	60
--	----