

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В МЕДИЦИНЕ

TRACE ELEMENTS IN MEDICINE

Том 24

Декабрь

December

Vol.24

Вып. 4

2023

2023

No. 4

Москва • 2023 • 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 декабре 2023
Published in December 2023

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 20.12.2023. Формат 60×90/8
Гарнитура Таймс. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 8,5. Тираж 50 экз.

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

БИОРЕЗОРБИРУЕМЫЕ КОСТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ:
СОСТОЯНИЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

А.А. Губочкина, О.А. Легонькова*

ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.Н. Вишневого» Минздрава России,
Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

РЕЗЮМЕ. Приводится анализ состояния медицинских изделий в формах гелей, паст, гранул и порошков, используемых для заполнения костных дефектов некротических размеров и разрешенных к применению на территории Российской Федерации (РФ). Несмотря на ведущиеся в данной области разработки, большая часть костных заменителей представлена алло- и ксеногенными материалами: в сумме они составляют 30% от общего числа всех зарегистрированных в РФ медицинских изделий в форме гелей, паст, гранул и порошков и 42% – от числа изделий, имеющих российское производство. В малом количестве представлены материалы с функциональными добавками (антибиотики и факторы роста) – 8% от общего числа всех зарегистрированных в РФ медицинских изделий. Обращается внимание на то, что, несмотря на многолетнюю практику клинического применения ауто-, алло- и ксеноимплантатов, ни один из них не является идеальным материалом. Ведутся исследования по дозам добавляемых микроэлементов и соотношений антибиотиков в зависимости от выбираемого состава (каркаса) с природными или синтетическими полимерами, что оказывает существенное влияние на эффективность высвобождения функциональных добавок.

Поиски компонентов и композиций, обеспечивающих все необходимые для костного заменителя свойства, продолжаются.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: костные заменители, костные имплантаты, трикальцийфосфат, гидроксипатит, полилактид, полигликолид, коллаген, соотношение Ca/P.

ВВЕДЕНИЕ

Костная ткань – это динамическая система с активным метаболизмом. В ней постоянно проходят процессы удаления участков старой костной ткани за счет резорбции и формирования новой, процессы, неразрывно связанные друг с другом «в пространстве и времени» (Owen, Reilly, 2018). Возникающий вследствие различных причин дисбаланс в двух этих процессах вызывает трудности при заживлении костных дефектов, в результате чего требуется применение костных заменителей. Медицинские изделия в формах гелей, паст, гранул и порошков применяются при лечении остеомиелита (за последние 40 лет частота заболеваемости увеличилась в два раза (АТОР, 2021)), различных видов онкозаболеваний, когда требуется восполнение резектированных костных дефектов (в России ежегодно диагностируются порядка 1500 новых случаев онкозаболеваний костей (Валиев и др., 2022)), при сложных осколочных переломах, во время эндопротезирования. Всё это делает поиск мате-

риалов для замещения и регенерации костной ткани востребованной областью биомедицинских разработок.

Поскольку «идеальный» биоразлагаемый материал для регенеративной медицины не должен вызывать устойчивой воспалительной и токсической реакции при имплантации, способствовать прорастанию сосудов (Oguri et al., 2019), разрабатываемое изделие должно содержать такой подбор компонентов, который сочетал бы в себе главные для костнозамещающего имплантата свойства: биосовместимость, биорезорбтивность, остеокондуктивность и остеоиндуктивность (de Grado et al., 2018), обеспечиваемые такими параметрами, как пористость, смачиваемость, шероховатость, скорость биорезорбции, химический состав и морфология имплантата и форма применения костного заменителя.

Биосовместимость – необходима для функционирования материала без нежелательных побочных эффектов и для поддержания клеточной активности, поскольку не вызывает цито-

* Адрес для переписки:

Легонькова Ольга Александровна
E-mail oalegonkovapb@mail.ru

токсического эффекта в клетках, местных или системных реакций (Ogueri et al., 2019).

Остеокондуктивность – требуется для обеспечения прочного трехмерного каркаса при формировании кости, она играет роль матрицы (опоры) для прикрепления остеобластов и клеток-предшественников остеогенеза и роста новой ткани.

Остеоиндуктивность – важна для стимуляции индукции недифференцированных клеток-предшественников остеогенеза в остеобласты для последующего формирования кости (Bohner, Miron, 2019).

Биорезорбция – важное свойство костного материала, определяющее скорость заживления и регенерации ткани, зависящее от многочисленных физико-химических факторов, при этом проявление биорезорбции индивидуально для каждого пациента. В идеале скорость деградации костного заменителя должна быть синхронна скорости роста вновь образующейся ткани (Shuai et al., 2020).

Пористость является существенной характеристикой резорбируемого костного имплантата. Поры обеспечивают сложную внутреннюю архитектуру, облегчающую размножение клеток, интеграцию имплантата и ткани, тем самым способствуя васкуляризации новой кости и эффективному удалению метаболических отходов (Gu et al., 2021). Размеры микропор должны иметь разброс по величине (Abbasi et al., 2020). Слишком большие размеры пор не способствуют приживаемости клеток, слишком маленькие поры не способствуют миграции и пролиферации клеток (Iviglia et al., 2019). Установлено, что поры размером 150–800 мкм обеспечивают доставку питательных веществ и отток метаболитов, поры размером 10–100 мкм благоприятны для роста неминерализованных тканей, капилляров и обмена питательными веществами ткани (Rustom et al., 2019). Таким образом, гетерогенные пористые структуры (при сохранении механических характеристик), содержащие поры различных размеров, обеспечивают улучшенные пролиферативные свойства.

Смачиваемость поверхности материала влияет на дифференцировку и пролиферацию клеток. Гидрофильные поверхности способствуют увеличению адгезии и пролиферации остеобластов, созреванию и дифференцировке костных клеток, остеоинтеграции в целом (Jenkins, Little, 2019). В случае разработки резорбируемого полимерного костного заменителя влияние будет

оказывать наличие тех или иных функциональных группы на поверхности изделия и надмолекулярная структура в объеме материала. Например, из-за большого количества метиленовых и сложноэфирных групп клетки плохо прикрепляются к материалам из поликапролактона, а коллаген с большим количеством карбоксильных и аминогрупп способствует адгезии и росту клеток (Li et al., 2019).

Шероховатость поверхности имплантата влияет на клеточную адгезию, пролиферацию и фенотип, поскольку клетки могут различать даже самые тонкие изменения в топографии. Данный факт особенно интересен при исследовании рассасываемого материала, поскольку это динамический материал, поверхность которого постоянно изменяется (Burg et al., 2000). Высокая шероховатость поверхности улучшает прикрепление костеобразующих и сосудистых клеток, тем самым способствуя остеогенной дифференцировке и васкуляризации (Dong et al., 2020).

Применение костного заместителя для крупных костей требует от материала обладания определенной механической прочностью, которая, в идеале, будет соответствовать прочности той кости, на которой заместитель применяется. При недостаточной прочности материала он не будет способен обеспечить полноценную опорно-двигательную функцию заживляемой кости. Если же прочность будет избыточна, то будет наблюдаться явление экранирования напряжения (Savio, Bagno, 2022), когда нагрузка распределяется в кости неравномерно, и менее нагруженные участки будут истончаться согласно закону Вульфа (Frost, 1994).

Форма применения костного заменителя играет важную роль для закрытия дефектов неправильных форм. Гранулы и пастообразные медицинские изделия особенно удобны для заполнения, поскольку они могут полностью закрыть дефект благодаря сыпучести гранул и инъекционной способности паст, что предотвращает несращение дефектов и ускоряет их заживление, а в некоторых случаях позволяет избегать открытых операций с последующим тяжелым восстановлением пациентов (Pina et al., 2019). Для инъекционного применения медицинских изделий в виде гранул или порошков материал предварительно смешивают с физиологическим раствором или кровью человека для улучшения биосовместимости и обогащения костного материала факторами роста.

БИОРЕЗОРБИРУЕМЫЕ КОСТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

На данный момент аутооттрансплантат, так называемый «золотой стандарт», признан вариантом медицинского изделия, наилучшим образом сочетающего в себе необходимые свойства. Как материал, забираемый у самого пациента, аутооттрансплантат не вызывает иммунного ответа и не является потенциальным переносчиком инфекций. Однако его применение имеет ряд существенных недостатков: забор материала у пациента сильно увеличивает время операции и является источником дополнительной травматизации. Сама процедура аутооттрансплантации в некоторых случаях может быть противопоказана пожилым людям или людям с иммунодефицитными заболеваниями (Gillman, Jayasuriya, 2021). Стратегия лечения одной кости, включающая в себя повреждение другой, здоровой кости, пусть и способной к регенерации, является вынужденной мерой, требующей поиска новых подходов к лечению.

Применению аутооттрансплантатов находят альтернативы: аллотрансплантаты и ксенотрансплантаты. Данные имплантаты перед хранением и клиническим использованием должны быть обработаны для избегания негативной иммунной реакции и стерилизованы, что требует значительных затрат и отрицательно влияет на остеоиндуктивные и остеокондуктивные свойства материалов. Несмотря на стерилизацию, риски повышенной иммуногенности, отторжения имплантата, аллергических реакций и передачи болезней сохраняются (Bracey et al., 2020). Препятствием на пути их использования могут быть этические, моральные и религиозные убеждения пациента (Bucchi et al., 2019).

Исторически сложилось, что состав костнозамещающего материала должен содержать микроэлементы. Наличие ионов Ca^{2+} и PO_4^{3-} улучшает остеоиндукционную способность имплантатов. Растворяясь в биологических жидкостях, они образуют костноподобный слой апатита, который может адсорбировать остеогенные белки на поверхности материала (Koons et al., 2020). Поэтому в костнозамещающих материалах используются сульфаты и фосфаты кальция с различным соотношением Ca^{2+} и PO_4^{3-} групп, такие как орто- и дикальций фосфаты, β -трикальций-фосфаты и гидроксиапатиты, как в виде добавок, так и в качестве основного компонента.

Добавление микроэлементов, таких как Zn, Co, Sr, Mg, к композиции улучшает механические свойства и эффективность костных материалов. Функционируя по разным механизмам, микроэлементы улучшают остеогенную пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток, стимулируют активность остеобластов, ингибируют резорбтивную функцию остеокластов и положительно влияют на васкуляризационные процессы (Lodoso-Torrecilla et al., 2020).

Анализ рынка биорезорбируемых материалов для заполнения костных дефектов, (рис. 1 и 2) проведен на основании данных о зарегистрированных медицинских изделиях официального сайта Росздравнадзора (www.roszdravnadzor.gov.ru). Рассматривались костные заменители, выпускаемые в форме гранул, порошка, гелей и паст.

В России зарегистрированы 73 медицинских изделия в форме паст, гранул, гелей, порошков, из которых около 60% (45 изделий) применяются в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Такие изделия не разрешены к применению в ортопедии, однако их составы включены в данный обзор, так как они изготавливаются из аналогичных материалов и микроэлементов и представляют интерес с точки зрения материаловедения.

Все зарегистрированные в РФ биорезорбируемые материалы костного замещения можно разделить по типам используемых в них основного, базисного компонента (см. табл. 1, рис. 1 и 2).

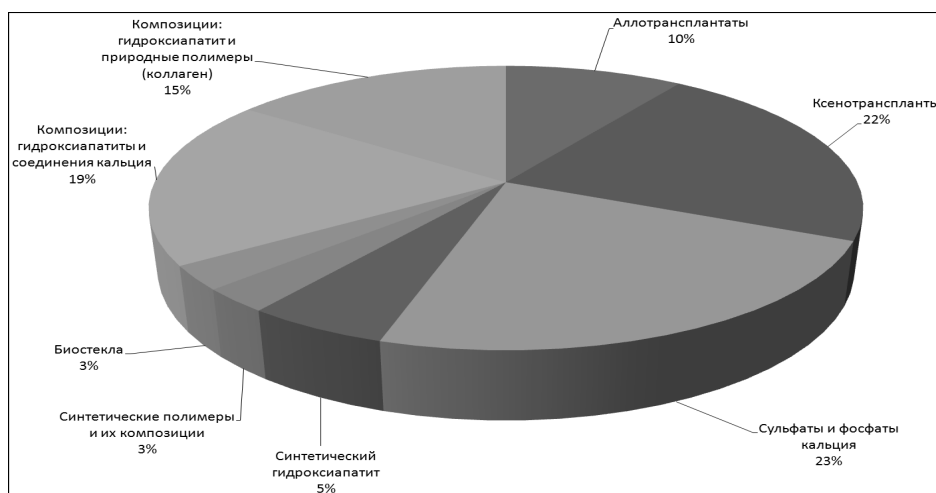
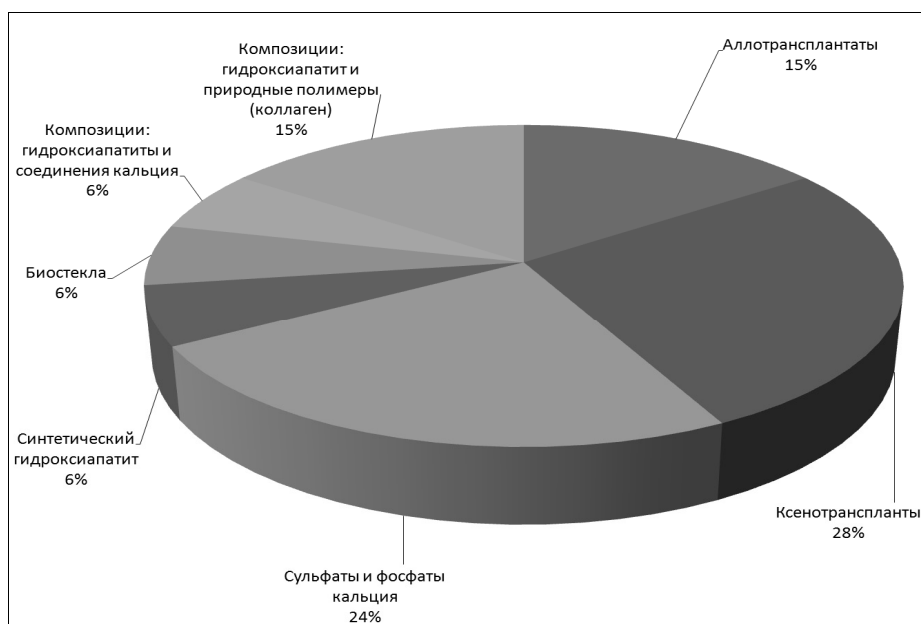
Как можно видеть, почти треть всех зарегистрированных медицинских изделий приходится на традиционные материалы: алло- и ксеноимплантаты. Это объясняется длительной историей применения и отработанной технологией изготовления.

На втором месте по численности стоят соединения кальция. Кальцийсодержащие материалы также хорошо зарекомендовали себя. Медицинские изделия из более новых и сложных материалов, таких как биостекла и синтетические полимеры, представлены наименьшим числом изделий.

Аналогичная ситуация наблюдается, если проанализировать зарегистрированные материалы, производимые российскими изготовителями. Большая часть костных заменителей представлена соединениями кальция (24%), ксенотрансплантатами (28%) и аллотрансплантатами (15%).

Таблица 1. **Распределение костных заместителей, зарегистрированных на территории РФ, по составу и области применения**

Тип компонента	Количество зарегистрированных на территории РФ медицинских изделий	
	Травматология и ортопедия	Стоматология и челюстно-лицевая хирургия
Аллотрансплантаты	3	4
Ксенотрансплантаты	5	11
Сульфаты и фосфаты кальция	8	9
Синтетический гидроксиапатит	2	2
Синтетические полимеры и их композиции	1	1
Биостекла	–	2
Композиции: гидроксиапатиты и соединения кальция	5	9
Композиции: гидроксиапатит и природные полимеры (коллаген)	4	7

**Рис. 1.** Распределение по составу всех зарегистрированных на территории РФ биорезорбируемых материалов**Рис. 2.** Распределение по составу биорезорбируемых материалов российского производства

Сульфаты кальция обладают остеокондуктивностью, недороги и удобны в использовании. Существуют костные материалы, состоящие из чистого сульфата кальция, используемые как гранулы и как цементные пасты (Sivakumar et al., 2023). Чтобы получить цементную пасту пригодной для применения консистенции, добавляют избыточный объем свободной воды, что приводит к образованию пор в объемной структуре после отверждения (Hughes et al., 2014). Сульфаты кальция также используются для доставки лекарств, в первую очередь – антибиотиков (Abosala, Ali, 2020). На российском рынке присутствует изделие «МПГ» («Wright Medical Technology Ink.», США, РУ № РЗН 2017/6651) в форме гранул и пасты.

Применение чистого сульфата кальция затруднено, что связано с его высокой скоростью резорбции. Отмечалась его низкая биоактивность и отсутствие остеоиндуктивности (Азарова и др., 2019). При растворении сульфат кальция создает кислую среду, что в некоторых случаях может создавать проблемы при заживлении ран (Schlickewei et al., 2014). Наблюдались побочные эффекты при применении сульфата кальция при тотальном эндопротезировании коленного и тазобедренного суставов (Kallala et al., 2018).

Фосфаты кальция являются предполагаемыми предшественниками кристаллов костного и зубного апатита (Lotsariet al., 2018). Наиболее часто исследуются и применяются в качестве костных материалов ортокальцийфосфат $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и дикальцийфосфат CaHPO_4 с различным содержанием воды и соотношением Са/Р, равным 1,33, и трикальцийфосфат (β-ТКФ) $(\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2)$ с соотношением Са/Р, равным 1,5. Фосфаты кальция, являясь биоактивным материалом, способствуют экспрессии генов, отвечающих за остеогенную дифференцировку клеток, поскольку механизм остеоиндукции часто связан с высвобождением ионов, как кальция, так и фосфата, что играет ключевую роль в ангиогенезе и дифференцировке стволовых клеток (Tang et al., 2018). Фосфаты кальция редко применяются без каких-либо добавок, поскольку они хрупки, что связано с высокой прочностью ионных связей. Механические свойства улучшаются, когда размер зерна и пористость уменьшаются, а соотношение Са/Р увеличивается. При этом, чем выше кристалличность, тем выше жесткость, прочность на сжатие и растяжение (Canillas et al., 2017). Хорошо показывают себя смеси фосфатов

кальция с различными соотношениями Са/Р, такие как «INNOTERE Paste-CPC» («INNOTERE GmbH», Германия, РУ № РЗН 2020/12560), «Октафор» (ООО «БиоНова», Россия, РУ № РЗН 2018/7972) и др.

Трикальцийфосфат (ТКФ, β-ТКФ) $(\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2)$ – один из наиболее изученных и широко применяемых фосфатов кальция, имеет соотношение Са/Р, равное 1,5, и делится на α-фазу и β-фазу. Форма β-ТКФ является более предпочтительной для применения в ортопедии, так как она более стабильна и имеет меньшую скорость растворения по сравнению с α-ТКФ (Jeong et al., 2019). Микрогранулы ТКФ размером менее 1 мкм способствуют остеогенной дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток человека за счет повышения активности щелочной фосфатазы и усиления экспрессии остеогенных специфических генов *in vitro* (Chen et al., 2018). Трикальций фосфат успешно применяется для восстановления массивных дефектов при эндопротезировании тазобедренного сустава (Romagnoli et al., 2023).

Растворимость β-ТКФ близка к растворимости костной ткани, в результате чего β-ТКФ не растворяется в физиологических условиях, а резорбируется клетками, как правило, остеокластами. На скорость резорбции (а также, на количество новой кости) оказывает влияние пористость материала: более пористый (с удельной поверхностью 0,97 м²/г) β-ТКФ растворяется быстрее плотного (с удельной поверхностью 0,01 м²/г) (Putri et al., 2019). β-ТКФ резорбируется примерно через 13–20 недель после имплантации и полностью замещается реконструированной костью (Bohner, Miron, 2019).

Гидроксиапатит (ГА) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ – один из самых часто используемых материалов, поскольку обладает химическим подобием минеральному компоненту кости. Гидроксиапатит получают несколькими способами: сухим, мокрым и высокотемпературным (Mohd Pu'ad et al., 2020). Мокрые способы более легкие в исполнении на производстве и позволяют контролировать морфологию и средний размер порошка с помощью регулирования температуры реакции и скорости добавления кислоты (Yelten-Yilmaz, Yilmaz, 2018). Распространенным способом получения ГА является очистка и прокаливание костей животных: кости крупного рогатого скота (Abifarín et al., 2019), раковины устриц (авторы отмечают присутствие в получаемом материале

микроэлементов Mg и Sr) (Wu et al., 2017), кости верблюдов (Jaber et al., 2018), индейки (Esmaeilkhani et al., 2019), рыб (Granito et al., 2018), яичная скорлупа (Ronan, Kannan, 2017) и др. Гидроксиапатит демонстрирует отсутствие цитотоксичности и разрешен к применению вне зависимости от способа его получения. В России применяется «Tutobone» (Tutogen Medical GmbH, Industriestraße, Германия, РУ № РЗН 2016/4637) на основе ГА, полученного из бычьих костей, а также материал для замещения дефектов и восстановления костной ткани «n-IBS» (Cerâmicos para Aplicações Médicas, S.A., Португалия, РУ № РЗН 2023/20026), представляющий собой пасту из синтетического наногидроксиапатита.

Гидроксиапатит стимулирует факторы роста, активирует щелочную фосфатазу в мезенхимальных стволовых клетках (Turnbull et al., 2017), может использоваться как система доставки лекарственных средств. Исследователи рассматривают микросферы гидроксиапатитов как агенты-носители антибактериальных средств и белков факторов роста (Munir et al., 2022).

При применении в костнозамещающих материалах соединений кальция и фосфора, соотношение Ca/P является определяющим, поскольку влияет на способность материала к разложению в биологической среде и напрямую связано с костеобразующей способностью заменителей. Уменьшение стехиометрического соотношения повышает растворимость керамики, что увеличивает высвобождение кальция и фосфата из композита и стимулирует образование кости (Bal et al., 2019). Увеличение значения отношения Ca/P приводит к уменьшению размера зерен, что сопровождается уменьшением пористости и размера пор (Choi et al., 2020). Гидроксиапатит обладает высоким соотношением Ca/P = 1,67, что приводит к низкой скорости деградации, препятствуя процессу ремоделирования кости и делая ее механически уязвимой (Gillman, Jayasuriya, 2021).

Все соединения кальция оказывают положительное влияние на образование кости за счет растворения и высвобождения ионов Ca^{2+} (Shi et al., 2021). Они проявляют высокое сродство к белкам, благодаря наличию поверхности с высокой поверхностной энергией, а также присутствию ионов Ca^{2+} для связывания с отрицательно заряженными белками, в первую очередь, с костным морфогенетическим белком 2. Что касается PO_4^{3-} , то считается, что он играет критическую роль в физиологической минерализации

костного матрикса (Chai et al., 2012). Резорбция соединений кальция происходит под действием растворения его в физиологических жидкостях организма. Во время резорбции кости остеокласты высвобождают Ca^{2+} и PO_4^{3-} из костного матрикса, что оказывает существенное влияние на пролиферацию и дифференцировку остеобластов, а также на последующий процесс формирования кости.

С развитием технологий в качестве костных заместителей стали рассматривать биорезорбируемые полимеры. Хотя процент зарегистрированных медицинских изделий составляет всего лишь 3% (и это в основном, полилактиды, его сополимеры, коллаген), полимерные материалы являются весьма перспективными для создания костных заменителей по причине легкости придания изделиям желаемой формы и структуры. Например, такие показатели, как гидрофобность и степень кристалличности могут определять клеточный фенотип, а изменения в поверхностной энергии будут влиять на уровень пролиферации (Sabir et al., 2009). Полимеры легко стерилизуются, не претерпевая химических изменений в объеме материала.

Синтетическим биополимерам можно придать заданные механические свойства и, как следствие, скорость разложения, а самое главное свойство – повторяемость параметров от партии к партии. Зная «отрицательные» свойства высокомолекулярных соединений, можно их нивелировать (Feng et al., 2020).

Среди биоразлагаемых синтетических полимеров для данного применения зарегистрированы полигликолевая кислота (ПЛА), полимолочная кислота (ПГА) и их сополимеры (ПЛГА).

Материалы для замещения кости на основе ПЛА, ПГА и их сополимеров показывают хорошие результаты. Гранулы высокопористого полилактида демонстрируют более активный остеогенез и отсутствие воспалительных реакций по сравнению с гранулированным депротенинизированным костным материалом «Bio-Oss» («Geistlich Pharma AG», Швейцария, РУ № ФСЗ 2012/13184) (Vasilyev et al., 2020). Причина, по которой ПЛГА так часто используют в качестве сырья для медицинских изделий, – его низкая токсичность в процессе разложения (Palazzo et al., 2021) и гибкость в изменении времени деградации, механических и других свойств материала, регулируемая с помощью вариации соотношений полилактида и гликолида, молекулярных

масс. Полигликолид более гидрофильный, чем полилактид (благодаря отсутствию боковых метильных групп), что делает ПЛГА с более высокой долей содержания полигликолида более гидрофильным и, следовательно, быстрее деградирующим *in vivo* (Martins et al., 2018). ПЛГА изучается в форме двух- и трехмерных каркасов, полученных различными способами: испарение растворителя, электроформование, 3D печать и др. Благодаря этим методам, материалам на основе ПЛГА можно придавать любые механические свойства и формы выпуска, сохраняя при этом остеоиндуктивные и биорезорбционные свойства. На российском рынке присутствуют изделия из сополимеров молочной и гликолевой кислот как для травматологии – имплантаты хирургические производства «SBM» S.A.S. в форме гранул и рассасывающихся винтов (Франция, РУ № ФСЗ 2011/11410), так и для стоматологии – «FISIOGRAFT» в форме геля, гранул и порошка («GHIMAS» S.p.A, Италия, РУ № РЗН 2017/6536). Полимер позволяет создавать композитные материалы с минеральными компонентами, другими полимерами и различными функциональными добавками (Zhao et al., 2021). В сочетании с этими добавками каркасы из ПЛГА эффективно способствуют регенерации кости.

Таким образом, продолжаются и появляются в литературе новые исследования по модифицированию зарегистрированных материалов, ведутся работы с «новыми» полимерами: поли(пидиоксанон), поли(ε-капролактон), микробинально получаемые полигидроксибутираты.

Тем не менее клиническая практика заполнения дефектов костной ткани материалами на основе синтетических полимеров все еще является редкостью, что связано с небольшим числом зарегистрированных медицинских изделий. Большинство производителей и хирургов предпочитают работать с уже хорошо изученными соединениями кальция и ксеноматериалами, пусть и не до конца отвечающими всем требованиям, предъявляемым к костнозамещающему материалу.

Природные полимеры обладают многочисленными преимуществами, такими как биоактивность, содержание определенных аминокислотных последовательностей, которые облегчают клеточную адгезию и дифференцировку клеток, запускают деградацию и естественное ремоделирование. Однако они имеют и немало ограничений: иммуногенный ответ, сильно неоднородный

состав, микробное загрязнение, слабая механическая прочность и неконтролируемая деградация (Gunatillake, Adhikari, 2003). Практически все полимеры природного происхождения сложны в получении и обработке. Натуральные биоразлагаемые полимерные материалы получают из белков (коллаген, желатин и альбумин) и полисахаридов (целлюлоза, гиалуронат, хитозан и альгинат) (Kashirina et al., 2019).

Коллаген является основным компонентом тканей животных, таких как кости, хрящи, сухожилия, кожа и кровеносные сосуды. Его полипептидная цепь содержит в основном глицин, пролин, гидроксипролин и лизин. Степень ее гибкости определяется количеством глицина. Хотя известно около двадцати девяти типов коллагена, наиболее распространенным является тип I (Turnbull et al., 2017).

Коллаген получают из животного сырья путем очистки солями и низкомолекулярными растворителями или при помощи протеолитической обработки (Фатхудинова и др., 2018). Однако на рынке существует одобренный для клинического применения синтетический пептид P15, который представляет собой пептид, основанный на последовательности коллагена и действующий как заменитель коллагена I. Материал на основе P15 и синтетического гидроксиапатита «i-Factor» («Cerapecics Inc.», США РУ № РЗН 2013/105) успешно применяется в медицине (Arnold et al., 2023).

Коллагеновые фибриллы служат шаблоном для минерализации и отложения остеобластов. Однако они обладают недостаточной биологической активностью для стимулирования способности клеток к формированию кости и низкой механической прочностью для поддержания регенерации кости (Filippi et al., 2020). Коллаген обладает потенциальной иммуногенностью, однако имеет основной недостаток в виде быстрой деградации *in vivo* под воздействием фермента коллагеназы, который устраняют с помощью сшивки коллагенов различными методами (Meyer, 2019).

Еще одна форма, в которой применяется коллаген для регенерации кости, – деминерализованный костный матрикс (ДКМ), представляющий собой ксеноматериал, подвергнутый кислотной экстракции и очищенный от минерального компонента. В среднем, ДМК содержит в себе около 93% коллагена и 5% различных факторов роста (Zhang et al., 2019). Деминерализованный костный матрикс в основном используется как

остеоиндуктивное вещество, так как деминерализованный состав не может поддерживать достаточную механическую прочность, поэтому ДКМ чаще используют в сочетании с минеральными микроэлементами (Chen et al., 2021). Остеокондуктивные свойства сохраняются за счет трехмерного каркаса, поскольку сохраняется волокнистая коллагеновая структура исходных тканей. Также ДМК может вызывать негативный иммунный ответ, так как является ксеногенным материалом.

Сравнительно недавно зарегистрировано биоактивное стекло – материал, состоящий из диоксида кремния и содержащий микроэлементы: минералы и оксиды минералов в разных процентных содержаниях (в основном, Na_2O , CaO и P_2O_5). Оптимальным содержанием силиката считается 45–52% от общей массы – тогда биостекло связывается как с мягкими, так и твердыми тканями организма в короткие сроки. Увеличение доли SiO_2 до 55–60% замедляет связывание и препятствует соединению с мягкими тканями (Fernandes et al., 2018). Растворяясь в процессе резорбции, ионы кальция и фосфора стимулируют остеоиндукцию и прикрепление материала к кости (Granel et al., 2019). Помимо стимуляции костеобразования, биоактивные стекла обладают антимикробными свойствами, зависящими от повышения pH вблизи биостекла (Lobb et al., 2019). Биоактивное стекло получают золь-гель методом, что позволяет контролировать его пористость и размер частиц. Как и в случае с соединениями кальция, малый размер частиц ускоряет резорбцию. Однако слишком быстрая скорость резорбции резко повышает pH, что негативно сказывается на остеоиндуктивных свойствах. Ввиду своей аморфной структуры, биостекла не обладают прочностью (Schmitz et al., 2020), поэтому их применение возможно исключительно там, где не требуется механическая прочность: в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии российскими врачами применяются такие изделия, как «Биосит» (ООО "ПК "ЭЛКОР", Россия, РУ № ФСР 2011/11634) и Биокерамика силикокальцийфосфатная для замещения костных дефектов "БКС" (ОАО «ЦНИИАГ», Россия, РУ № ФСР 2012/13494). Разработки, направленные на совершенствование материала, продолжаются.

Поскольку критерии, применяемые к параметрам качества и безопасности костных материалов, находятся в тесной взаимосвязи друг с

другом, что существенно усложняет подбор «идеального состава», ученые работают в области композиционного материаловедения, в частности, хорошей совместимости фаз (добиваясь отсутствия неэкструдированности пасты, экстравазации в месте инъекции, снижения вязкости и механической прочности (Xu et al., 2017)) при сохранении пористой структуры.

Чаще всего для регенерации костной ткани прибегают к работе с комбинациями пористых коллагеновых (типа I) каркасов с фосфатами кальция и/или гидроксиапатитами (Терещенко и др., 2016). Соединения кальция, как известно, улучшают остеоиндуктивные свойства, (Tebyanian et al., 2018), а добавление ГА или фосфатов увеличивает механическую прочность материала (при этом механизм разрушения композитов меняется от пластичного до хрупкого (Esmaeili et al., 2020)) и шероховатость поверхности, тем самым улучшая адгезию клеток и способствуя клеточной пролиферации. Минерализация коллагена возникает из-за взаимодействий между карбоксильной группой и катионом Ca^{2+} , что подтверждается FTIR-спектроскопией (Siswanto et al., 2020). На примере исследования физико-химических свойств коммерчески доступных продуктов, состоящих из гидроксиапатита и коллагена, «InterOss Collagen» («SigmaGraft» Inc., США, РУ № РЗН 2018/7206) и «OsteoConductive Substitute-Bovine» («OCS-B») Collagen («Keystone Dental Group», США, не зарегистрировано в РФ), показано, что увеличение доли ГА приводит к увеличению площади активной поверхности и пористости, что ускоряет резорбцию (Jain et al., 2022).

Интересны сравнительные исследования составов коллаген/ β -ТКФ, β -ТКФ и аутологичной кости, проведенные при спондилодезе *in vivo* (кролики), которые показали, что степень слияния, доля и скорость образования новой кости выше в группе коллаген/ β -ТКФ, чем в группе β -ТКФ, и сравнимы с результатами в случае применения аутогенной кости (Lu et al., 2019).

В исследовании (Zhou et al., 2017) каркасы из смеси ПЛА/коллаген/гидроксиапатит, полученные электроформованием, показали наилучшую клеточную адгезию, пролиферацию, дифференцировку, минерализацию и экспрессию генов остеогенных маркеров по сравнению с каркасами из ПЛА/коллаген, ПЛА/гидроксиапатит и коллаген/гидроксиапатит. В процессе изучения деградации матриц ПЛА/ПГА/ГА обнаруже-

но, что водопоглощение, скорость деградации композита и нарастание новой кости увеличивались с увеличением содержания ПГА (Shuai et al., 2020).

В ходе анализа частиц из смеси сополимера 70:30 D,L-лактида/β-ТКФ и 100%-ного L – лактида/β-ТКФ выяснено, что на размер гранул наибольшее влияние оказывает концентрация полимера и температура процесса получения. Оценка цитотоксичности, проведенная на клеточной линии L929, доказала, что все поверхностно-активные вещества и органические растворители удаляются из материала и не наносят вреда биологическим системам (Kowalczyk et al., 2023).

Композиции из комбинирования ТКФ и ГА обеспечивают более быструю скорость восстановления дефекта, чем при использовании одного компонента – ГА, улучшая при этом механические свойства (Saulacic et al., 2021). Оба каркаса продемонстрировали превосходную биосовместимость и остеокондуктивность *in vitro*, однако данные *in vivo* (микро-КТ) показали, что эффективность ТКФ была выше через шесть месяцев после имплантации (Kang et al., 2020).

На российском рынке применяются материалы на основе смесей гидроксиапатитов и трикальцийфосфатов в разных соотношениях. Так, «ReproBone» («Ceramisys Limited», Великобритания, РУ № ФСЗ 2011/10042), представляющий собой смесь 60% гидроксиапатита и 40% β-трикальций фосфата, был успешно применен при лечении солитарных костных кист у детей (Бусаров, Золотов, 2020) и хорошо показал себя при одноэтапном лечении пациентов с хроническим остеомиелитом, продемонстрировав меньший процент рецидива по сравнению с материалом на основе сульфата кальция с торамбицином «Osteoset T» («Wright Medical Technology Ink.», США, РУ № РЗН 2018/7556) (Афанасьев и др., 2021).

Улучшение эксплуатационных свойств костных материалов достигается введением функциональных добавок, таких как факторы роста (Boyete et al., 2023) и антибиотиков. Факторами роста пропитывают микрогранулы готовых материалов-носителей (Bal et al., 2021). На российском рынке уже существуют «Нуклеостим-VEGF» (ООО "Гистографт", Россия, РУ № РЗН 2019/8310), содержащий VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и «ГАМАЛАНТ-паста-ФОРТЕ» (ФГБУ "ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи",

Россия, РУ № ФСР 2010/09157), в состав которого входит ВМР-2 (рекомбинантный белок человека). Однако применение факторов роста имеет недостатки: они плохо выдерживают изменения температуры и pH (Safari et al., 2021); для достижения терапевтических уровней эффективности необходимо введение в больших дозах, что существенно удорожает процедуру операции, а также может нести серьезные побочные эффекты, такие как эктопическое образование кости и аномальная стимуляция резорбции кости (Kowalczewski, Saul, 2018).

Добавление антибиотиков для лечения остеомиелита, инфицированных переломов и борьбы с перипротезной инфекцией в костный материал производится во время или после формирования гранул или смешивается с ними непосредственно перед введением. Из костного заменителя антибиотик должен высвобождаться постепенно, чтобы обеспечивать пролонгированное действие в течении лечения и не оказывать цитотоксическое воздействие на процесс регенерации кости (Shiels et al., 2017), в тоже время предотвращая выработку устойчивости к данному антибиотику у бактерий (Butini et al., 2018). В клинической практике применяются такие антибиотики, как гентамицин и ванкомицин, с композициями из сульфата кальция и гидроксиапатита – «Коллапан» (ООО "Интермедапатит", Россия, РУ № ФСР 2011/10304) (Дробышев и др., 2021), гидроксиапатита и коллагена – «ГАПКОЛ» (ООО "Научно-производственная компания "ПОЛИСТОМ", Россия, РУ № ФСР 2011/11987) и в составе аллоимплантов – «Депротекс» (ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна», РУ № ФСР 2009/05555).

Как можно видеть на рис. 3, процентное соотношение медицинских изделий для восполнения костных дефектов, содержащих функциональные добавки, на территории РФ крайне незначительно. В основном это алло- и ксеногенные материалы, которые содержат нативные факторы роста (как деминерализованные матриксы, так и измельченные кости), но концентрация их не может быть установлена, и, следовательно, варьируется от партии к партии, а обязательный процесс стерилизации лишает их остеоиндуктивных свойств. Поэтому вопросы импрегнирования факторов роста и антибиотиков в костные заместители продолжают изучаться.

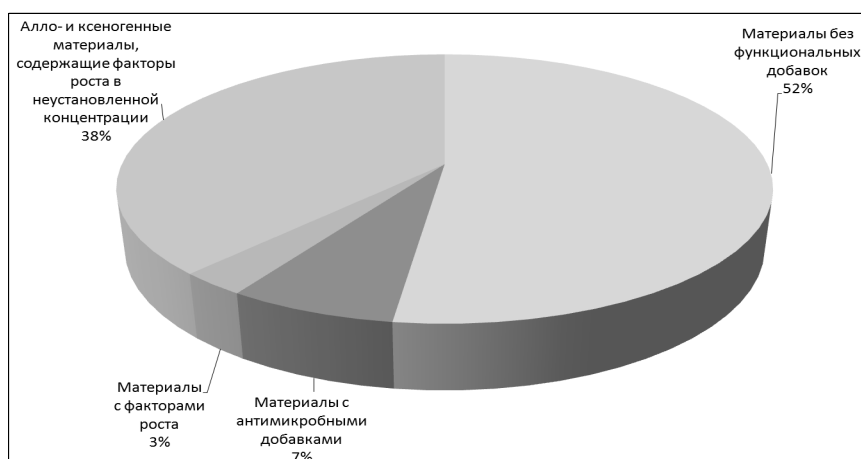


Рис. 3. Процентное соотношение зарегистрированных на территории РФ медицинских изделий, содержащих функциональные добавки

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние пять лет были опубликованы обширные зарубежные обзоры, суммирующие научные исследования по составу регенерирующих костных заместителей; технологиям получения, пористости материалов, остеоиндуктивным свойствам, и описывающие опыт клинического применения.

Несмотря на большое количество работ, разработка костного матрикса, обеспечивающего наилучшие механические и регенерирующие свойства всё еще является предметом поиска: сульфаты и фосфаты кальция обладают быстрой биорезорбцией, не обеспечивая при этом необходимой механической прочности во время восстановления кости; изделия, имеющие животное происхождение, несмотря на то, что являются признанными и успешно используемыми материалами для костной регенерации, могут нести сложности ввиду своей ксеногенной природы.

Все важные параметры костных материалов взаимосвязаны, вследствие чего подбор оптимальных характеристик является затруднительным. Добавление к костным материалам функциональных компонентов предполагает дополнительную трудоемкую модификацию физико-механических свойств.

Поиски компонентов и композиций, обеспечивающих все необходимые для костного заместителя свойства, являются актуальными как с практической точки зрения, так и исследовательской. Полимерные материалы изучаются давно, однако имеют скромное коммерческое применение в качестве резорбируемых костных заменителей на территории РФ, поэтому особый интерес представляет изучение синтетических полимеров в качестве материалов, обеспечивающих регенерацию костной ткани, благодаря огромным возможностям в простоте реализации разнообразных модификаций для придания им необходимых свойств.

ЛИТЕРАТУРА

- (АТОР) Ассоциация травматологов-ортопедов России Клинические рекомендации. Хронический неспецифический остеомиелит конечностей (длинных костей): особенности клиники, диагностики и лечения. 2021.
- Азарова О.А., Азарова Е.А., Харитонов Д.Ю., Подопригра А.В., и Шевченко Л.В. Современные аспекты применения остеопластических материалов в хирургической стоматологии. Актуальные проблемы медицины. 2019; 42(2): 215–223.
- Афанасьев А.В., Божкова С.А., Артюх В.А., Лабутин Д.В., Ливенцов В.Н., Кочиш А.А. Применение синтетических заменителей костной ткани при одноэтапном лечении пациентов с хроническим остеомиелитом. Гений ортопедии. 2021; 27(2): 232–236.
- Бусаров С.В., Золотов А.С. Хирургическое лечение солитарных костных кист у детей методом пристеночной резекции с пластикой дефекта остеозамещающими материалами. Тихоокеанский медицинский журнал. 2020; 1(79): 49–51.
- Валиев А.К., Курильчик А.А., Мачак Г.Н., Мусаев Э.Р., Рогожин Д.В., Сушенцов Е.А., Тарарыкова А.А., Тепляков В.В., Федорова А.В., Федосенко Д.И. Практические рекомендации по лечению первичных злокачественных опухолей костей. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2022; 12: 307–329.
- Дробышев А.Ю., Редько Н.А., Свиридов Е.Г., Деев Р.В. Особенности регенерации костной ткани альвеолярного гребня челюстей при применении материала на основе гидроксиапатита. Травматология и ортопедия России. 2021; 27(1): 9–18.
- Терещенко В.П., Ларионов П.М., Кирилова И.А., Садовой М.А., Мамонова Е.В. Материалы и методы тканевой инженерии костной ткани. Хирургия позвоночника. 2016; 13(1): 72–81.

- Фатхудинова Н.Л., Васильев А.В., Осидак Е.О., Старикова Н.В., Домогатский С.П., Гольдштейн Д.В., Кулаков А.А. Перспективы использования коллагенового гидрогеля в качестве основы для отверждаемых и активированных костно-пластических материалов. *Стоматология*. 2018; 97(6): 78–83.
- Abbasi N., Hamlet S., Love R.M., Nguyen N.T. Porous Scaffolds for Bone Regeneration. *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*. 2020; 5: 1–9.
- Abifarín J.K., Obada D.O., Dauda E.T., Dodoo-Arhin D. Experimental data on the characterization of hydroxyapatite synthesized from biowastes. *Data Brief*. 2019; 26: 104485.
- Abosala A. and Ali M. The Use of Calcium Sulphate beads in Periprosthetic Joint Infection, a systematic review. *J. Bone Jt Infect*. 2020; 5(1): 43–49.
- Arnold P.M., Vaccaro A.R., Sasso R.C., Goulet B., Fehlings M.G., Heary R.F., Janssen M.E., Kopjar B. Six-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial of i-FACTOR Peptide-Enhanced Bone Graft Versus Local Autograft in Single-Level Anterior Cervical Discectomy and Fusion. *Neurosurgery*. 2023; 92(4): 725–733.
- Bal Z., Kaito T., Korkusuz F., Yoshikawa H. Bone regeneration with hydroxyapatite-based biomaterials. *Emergent Materials*. 2019; 3(6).
- Bal Z., Korkusuz F., Ishiguro H., Okada R., Kushioka J., Chijimatsu R., Kodama J., Tateiwa D., Ukon Y., Nakagawa S., Dede E.Ç., Gizer M., Korkusuz P., Yoshikawa H., Kaito T. A novel nano-hydroxyapatite/synthetic polymer/bone morphogenetic protein-2 composite for efficient bone regeneration. *Spine J*. 2021; 21(5): 865–873.
- Bohner M., Miron R.J. A proposed mechanism for material-induced heterotopic ossification. *Materials Today*. 2019; 22: 132–141.
- Boyettey M.J., Torgbo S. and Sukyai P. Bio-scaffold for bone tissue engineering with focus on bacterial cellulose, biological materials for hydroxyapatite synthesis and growth factors. *European Polymer Journal*. 2023; 112168.
- Bracey D.N., Cignetti N.E., Jinnah A.H., Stone A.V., Gyr B.M., Whitlock P.W., Scott A/T. Bone xenotransplantation: A review of the history, orthopedic clinical literature, and a single-center case series. *Xenotransplantation*. 2020; 27(5): e12600.
- Bucchi C., Fabbro M.D., Arias A., Fuentes R., Mendes J.M., Ordonneau M., Orti V., Manzaneres-Céspedes M.C. Multicenter study of patients' preferences and concerns regarding the origin of bone grafts utilized in dentistry. *Patient Prefer Adherence*. 2019; 13: 179–185.
- Burg K.J., Porter S., Kellam J.F. Biomaterial developments for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2000; 21(23): 2347–2359.
- Butini M.E., Cabric S., Trampuz A., Di Luca M. In vitro anti-biofilm activity of a biphasic gentamicin-loaded calcium sulfate/hydroxyapatite bone graft substitute. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018; 161: 252–260.
- Canillas M., Pena P., de Aza A. H., and Rodríguez M. A. Calcium phosphates for biomedical applications. *Boletín de La Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*. 2017; 56(3): 91–112.
- Chai Y.C., Carlier A., Bolander J., Roberts S.J., Geris L., Schrooten J., van Oosterwyck H., Luyten F.P. Current views on calcium phosphate osteogenicity and the translation into effective bone regeneration strategies. *Acta Biomater*. 2012; 8(11): 3876–3887.
- Chen I.C., Su C.Y., Lai C.C., Tsou Y.S., Zheng Y., Fang H.W. Preparation and Characterization of Moldable Demineralized Bone Matrix/Calcium Sulfate Composite Bone Graft Materials. *J. Funct. Biomater*. 2021; 12(4): 56.
- Chen X., Fan H., Deng X., Wu L., Yi T., Gu L., Zhou C., Fan Y., Zhang X. Scaffold Structural Microenvironmental Cues to Guide Tissue Regeneration in Bone Tissue Applications. *Nanomaterials (Basel)*. 2018; 8(11): 960.
- Choi G., Choi A., Evans L., Akyol S. and Ben-Nissan B. A Review: Recent Advances in Sol-Gel Derived Hydroxyapatite Nanocoatings for Clinical Applications. *Journal of the American Ceramic Society*. 2020; 103(4).
- de Grado Gabriel Fernandez, Laetitia Keller, Ysia Idoux-Gillet, Quentin Wagner, Anne-Marie Musset, Nadia Benkirane-Jessel, Fabien Bornert, Damien Offner. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *J. Tissue Eng*. 2018; 4(9): 2041731418776819.
- Dong S., Zhang Y.N., Wan J., Cui R., Yu X., Zhao G., Lin K. A novel multifunctional carbon aerogel-coated platform for osteosarcoma therapy and enhanced bone regeneration. *J Mater Chem B*. 2020; 8(3): 368–379.
- Esmacili S., Aghdam A.H., Motifard M., Saber-Samandari S., Montazeran A.H., Bigonah M., Sheikhabaei E., Khandan A. A porous polymeric-hydroxyapatite scaffold used for femur fractures treatment: fabrication, analysis, and simulation. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2020; 30 (1): 123–131.
- Esmailkhanian A., Sharifianjazi F., Abouchenari A., Rouhani A., Parvin N., Irani M. Synthesis and Characterization of Natural Nano-hydroxyapatite Derived from Turkey Femur-Bone Waste. *Appl Biochem Biotechnol*. 2019; 189 (3): 919–932.
- Fernandes H.R., Gaddam A., Rebelo A., Brazete D., Stan G.E., Ferreira J.M.F. Bioactive Glasses and Glass-Ceramics for Healthcare Applications in Bone Regeneration and Tissue Engineering. *Materials (Basel)*. 2018; 11(12): 2530.
- Filippi M., Born G., Chaaban M., Scherberich A. Natural Polymeric Scaffolds in Bone Regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020; 8: 474.
- Frost H.M. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *Angle Orthod*. 1994; 64(3): 175–188.
- Gillman C.E., Jayasuriya A.C. FDA-approved bone grafts and bone graft substitute devices in bone regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021; 130: 112466.
- Granel H., Bossard C., Nucke L., Wauquier F., Rochefort G.Y., Guicheux J., Jallot E., Lao J., Wittrant Y. Optimized Bioactive Glass: the Quest for the Bony Graft. *Adv Healthc Mater*. 2019; 8(11): e1801542.
- Granito R.N., Renno A.C.M., Yamamura H., de Almeida M.C., Ruiz P.L.M., Ribeiro D.A. Hydroxyapatite from Fish for Bone Tissue Engineering: A Promising Approach. *Int J Mol Cell Med*. 2018; 7(2): 80–90.

- Gu J., Zhang Q., Geng M., Wang W., Yang J., Khan A.U.R., Du H., Zhou Sha, Zhou X., He C. Construction of nanofibrous scaffolds with interconnected perfusable microchannel networks for engineering of vascularized bone tissue. *Bioact Mater.* 2021; 6(10): 3254–3268.
- Gunatillake P.A. and Adhikari R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. *Eur Cell Mater.* 2003; 5: 1–16.
- Hughes E.A.B., Tan Y., Jamshidi P., Grover L. Inorganic cements for biomedical application: Calcium phosphate, calcium sulphate and calcium silicate. *Advances in Applied Ceramics.* 2014; 114(2): 65–76.
- Iviglia G., Kargozar S., Baino F. Biomaterials, Current Strategies, and Novel Nano-Technological Approaches for Periodontal Regeneration. *J. Funct. Biomater.* 2019; 10 (1): 3.
- Jaber H.L., Hammood A.S. and Parvin N. Synthesis and characterization of hydroxyapatite powder from natural Camelus bone. *Journal of the Australian Ceramic Society.* 2018; 54(1): 1–10.
- Jain G., Blaauw D. and Chang S. A Comparative Study of Two Bone Graft Substitutes–InterOss® Collagen and OCS-B Collagen®. *Journal of Functional Biomaterials.* 2022; 13(1): 28.
- Jenkins T.L. and Little D. Synthetic scaffolds for musculoskeletal tissue engineering: cellular responses to fiber parameters. *NPJ Regen Med.* 2019; 4: 15.
- Jeong J., Kim J.H., Shim J.H., Hwang N.S., Heo C.Y. Bioactive calcium phosphate materials and applications in bone regeneration. *Biomater Res.* 2019; 23: 4.
- Kallala R., Harris W.E., Ibrahim M., Dipane M., McPherson E. Use of Stimulan absorbable calcium sulphate beads in revision lower limb arthroplasty: Safety profile and complication rates. *Bone Joint Res.* 2018; 7(10): 570–579.
- Kang H.J., Makkar P., Padalhin A.R., Lee G.H., Im S.B., Lee B.T. Comparative study on biodegradation and biocompatibility of multichannel calcium phosphate based bone substitutes. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020; 110: 110694.
- Kashirina A., Yao Y., Liu Y., Leng J. Biopolymers as bone substitutes: a review. *Biomater Sci.* 2019; 7(10): 3961–3983.
- Koons G.L., Diba Mani, Mikos A.G. Materials design for bone-tissue engineering. *Nature Reviews Materials.* 2020; 5: 584–603.
- Kowalczewski C.J. and Saul J.M. Biomaterials for the Delivery of Growth Factors and Other Therapeutic Agents in Tissue Engineering Approaches to Bone Regeneration. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 513.
- Kowalczyk P., Wojasiński M., Jaroszewicz J., Kopeć K., Ciach T. Controlled formation of highly porous polylactic acid-calcium phosphate granules with defined structure. *Biomater Adv.* 2023; 144: 213195.
- Li L., Lu H., Zhao Y., Luo J., Yang L., Liu W., He Q. Functionalized cell-free scaffolds for bone defect repair inspired by self-healing of bone fractures: A review and new perspectives. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2019; 98: 1241–1251.
- Lobb D.C., De George B.R. jr, Chhabra A.B. Bone Graft Substitutes: Current Concepts and Future Expectations. *J. Hand Surg. Am.* 2019; 44(6): 497–505.e2.
- Lodoso-Torrecilla I., Gunnewiek R.K., Grosfeld E.C., de Vries R.B.M., Habibović P., Jansen J.A., van den Beucken J.J.J.P. Bioinorganic supplementation of calcium phosphate-based bone substitutes to improve in vivo performance: a systematic review and meta-analysis of animal studies. *Biomaterials Sci.* 2020; 8(17): 4792–4809.
- Lotsari A., Rajasekharan A.K., Halvarsson M., Andersson M. Transformation of amorphous calcium phosphate to bone-like apatite. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 4170.
- Lu Y., Li M., Long Z., Yang D., Guo S., Li J., Liu D., Gao P., Chen G., Lu X., Lu J., Wang Z. Collagen/ β -TCP composite as a bone-graft substitute for posterior spinal fusion in rabbit model: a comparison study. *Biomed Mater.* 2019; 14(4): 045009.
- Martins C., Sousa F., Araújo F., Sarmiento B. Functionalizing PLGA and PLGA Derivatives for Drug Delivery and Tissue Regeneration Applications. *Adv Healthc Mater.* 2018; 7(1): 1701035.
- Michael Meyer. Processing of collagen based biomaterials and the resulting materials properties. *Biomed. Eng. Online.* 2019; 18(1): 24.
- Mohd Pu'ad N.A.S., Abdul Haq R.H., Mohd Noh H., Abdullah H.Z., Idris M.I., Lee T.C. Synthesis method of hydroxyapatite: A review. *Materials Today: Proceedings.*
- Munir M.U., Salman S., Ihsan A., Elsaman T. Synthesis, Characterization, Functionalization and Bio-Applications of Hydroxyapatite Nanomaterials: An Overview. *International Journal of Nanomedicine.* 2022; 17: 1903–1925.
- Ogueri K.S., Jafari T., Ivirico J.L.E., Laurencin G.T. Polymeric biomaterials for scaffold-based bone regenerative engineering. *Regen Eng Transl Med.* 2019; 5(2): 128–154.
- Owen R., Reilly G.C. In vitro Models of Bone Remodelling and Associated Disorders. *Front Bioeng Biotechnol.* 2018; 11(6): 134.
- Palazzo I., Lamparelli E.P., Ciardulli M.C., Scala P., Reverchon E., Forsyth N., Maffulli N., Santoro A., Porta G.D. Supercritical emulsion extraction fabricated PLA/PLGA micro/nano carriers for growth factor delivery: Release profiles and cytotoxicity. *Int. J. Pharm.* 2021; 592: 120108.
- Pina S., Ribeiro V.P., Marques C.F., F. Raquel Maia, Tiago H. Silva, Rui L. Reis, J. Miguel Oliveira. Scaffolding Strategies for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications. *Materials (Basel).* 2019; 12(11): 1824.
- Putri T.S., Hayashi K., Ishikawa K. Bone regeneration using β -tricalcium phosphate (β -TCP) block with interconnected pores made by setting reaction of β -TCP granules. *J Biomed Mater Res A.* 2019; 108(3): 625–632.
- Romagnoli M., Casali M., Zaffagnini M., Cucurnia I., Raggi F., Reale D., Grassi A., Zaffagnini S. Tricalcium Phosphate as a Bone Substitute to Treat Massive Acetabular Bone Defects in Hip Revision Surgery: A Systematic Review and Initial Clinical Experience with 11 Cases. *Journal of Clinical Medicine.* 2023; 12(5): 1820.
- Ronan K. and Kannan M.B. Novel Sustainable Route for Synthesis of Hydroxyapatite Biomaterial from Biowastes. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2017; 5: 2237–2245.
- Rustom L.E., Poellmann M.J., Johnson A.J.W. Mineralization in micropores of calcium phosphate scaffolds. *Acta Biomater.* 2019; 83: 435–455.

- Sabir I., Xu X., Li L. A review on biodegradable polymeric materials for bone tissue engineering applications. *Journal of Materials Science*. 2009; 44(21): 5713–5724.
- Safari B., Davaran S., Aghanejad A. Osteogenic potential of the growth factors and bioactive molecules in bone regeneration. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021; 175: 544–557.
- Saulacic N., Fujioka-Kobayashi M., Kimura Y., Bracher A.I., Zihlmann C., Lang N.P. The effect of synthetic bone graft substitutes on bone formation in rabbit calvarial defects. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2021; 32(1): 14.
- Savio D., Bagno A. When the Total Hip Replacement Fails: A Review on the Stress-Shielding Effect. *Processes*. 2022; 10 (3): 612.
- Schlickewei C.W., Yazar S., Rueger J.M. Eluting antibiotic bone graft substitutes for the treatment of osteomyelitis in long bones. A review: Evidence for their use? *Orthopedic Research and Reviews*. 2014; 6: 71–79.
- Schmitz S.I., Widholz B., Essers C., Becker M., Tulyaganov D.U., Moghaddam A., Gonzalo de Juan I., Westhauser F. Superior biocompatibility and comparable osteoinductive properties: Sodium-reduced fluoride-containing bioactive glass belonging to the CaO-MgO-SiO₂ system as a promising alternative to 45S5 bioactive glass. *Bioact Mater.* 2020; 5(1): 55–65.
- Shi H., Zhou Z., Li W., Fan Y., Li Z. and Wei J. Hydroxyapatite Based Materials for Bone Tissue Engineering: A Brief and Comprehensive Introduction. *Crystals*. 2021; 11(2): 149.
- Shiels S.M., Raut V.P., Patterson P.B., Barnes B.R., Wenke J.C. Antibiotic-loaded bone graft for reduction of surgical site infection in spinal fusion. *Spine J.* 2017; 17(12): 1917–1925.
- Shuai C., Yang W., Feng P., Peng S., Pan H. Accelerated degradation of HAP/PLLA bone scaffold by PGA blending facilitates bioactivity and osteoconductivity. *Bioact Mater.* 2020; 6(2): 490–502.
- Siswanto S., Hikmawati D., Kulsum U., Rudyardjo D., Apsari R. and Aminatun A. Biocompatibility and osteoconductivity of scaffold porous composite collagen–hydroxyapatite based coral for bone regeneration. *Open Chemistry*. 2020; 18(1): 584–590.
- Sivakumar B., An V.V.G., Dobbe A., Drynan D. Injection of a Bone Substitute in the Treatment of Unicameral Bone Cysts. *Advances in Orthopedics*. 2023; 2: 1–5.
- Tang Z., Li X., Tan Y., Fan H., Zhang X. The material and biological characteristics of osteoinductive calcium phosphate ceramics. *Regen Biomater.* 2018; 5(1): 43–59.
- Tebyanian H., Norahan M.H., Eyni H., Movahedin M., Mortazavi S.J., Karami A., Nourani M.R., Baheiraei N. Effects of collagen/β-tricalcium phosphate bone graft to regenerate bone in critically sized rabbit calvarial defects. *J. Appl. Biomater. Funct. Mater.* 2019; 17(1): 2280800018820490.
- Turnbull G., Clarke J., Picard F., Riches P., Jia L., Han F., Li B., Shu W. 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering. *Bioact Mater.* 2017; 3(3): 278–314.
- Vasilyev A.V., Kuznetsova V.S., Bukharova T.B., Grigoriev T.E., Zagoskin Yu.D., Galitsina E.V., Fatkhudinova N.L., Babichenko I.I., Chvalun S.N., Goldstein D.V. and Kulakov A.A. Osteoinductive potential of highly porous polylactide granules and Bio-Oss impregnated with low doses of BMP-2. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*. 2020; 421: 052035.
- Wu S.C., Hsu H.C., Hsu S.K., Tseng C.P., Ho W.F. Preparation and characterization of hydroxyapatite synthesized from oyster shell powders. *Advanced Powder Technology*. 2017; 28(4): 1154–1158.
- Xu H.H., Wang P., Wang L., Bao C., Chen Q., Weir M.D., Chow L.C., Zhao L., Zhou X., Reynolds M.A. Calcium phosphate cements for bone engineering and their biological properties. *Bone Res.* 2017; 5: 17056.
- Yelten-Yilmaz A. and Yilmaz S. Wet chemical precipitation synthesis of hydroxyapatite (HA) powders. *Ceramics International*. 2018; 44(8): 9703–9710.
- Zhang H., Yang L., Yang X.G., Wang F., Feng J.T., Hua K.C., Li Q., Hu Y.C. Demineralized Bone Matrix Carriers and their Clinical Applications: An Overview. *Orthop Surg.* 2019; 11(5): 725–737.
- Zhao D., Zhu T., Li J., Cui L., Zhang Z., Zhuang X., Ding J. Poly(lactic-co-glycolic acid)-based composite bone-substitute materials. *Bioact Mater.* 2021; 6 (2): 346–360.
- Zhou G., Liu S., Ma Y., Xu W., Meng W., Lin X., Wang W., Wang S., Zhang J. Innovative biodegradable poly(L-lactide)/collagen/hydroxyapatite composite fibrous scaffolds promote osteoblastic proliferation and differentiation. *Int. J. Nanomedicine*. 2017; 12: 7577–7588.

BIORESORBABLE BONE MATERIALS USED IN THE RUSSIAN FEDERATION

A.A. Gubochkina, O.A. Legonkova

Bolshaya Serpukhovskaya, 27, 117997, Moscow, Russia

ABSTRACT. The article provides the analysis of the market state in the field of medical products in the form of gels, pastes, granules and powders being registered on the territory of the Russian Federation and used to fill bone defects. Despite on conducted researches in this area, most of the bone substitutes are represented by allo- and xenogenic materials: in total, they are 32% of the total number of all medical products registered in the Russian Federation in the form of gels, pastes, granules and powders. If we consider products produced by the Russian manufacturers, 43% of the total amount are allo- and xenogenic materials. Materials with functional additives (antibiotics and growth factors) are presented in a small amount, i.e. 10% of the total number of all medical devices registered in the Russian Federation. Attention is drawn to the fact that, despite on the long-term practice of clinical use of auto-, allo- and xeno-implants, none of them is the ideal material. Studies are underway on the doses of microelements,

rates of antibiotics in dependence on being chosen composition (scaffold) with natural and synthetic polymers that influence a lot on the effectivity of functional additives' release. Synthetic polymers that could be used as materials for tissue regeneration due to the great possibilities for their modifications with the aim of getting the necessary properties, are of special interest.

KEYWORDS: microelements, bone substitutes, bone implants, tricalcium phosphate, hydroxyapatite, polylactide, polyglycolide, collagen.

REFERENCES

- (ATOR) Asociaciija travmatologov-ortopedov Rossii Klinicheskie rekomendacii. Hronicheskij nespecificheskij osteomielit konechnostej (dlinnyh kostej): osobennosti kliniki, diagnostiki i lechenija. 2021.
- Azarova O.A., Azarova E.A., Kharitonov D.Yu., Podoprigora A.V., and Shevchenko L.V. Modern aspects of the use of osteoplastic materials in surgical dentistry. *Actual problems of medicine*. 2019; 42(2): 215–223.
- Afanasyev A.V., Bozhkova S.A., Artyukh V.A., Labutin D.V., Liventsov V.N., Kochish A.A. Synthetic bone replacement materials used for one-stage treatment of chronic osteomyelitis. *Genij Ortopedii*, 2021; 27(2): 232–236.
- Busarov S.V., Zolotov A.S. Surgical treatment of solitary bone cysts in children by parietal resection with plastic reconstruction with bone replacement materials. *Pacific Medical Journal*. 2020; 1(79): 49–51.
- Valiev A.K., Kurilchik A.A., Machak G.N., Musaev E.R., Rogozhin D.V., Sushentsov E.A., Tararykova A.A., Teplyakov V.V., Fedorova A.V., Fedoseenko D.I. Practical recommendations for the treatment of primary malignant bone tumors. *Malignant Tumors: Practical Guidelines RUSSCO #3s2*. 2022; 12: 307–329.
- Drobyshev A.Y., Redko N.A., Sviridov E.G., Deev R.V. Features of Bone Regeneration of the Jaws Alveolar Ridge Using Hydroxyapatite-Based Material. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021; 27: 9–18.
- Tereshchenko V.P., Larionov P.M., Kirilova I.A., Sadovoy M.A., Mamonova E.V. Materials and methods of bone tissue engineering. *Russian Journal of Spine Surgery (Khirurgiya Pozvonochnika)*. 2016; 13(1): 72–81]
- Fatkhudinova NL, Vasilyev AV, Osidak EO, Starikova NV, Domogatskiy SP, Goldshtein DV, Kulakov AA. The prospects of collagen as a basis for curable and activated osteoplastic materials. *Stomatologiya*. 2018; 97(6): 78–83.
- Abbasi N., Hamlet S., Love R.M., Nguyen N.T. Porous Scaffolds for Bone Regeneration. *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*. 2020; 5: 1–9.
- Abifarín J.K., Obada D.O., Dauda E.T., Dodoo-Arhin D. Experimental data on the characterization of hydroxyapatite synthesized from biowastes. *Data Brief*. 2019; 26: 104485.
- Abosala A. and Ali M. The Use of Calcium Sulphate beads in Periprosthetic Joint Infection, a systematic review. *J. Bone Jt Infect*. 2020; 5(1): 43–49.
- Arnold P.M., Vaccaro A.R., Sasso R.C., Goulet B., Fehlings M.G., Heary R.F., Janssen M.E., Kopjar B. Six-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial of i-FACTOR Peptide-Enhanced Bone Graft Versus Local Autograft in Single-Level Anterior Cervical Discectomy and Fusion. *Neurosurgery*. 2023; 92(4): 725–733.
- Bal Z., Kaito T., Korkusuz F., Yoshikawa H. Bone regeneration with hydroxyapatite-based biomaterials. *Emergent Materials*. 2019; 3(6).
- Bal Z., Korkusuz F., Ishiguro H., Okada R., Kushioka J., Chijimatsu R., Kodama J., Tateiwa D., Ukon Y., Nakagawa S., Dede E.Ç., Gizer M., Korkusuz P., Yoshikawa H., Kaito T. A novel nano-hydroxyapatite/synthetic polymer/bone morphogenetic protein-2 composite for efficient bone regeneration. *Spine J*. 2021; 21(5): 865–873.
- Bohner M., Miron R.J. A proposed mechanism for material-induced heterotopic ossification. *Materials Today*. 2019; 22: 132–141.
- Boyete M.J., Torgbo S. and Sukyai P. Bio-scaffold for bone tissue engineering with focus on bacterial cellulose, biological materials for hydroxyapatite synthesis and growth factors. *European Polymer Journal*. 2023; 112168.
- Bracey D.N., Cignetti N.E., Jinnah A.H., Stone A.V., Gyr B.M., Whitlock P.W., Scott A/T. Bone xenotransplantation: A review of the history, orthopedic clinical literature, and a single-center case series. *Xenotransplantation*. 2020; 27(5): e12600.
- Bucchi C., Fabbro M.D., Arias A., Fuentes R., Mendes J.M., Ordonneau M., Orti V., Manzanares-Céspedes M.C. Multicenter study of patients' preferences and concerns regarding the origin of bone grafts utilized in dentistry. *Patient Prefer Adherence*. 2019; 13: 179–185.
- Burg K.J., Porter S., Kellam J.F. Biomaterial developments for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2000; 21(23): 2347–2359.
- Butini M.E., Cabric S., Trampuz A., Di Luca M. In vitro anti-biofilm activity of a biphasic gentamicin-loaded calcium sulfate/hydroxyapatite bone graft substitute. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018; 161: 252–260.
- Canillas M., Pena P., de Aza A. H., and Rodríguez M. A. Calcium phosphates for biomedical applications. *Boletín de La Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*. 2017; 56(3): 91–112.
- Chai Y.C., Carlier A., Bolander J., Roberts S.J., Geris L., Schrooten J., van Oosterwyck H., Luyten F.P. Current views on calcium phosphate osteogenicity and the translation into effective bone regeneration strategies. *Acta Biomater*. 2012; 8(11): 3876–3887.
- Chen I.C., Su C.Y., Lai C.C., Tsou Y.S., Zheng Y., Fang H.W. Preparation and Characterization of Moldable Demineralized Bone Matrix/Calcium Sulfate Composite Bone Graft Materials. *J. Funct. Biomater*. 2021; 12(4): 56.
- Chen X., Fan H., Deng X., Wu L., Yi T., Gu L., Zhou C., Fan Y., Zhang X. Scaffold Structural Microenvironmental Cues to Guide Tissue Regeneration in Bone Tissue Applications. *Nanomaterials (Basel)*. 2018; 8(11): 960.
- Choi G., Choi A., Evans L., Akyol S. and Ben-Nissan B. A Review: Recent Advances in Sol-Gel Derived Hydroxyapatite Nanocoatings for Clinical Applications. *Journal of the American Ceramic Society*. 2020; 103(4).
- de Grado Gabriel Fernandez, Laetitia Keller, Ysia Idoux-Gillet, Quentin Wagner, Anne-Marie Musset, Nadia Benkirane-Jessel, Fabien Bornert, Damien Offner. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *J. Tissue Eng*. 2018; 4(9): 2041731418776819.

- Dong S., Zhang Y.N., Wan J., Cui R., Yu X., Zhao G., Lin K. A novel multifunctional carbon aerogel-coated platform for osteosarcoma therapy and enhanced bone regeneration. *J Mater Chem B*. 2020; 8(3): 368–379.
- Esmacili S., Aghdam A.H., Motifard M., Saber-Samandari S., Montazeran A.H., Bigonah M., Sheikhabaei E., Khandan A. A porous polymeric-hydroxyapatite scaffold used for femur fractures treatment: fabrication, analysis, and simulation. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2020; 30 (1): 123–131.
- Esmailkhanian A., Sharifianjazi F., Abouchenari A., Rouhani A., Parvin N., Irani M. Synthesis and Characterization of Natural Nano-hydroxyapatite Derived from Turkey Femur-Bone Waste. *Appl Biochem Biotechnol*. 2019; 189 (3): 919–932.
- Fernandes H.R., Gaddam A., Rebelo A., Brazete D., Stan G.E., Ferreira J.M.F. Bioactive Glasses and Glass-Ceramics for Healthcare Applications in Bone Regeneration and Tissue Engineering. *Materials (Basel)*. 2018; 11(12): 2530.
- Filippi M., Born G., Chaaban M., Scherberich A. Natural Polymeric Scaffolds in Bone Regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020; 8: 474.
- Frost H.M. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *Angle Orthod*. 1994; 64(3): 175–188.
- Gillman C.E., Jayasuriya A.C. FDA-approved bone grafts and bone graft substitute devices in bone regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021; 130: 112466.
- Granel H., Bossard C., Nucke L., Wauquier F., Rochefort G.Y., Guicheux J., Jallot E., Lao J., Wittrant Y. Optimized Bioactive Glass: the Quest for the Bony Graft. *Adv Healthc Mater*. 2019; 8(11): e1801542.
- Granito R.N., Renno A.C.M., Yamamura H., de Almeida M.C., Ruiz P.L.M., Ribeiro D.A. Hydroxyapatite from Fish for Bone Tissue Engineering: A Promising Approach. *Int J Mol Cell Med*. 2018; 7(2): 80–90.
- Gu J., Zhang Q., Geng M., Wang W., Yang J., Khan A.U.R., Du H., Zhou Sha, Zhou X., He C. Construction of nanofibrous scaffolds with interconnected perfusable microchannel networks for engineering of vascularized bone tissue. *Bioact Mater*. 2021; 6(10): 3254–3268.
- Gunatillake P.A. and Adhikari R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. *Eur Cell Mater*. 2003; 5: 1–16.
- Hughes E.A.B., Tan Y., Jamshidi P., Grover L. Inorganic cements for biomedical application: Calcium phosphate, calcium sulphate and calcium silicate. *Advances in Applied Ceramics*. 2014; 114(2): 65–76.
- Iviglia G., Kargozar S., Baino F. Biomaterials, Current Strategies, and Novel Nano-Technological Approaches for Periodontal Regeneration. *J. Funct. Biomater*. 2019; 10 (1): 3.
- Jaber H.L., Hammood A.S. and Parvin N. Synthesis and characterization of hydroxyapatite powder from natural Camelus bone. *Journal of the Australian Ceramic Society*. 2018; 54(1): 1–10.
- Jain G., Blaauw D. and Chang S. A Comparative Study of Two Bone Graft Substitutes—InterOss® Collagen and OCS-B Collagen®. *Journal of Functional Biomaterials*. 2022; 13(1): 28.
- Jenkins T.L. and Little D. Synthetic scaffolds for musculoskeletal tissue engineering: cellular responses to fiber parameters. *NPJ Regen Med*. 2019; 4: 15.
- Jeong J., Kim J.H., Shim J.H., Hwang N.S., Heo C.Y. Bioactive calcium phosphate materials and applications in bone regeneration. *Biomater Res*. 2019; 23: 4.
- Kallala R., Harris W.E., Ibrahim M., Dipane M., McPherson E. Use of Stimulan absorbable calcium sulphate beads in revision lower limb arthroplasty: Safety profile and complication rates. *Bone Joint Res*. 2018; 7(10): 570–579.
- Kang H.J., Makkar P., Padalhin A.R., Lee G.H., Im S.B., Lee B.T. Comparative study on biodegradation and biocompatibility of multichannel calcium phosphate based bone substitutes. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020; 110: 110694.
- Kashirina A., Yao Y., Liu Y., Leng J. Biopolymers as bone substitutes: a review. *Biomater Sci*. 2019; 7(10): 3961–3983.
- Koons G.L., Diba Mani, Mikos A.G. Materials design for bone-tissue engineering. *Nature Reviews Materials*. 2020; 5: 584–603.
- Kowalczewski C.J. and Saul J.M. Biomaterials for the Delivery of Growth Factors and Other Therapeutic Agents in Tissue Engineering Approaches to Bone Regeneration. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 513.
- Kowalczyk P., Wojasiński M., Jaroszewicz J., Kopeć K., Ciach T. Controlled formation of highly porous polylactic acid-calcium phosphate granules with defined structure. *Biomater Adv*. 2023; 144: 213195.
- Li L., Lu H., Zhao Y., Luo J., Yang L., Liu W., He Q. Functionalized cell-free scaffolds for bone defect repair inspired by self-healing of bone fractures: A review and new perspectives. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl*. 2019; 98: 1241–1251.
- Lobb D.C., De George B.R. jr, Chhabra A.B. Bone Graft Substitutes: Current Concepts and Future Expectations. *J. Hand Surg. Am*. 2019; 44(6): 497–505.e2.
- Lodoso-Torrecilla I., Gunnewiek R.K., Grosfeld E.C., de Vries R.B.M., Habibović P., Jansen J.A., van den Beucken J.J.J.P. Bioinorganic supplementation of calcium phosphate-based bone substitutes to improve in vivo performance: a systematic review and meta-analysis of animal studies. *Biomater Sci*. 2020; 8(17): 4792–4809.
- Lotsari A., Rajasekharan A.K., Halvarsson M., Andersson M. Transformation of amorphous calcium phosphate to bone-like apatite. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 4170.
- Lu Y., Li M., Long Z., Yang D., Guo S., Li J., Liu D., Gao P., Chen G., Lu X., Lu J., Wang Z. Collagen/ β -TCP composite as a bone-graft substitute for posterior spinal fusion in rabbit model: a comparison study. *Biomed Mater*. 2019; 14(4): 045009.
- Martins C., Sousa F., Araújo F., Sarmiento B. Functionalizing PLGA and PLGA Derivatives for Drug Delivery and Tissue Regeneration Applications. *Adv Healthc Mater*. 2018; 7(1): 1701035.
- Michael Meyer. Processing of collagen based biomaterials and the resulting materials properties. *Biomed. Eng. Online*. 2019; 18(1): 24.
- Mohd Pu'ad N.A.S., Abdul Haq R.H., Mohd Noh H., Abdullah H.Z., Idris M.I., Lee T.C. Synthesis method of hydroxyapatite: A review. *Materials Today: Proceedings*.
- Munir M.U., Salman S., Ihsan A., Elsaman T. Synthesis, Characterization, Functionalization and Bio-Applications of Hydroxyapatite Nanomaterials: An Overview. *International Journal of Nanomedicine*. 2022; 17: 1903–1925.
- Oguerri K.S., Jafari T., Ivirico J.L.E., Laurencin G.T. Polymeric biomaterials for scaffold-based bone regenerative engineering. *Regen Eng Transl Med*. 2019; 5(2): 128–154.

- Owen R., Reilly G.C. In vitro Models of Bone Remodelling and Associated Disorders. *Front Bioeng Biotechnol.* 2018; 11(6): 134.
- Palazzo I., Lamparelli E.P., Ciardulli M.C., Scala P., Reverchon E., Forsyth N., Maffulli N., Santoro A., Porta G.D. Supercritical emulsion extraction fabricated PLA/PLGA micro/nano carriers for growth factor delivery: Release profiles and cytotoxicity. *Int. J. Pharm.* 2021; 592: 120108.
- Pina S., Ribeiro V.P., Marques C.F., F. Raquel Maia, Tiago H. Silva, Rui L. Reis, J. Miguel Oliveira. Scaffolding Strategies for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications. *Materials (Basel).* 2019; 12(11): 1824.
- Putri T.S., Hayashi K., Ishikawa K. Bone regeneration using β -tricalcium phosphate (β -TCP) block with interconnected pores made by setting reaction of β -TCP granules. *J Biomed Mater Res A.* 2019; 108(3): 625–632.
- Romagnoli M., Casali M., Zaffagnini M., Cucurnia I., Raggi F., Reale D., Grassi A., Zaffagnini S. Tricalcium Phosphate as a Bone Substitute to Treat Massive Acetabular Bone Defects in Hip Revision Surgery: A Systematic Review and Initial Clinical Experience with 11 Cases. *Journal of Clinical Medicine.* 2023; 12(5): 1820.
- Ronan K. and Kannan M.B. Novel Sustainable Route for Synthesis of Hydroxyapatite Biomaterial from Biowastes. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2017; 5: 2237–2245.
- Rustom L.E., Poellmann M.J., Johnson A.J.W. Mineralization in micropores of calcium phosphate scaffolds. *Acta Biomater.* 2019; 83: 435–455.
- Sabir I., Xu X., Li L. A review on biodegradable polymeric materials for bone tissue engineering applications. *Journal of Materials Science.* 2009; 44(21): 5713–5724.
- Safari B., Davaran S., Aghanejad A. Osteogenic potential of the growth factors and bioactive molecules in bone regeneration. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021; 175: 544–557.
- Saulacic N., Fujioka-Kobayashi M., Kimura Y., Bracher A.I., Zihlmann C., Lang N.P. The effect of synthetic bone graft substitutes on bone formation in rabbit calvarial defects. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2021; 32(1): 14.
- Savio D., Bagno A. When the Total Hip Replacement Fails: A Review on the Stress-Shielding Effect. *Processes.* 2022; 10 (3): 612.
- Schlickewei C.W., Yazar S., Rueger J.M. Eluting antibiotic bone graft substitutes for the treatment of osteomyelitis in long bones. A review: Evidence for their use? *Orthopedic Research and Reviews.* 2014; 6: 71–79.
- Schmitz S.I., Widholz B., Essers C., Becker M., Tulyaganov D.U., Moghaddam A., Gonzalo de Juan I., Westhauser F. Superior biocompatibility and comparable osteoinductive properties: Sodium-reduced fluoride-containing bioactive glass belonging to the CaO-MgO-SiO₂ system as a promising alternative to 45S5 bioactive glass. *Bioact Mater.* 2020; 5(1): 55–65.
- Shi H., Zhou Z., Li W., Fan Y., Li Z. and Wei J. Hydroxyapatite Based Materials for Bone Tissue Engineering: A Brief and Comprehensive Introduction. *Crystals.* 2021; 11(2): 149.
- Shiels S.M., Raut V.P., Patterson P.B., Barnes B.R., Wenke J.C. Antibiotic-loaded bone graft for reduction of surgical site infection in spinal fusion. *Spine J.* 2017; 17(12): 1917–1925.
- Shuai C., Yang W., Feng P., Peng S., Pan H. Accelerated degradation of HAP/PLLA bone scaffold by PGA blending facilitates bioactivity and osteoconductivity. *Bioact Mater.* 2020; 6(2): 490–502.
- Siswanto S., Hikmawati D., Kulsum U., Rudyardjo D., Apsari R. and Aminatun A. Biocompatibility and osteoconductivity of scaffold porous composite collagen-hydroxyapatite based coral for bone regeneration. *Open Chemistry.* 2020; 18(1): 584–590.
- Sivakumar B., An V.V.G., Dobbe A., Drynan D. Injection of a Bone Substitute in the Treatment of Unicameral Bone Cysts. *Advances in Orthopedics.* 2023; 2: 1–5.
- Tang Z., Li X., Tan Y., Fan H., Zhang X. The material and biological characteristics of osteoinductive calcium phosphate ceramics. *Regen Biomater.* 2018; 5(1): 43–59.
- Tebyanian H., Norahan M.H., Eyni H., Movahedin M., Mortazavi S.J., Karami A., Nourani M.R., Baheiraei N. Effects of collagen/ β -tricalcium phosphate bone graft to regenerate bone in critically sized rabbit calvarial defects. *J. Appl. Biomater. Funct. Mater.* 2019; 17(1): 2280800018820490.
- Turnbull G., Clarke J., Picard F., Riches P., Jia L., Han F., Li B., Shu W. 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering. *Bioact Mater.* 2017; 3(3): 278–314.
- Vasilyev A.V., Kuznetsova V.S., Bukharova T.B., Grigoriev T.E., Zagoskin Yu.D., Galitsina E.V., Fatkhudinova N.L., Babichenko I.I., Chvalun S.N., Goldstein D.V. and Kulakov A.A. Osteoinductive potential of highly porous polylactide granules and Bio-Oss impregnated with low doses of BMP-2. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science.* 2020; 421: 052035.
- Wu S.C., Hsu H.C., Hsu S.K., Tseng C.P., Ho W.F. Preparation and characterization of hydroxyapatite synthesized 5 from oyster shell powders. *Advanced Powder Technology.* 2017; 28(4): 1154–1158.
- Xu H.H., Wang P., Wang L., Bao C., Chen Q., Weir M.D., Chow L.C., Zhao L., Zhou X., Reynolds M.A. Calcium phosphate cements for bone engineering and their biological properties. *Bone Res.* 2017; 5: 17056.
- Yelten-Yilmaz A. and Yilmaz S. Wet chemical precipitation synthesis of hydroxyapatite (HA) powders. *Ceramics International.* 2018; 44(8): 9703–9710.
- Zhang H., Yang L., Yang X.G., Wang F., Feng J.T., Hua K.C., Li Q., Hu Y.C. Demineralized Bone Matrix Carriers and their Clinical Applications: An Overview. *Orthop Surg.* 2019; 11(5): 725–737.
- Zhao D., Zhu T., Li J., Cui L., Zhang Z., Zhuang X., Ding J. Poly(lactic-co-glycolic acid)-based composite bone-substitute materials. *Bioact Mater.* 2021; 6 (2): 346–360.
- Zhou G., Liu S., Ma Y., Xu W., Meng W., Lin X., Wang W., Wang S., Zhang J. Innovative biodegradable poly(L-lactide)/collagen/hydroxyapatite composite fibrous scaffolds promote osteoblastic proliferation and differentiation. *Int. J. Nanomedicine.* 2017; 12: 7577–7588.

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

ЛЕЧЕБНОЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД, СОДЕРЖАЩИХ КРЕМНИЙ, В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ОБЗОР) ЧАСТЬ 3. ХАБАРОВСКИЙ КРАЙ, ЕВРЕЙСКАЯ АВТОНОМНАЯ ОБЛАСТЬ, КАМЧАТСКИЙ КРАЙ, РЕСПУБЛИКА БУРЯТИЯ

Ю.А. Рахманин¹, Н.А. Егорова¹, Р.И. Михайлова¹,
И.Н. Рыжова^{1*}, М.Г. Кочеткова¹, А.А. Степанов²

¹ ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления
медико-биологическими рисками здоровья»
Федерального медико-биологического агентства;
Россия, 119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10, с. 1,

² АНО «Центр биотической медицины»,
Россия, 105064, Москва, ул. Земляной Вал, д. 46

РЕЗЮМЕ. В первой и второй частях обзора представлены сведения о кремнийсодержащих минеральных водах южных регионов Российской Федерации. Проанализированы результаты лечебного и профилактического применения в клинических и санаторно-курортных условиях минеральных вод эссенцукской группы – «Эссен-туки №2 Новая» «Эссенцуки №4 и №17», минеральных вод региона Кавказские Минеральные Воды, таких как «Смирновская», «Славяновская», «Нарзан», «Сульфатный нарзан», минеральной воды «Теберда», добываемой в Карачаево-Черкесской Республике, минеральных вод термального источника в станице Ярославской и курор-та «Хадыженск» Краснодарского края. Отмечены их оздоравливающие эффекты при многих заболеваниях же-лудочно-кишечного тракта, печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей, почек и мочевыводящих путей, гинекологических болезнях, нарушениях обмена веществ и гормональных дисбалансах, патологических состо-яниях дыхательной системы нетуберкулезного характера. Настоящая, третья часть обзора касается кремнистых минеральных вод дальневосточных территорий Российской Федерации – Хабаровского и Камчатского краев, Еврейской автономной области, Республики Бурятия. Приводятся сведения из научных публикаций о результа-тах медицинского и бальнеологического применения минеральных вод Анненского, Тумнинского, Кульдурско-го, Аршанского, Пущинского, Кеткинского месторождений, термальной воды «Жемчуг», вод термальных ис-точников Баргузинской долины, а также источников Горячинский, Нилова Пустынь, Питателевский и Шума-ских источников минеральной воды, в состав которых в высоких концентрациях входит биологически активная кремниевая кислота. Согласно опубликованным данным, эти минеральные воды с хорошим эффектом приме-няются наружно в виде ванн, купаний в бассейнах, ингаляций и внутрь для питья при широком спектре патоло-гий сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, печени и почек, при заболеваниях кожи, не-равной, костно-мышечной, эндокринной систем, органов дыхания, нарушениях обменных процессов, болезнях женской половой сферы. Результаты проанализированных работ вносят вклад в выявление роли кремния в био-логическом действии кремнийсодержащих минеральных вод сложного состава и привлекают внимание к этому микроэлементу как ценному природному лечебному фактору.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: минеральные воды, содержащие микроэлемент кремний, применение при лечении и профилактике заболеваний человека.

ВВЕДЕНИЕ

В первой и второй частях обзора были пред-ставлены сведения о кремнийсодержащих мине-ральных водах южных регионов Российской Фе-

дерации, их оздоравливающих эффектах и резуль-татах терапевтического и бальнеологического воздействия на организм в качестве особых при-родных лечебных факторов. Это эссенцукская

* Адрес для переписки:
Рыжова Ирина Николаевна
E-mail: awme@mail.ru

группа кремнистых минеральных вод, Кавказские минеральные воды, минеральные воды Карачаево-Черкесской Республики и Краснодарского края. Но не менее важны и месторождения минеральных вод других регионов страны, поскольку они также имеют стратегическое значение в восстановлении и сохранении здоровья населения (Разумов, 2021). Настоящая, третья часть обзора касается содержащих кремний минеральных вод дальневосточных территорий Российской Федерации – Хабаровского и Камчатского краев, Еврейской автономной области, Республики Бурятия. Многие из этих вод имеют уникальные бальнеологические свойства и используются в санаторно-курортных и клинических условиях для лечения и профилактики различных заболеваний (Сидоренко, 2008; Шамраева и др., 2009; Некипелова, 2019).

Ц е л ь о б з о р а – ознакомление специалистов по бальнеологии, бальнеотерапии, курортологии и оценке качества и свойств минеральных и питьевых вод с массивом знаний, накопленных к настоящему моменту в научной литературе по практическому медицинскому применению кремнийсодержащих минеральных вод в Российской Федерации и привлечение их внимания к микроэлементу кремнию как к ценному природному лечебному фактору.

Для большей наглядности изложение результатов исследований действия этих вод на организм человека при многих нарушениях здоровья систематизировано по отдельным месторождениям и источникам минеральных вод в разных регионах (краях и областях) страны.

ХАБАРОВСКИЙ КРАЙ

Анненское месторождение. Источник расположен в регионе Хабаровского края в низовье реки Амур, на территории старейшей бальнеолечебницы «Анненские воды», в 850 км на северо-восток от г. Хабаровска. «Анненская» термальная минеральная вода – азотно-кремнистая (АКТВ), слабоминерализованная (200–300 мг/л), сульфатно-гидрокарбонатно-натриевая, щелочная, термальная ($t^\circ=50\text{--}52^\circ\text{C}$) с высоким, до 139–147 мг/л, содержанием кремниевой кислоты. Находит применение в терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата, кожи, нервной системы, женской половой сферы, органов пищеварения. По мнению японских геронтологов, АКТВ обладает и мощным геропротекторным эффектом (Маньшина, 2007; Челнокова, 2017).

По данным ряда авторов, Анненская минеральная вода с успехом используется для бальнеотерапии псориаза, причем в 87,3% эффект достигается от монотерапии АКТВ. Дополнительное применение физиотерапевтических методов и грязелечения увеличивает эффективность лечения до 96,6%. Положительное действие оказывала Анненская минеральная вода (АМВ) и в процессе реабилитации детей с дисметаболической нефропатией, принимавших 10–12 ванн с АМВ через день, пивших АМВ в количестве 3–5 мл/кг массы тела в сутки и получавших ее в виде ингаляций курсом 10–15 процедур. Биологически активная кремниевая кислота в виде кремниевого коллоида способна путем коагуляции связывать, превращать в инертные и выводить из организма токсичные вещества, облегчая работу надпочечников, поджелудочной железы и почек. Некоторые авторы рассматривают бальнеологическое применение АКТВ как «нанотехнологию» и считают, что наличие кремниевой кислоты, наряду с ионно-солевым составом, щелочными свойствами и температурой, делает Анненскую минеральную воду исключительно ценной лечебной водой (Сидоренко, Езерский и др., 2007; Сидоренко, Обухова и др., 2007; Сидоренко, 2008; Шамраева и др., 2009; Некипелова, 2016; Некипелова, 2019; Адилов и др., 2019).

Тумнинское месторождение минеральных термальных вод находится в Ванинском районе Хабаровского края. Вода Тумнинского месторождения – азотно-кремнистая, щелочная с минерализацией 129–175 мг/л и температурой 43–46 °С, содержит метакремниевую кислоту на уровне 64,0–91,2 мг/л. Ванные процедуры с водой Тумнинского источника проводятся в условиях санатория-профилактория «Горячий ключ» при болезнях сердечно-сосудистой, костно-мышечной, нервной, эндокринной систем, органов дыхания, женских половых органов, нарушениях обмена веществ, различных кожных заболеваниях (Челнокова, 2017).

Клинические наблюдения за состоянием 105 пациентов (65 женского и 38 мужского пола) в возрасте от 6 месяцев до 72 лет (в среднем $34\pm 0,2$ года), страдавших различными формами хронических дерматозов (псориаз, экзема, атопический дерматит, пруриго, крапивница, себорейный дерматит, аллергический контактный дерматит) и получавших в течение 10–14 дней бальнеотерапию Тумнинской минеральной водой, установили, что азотно-кремнистая вода Тумнинского

источника обладает выраженным противовоспалительным и антиаллергическим действием и при восстановлении почти до нормы отдельных биохимических показателей (общий белок, С-реактивный белок, сиаловые кислоты) эффективность ее применения достигает 92,4% (Некипелова, 2014).

Мухенское месторождение, 100 км от г. Хабаровска, бассейн р. Непту Нанайского района. Минеральная вода «Хабаровская-3» – слабоминерализованная (0,46 мг/л), углекислая, натриево-хлоридная кальциево-магниева с концентрацией кремниевой кислоты 62–66 мг/л. На основании 10-летних клинических исследований состояния здоровья 365 пациентов 16–45 лет был разработан способ лечения минеральной водой «Хабаровская-3» дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией у взрослых (Сидоренко, 2008; Воронина, 2018).

ЕВРЕЙСКАЯ АВТОНОМНАЯ ОБЛАСТЬ

Кульдурское месторождение термальных минеральных вод находится в 2 км от станции Кульдур в Облученском районе Еврейской автономной области. В санатории «Кульдур» эксплуатируются две скважины, № 1–87 и № 2–87. Кульдурская вода – азотная, кремнистая, термальная, имеет температуру 70–73 °С, минерализацию 380–393 мг/л, высокую концентрацию метакремниевой кислоты, достигающую 123–127 мг/л. Применяется наружно в виде ванн аналогично водам Анненского и Тумнинского месторождений (Челнокова, 2017). Благодаря содержанию биологически активной кремниевой кислоты, Кульдурская вода стимулирует выведение из организма мочекислых солей, улучшает кровообращение в коже и глубоких тканях, быстро нейтрализует воспаления, ускоряет заживление тканей, повышает их эластичность, способствуя увеличению объема движений. Состав воды благоприятен при лечении болезней опорно-двигательного аппарата, периферической нервной системы, кожи и гинекологических заболеваний (Шамраева и др., 2009).

КАМЧАТСКИЙ КРАЙ

Камчатка имеет богатейшие ресурсы термальных кремнистых минеральных вод (Термальные источники мира).

Верхне-Паратунские источники в верховье р. Паратунки. Кремнистая термальная минеральная вода с температурой 34–45 °С, минерализацией

1,16–1,18 г/л и содержанием метакремниевой кислоты 77–82 мг/л используется наружно для SPA процедур в бассейнах санатория «Паратунка».

Средне-Паратунские источники долины р. Паратунки. В поселке Термальный в бассейнах используют кремнистые термальные воды скважины № 51 с минерализацией 0,747–1,16 г/л, температурой 74 °С и содержанием метакремниевой кислоты 76,3 мг/л. Воды Верхне- и Средне-Паратунских источников «рекомендованы для наружного применения в лечебно-профилактических целях при болезнях системы кровообращения, нервной, костно-мышечной, эндокринной систем, нарушениях обменных процессов, заболеваниях женских половых органов, болезнях кожи» (Челнокова, 2017).

Нижне-Паратунское месторождение, Елизовский район, пойма р. Паратунки, пос. Паратунка. Кремнистая термальная вода скважины № ГК-9 с температурой 80 °С, минерализацией 2,10–2,17 г/л и концентрацией метакремниевой кислоты 57–61 мг/л используется в санатории «Жемчужина Камчатки» для лечебно-профилактического питья как слабоминерализованная, хлоридно-сульфатная натриево-кальциевая, кремнистая лечебно-столовая вода. Показана при хронических заболеваниях желудка и кишечника, хронических заболеваниях печени и желчевыводящих путей, мочевыводящих путей, хроническом панкреатите (Челнокова, 2017).

Пушинское месторождение. В верхнем течении р. Кашкан, правого притока р. Камчатки, в 18 км от с. Пушино Миловского муниципального района Камчатского края находится скважина № 1, вода которой имеет температуру 63,5 °С, минерализацию 6,0–6,8 г/л и содержание метакремниевой кислоты 56–114 мг/л. Рекомендована только для наружного использования.

Кеткинское месторождение термальных минеральных вод расположено в Елизовском районе Камчатского края в 22 км к северо-западу от г. Петропавловска-Камчатского. Эксплуатируются скважины: № К-01, где вода высокоминерализованная – 10,72–17,13 г/л, хлоридная натриевая (кальциево-натриевая), с температурой 49,7–80,9 °С и концентрацией метакремниевой кислоты в пределах 95–281 мг/л; скважина № К-6, с маломинерализованной – 4,08–5,79 г/л, хлоридной натриевой (кальциево-натриевой) водой, содержащей 39–110 мг/л метакремниевой кислоты и температурой воды 32,8–60 °С; скважина № 23, вода которой азотно-метановая,

среднеминерализованная – 8,0–8,7 г/л хлоридная натриевая, кремнистая, H_2SiO_3 – 55–100 мг/л с температурой 57,1–58 °С. Воды рекомендуются для наружного применения в виде ванн при лечении и профилактике заболеваний опорно-двигательного аппарата, кожных заболеваний, ожогов, нарушений обмена веществ. Скважина № К-5, со среднеминерализованной – 9,7–10,4 г/л, хлоридной натриевой, кремнистой, H_2SiO_3 – 48–86 мг/л водой и температурой воды 32,8–60,3 °С. Воду скважины № К-5 относят к категории лечебных для внутреннего применения строго по назначению врача при хроническом гастрите, болезнях печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей, заболеваниях кишечника и расстройствах обмена веществ (Челнокова, 2017). Кремнистые минеральные воды Кеткинского, Паратунского и Верхне-Паратунского месторождений могут использоваться также при хронических интоксикациях и таких болезнях сосудов, как флебиты и тромбофлебиты (Манухин, Петров, 2009).

МИНЕРАЛЬНЫЕ ВОДЫ БУРЯТИИ

Бурятия исключительно богата месторождениями кремнистых минеральных вод.

Шумакские минеральные источники. Расположение: Республика Бурятия, Окинский район, долина р. Шумак, правого притока р. Китой, на высоте 1558 м в горах Восточного Саяна, на северном макросклоне хребта Тункинские Голыцы. Исследованы минеральные воды 5 источников: «Селен», «Глаза», «Диабет», «Желудок», «Рак». Все воды отнесены к гидрокарбонатно-магниево-кальциевым, маломинерализованным (1,1–1,3 г/л) минеральным природным лечебно-столовым водам. Бальнеологически активный компонент вод всех 5-ти источников – кремний. Концентрации метакремниевой кислоты определены в пределах от 51,7 до 124 мг/л, наибольшая в источнике «Диабет» – $124,0 \pm 5,0$ мг/л, наименьшая в источнике «Селен» – $51,7 \pm 4,0$ мг/л. Со ссылкой на книгу «Физиология и курортология» (под ред. В.М. Богомолова, 2020 г.), Л.Л. Парнякова и др. (2020) приводят данные о возможной связи лечебного действия кремнистых минеральных вод Шумакского источника в виде ванн с нормализацией под влиянием метакремниевой кислоты трансмембранного транспорта катионов, нарушения которого могут быть генетической основой развития артериальной гипертензии (Парнякова и др., 2020).

Общее число источников Шумакского месторождения минеральных вод близко к 200. По данным Г.М. Шпейзера (2012), Шумакские минеральные воды «могут быть рекомендованы для лечения следующих заболеваний: болезней сердечно-сосудистой системы с сопутствующими заболеваниями костей, мышц и суставов нетуберкулезного характера, эндокринопатии с пониженной функцией эндокринных желез, нервной системы, гинекологических заболеваний, болезней органов пищеварения и нарушения обмена веществ, хронических гастритов, функциональных заболеваний желудка, хронических болезней печени и желчных путей различной этиологии, болезней кожи, артритов и полиартритов нетуберкулезного происхождения, урологических заболеваний. Рекомендуется принимать воду из источников за 30–60 мин до или после еды. Местное население считает, что вода воздействует наиболее эффективно, когда пьют ее непосредственно из источника. Вода, набираемая для хранения в бутылки, теряет ряд своих лечебных факторов» (Шпейзер, 2012).

Термальная вода Жемчуг. В центральной части Тункинской котловины в пойме реки Иркут находится водолечебница «Жемчуг» (вблизи села Жемчуг Тункинского района). Углекислая, кремнистая, хлоридно-гидрокарбонатная, магниевая-натриевая минеральная вода из скважины Г-1 с температурой 55–56 °С, минерализацией 4,2 г/л и высокой, до 330 мг/л, концентрацией кремниевой кислоты, может использоваться для питья и наружно в виде ванн. Лечение минеральной термальной водой «Жемчуг» проводили 62 больным остеоартрозом коленных суставов (43 женщины и 19 мужчин в возрасте 48–67, в среднем $57,6 \pm 6,5$ лет). Минеральная вода «Жемчуг» оказывала анальгетический эффект, способствуя сокращению объема принимаемых пациентами нестероидных противовоспалительных препаратов, что продолжалось в течение 6 месяцев после завершения терапии, а также стойко уменьшала скованность и функциональную недостаточность суставов (Синдыхеева, Горяев и др., 2011; Синдыхеева, Макаров и др., 2011). Весьма эффективными оказались ванны с минеральной водой Жемчугской водолечебницы и при лечении посттравматических остеоартрозов коленных суставов: эффективность по общему показателю индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index – индекс выра-

женности остеоартрита, разработанный в университетах Западного Онтарио и МакМастера) составила 59% через 3 месяца после приема 10–12 ванн и 32% – через 12 месяцев даже после окончания лечения (Синдыхеева, 2015).

Минеральные воды месторождения Аршан. Источники сульфатно-гидрокарбонатной, натриево-магниев-кальциевой, кремнистой минеральной воды расположены в Тункинской долине у подножия южного склона Тункинских гольцов на берегу горной реки Кынгарги Тункинского района Бурятии у поселка Аршан. Минерализация воды – 4 г/л, температура холодных источников – 11–14 °С, горячих – 43–45 °С, содержание кремниевой кислоты – в пределах 71–188,7 мг/л. Аршанские минеральные воды относятся к лечебно-столовым, их действие достаточно хорошо изучено, они рекомендованы в лечебных и профилактических целях при многих заболеваниях желудочно-кишечного тракта, печени, желчного пузыря и органов дыхания, нарушениях функций сердечно-сосудистой, нервной, мочевыводящей и эндокринной систем, нарушениях обмена веществ. Употребляются внутрь для питья, ваннных процедур, ингаляций и орошений. Улучшают состояние сердечной мышцы, способствуют снижению артериального давления, находят применение для лечения гинекологических и кожных болезней. В санаторных условиях минеральная вода «Аршан» положительно влияла на состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная активность», уменьшала воспалительные проявления у больных хроническим холециститом, оказалась эффективной в схемах курортного лечения детей с дисметаболической оксалатной нефропатией (Цырепилова и др., 2003; Кустов, Сонголов, 2005; Ковалева, 2005; Ковалева, 2006; Зуева и др., 2006; Барышников, Елисеев, 2009).

В экспериментальных исследованиях на белых крысах показано наличие у минеральной воды «Аршан» противовоспалительного действия, что согласуется с данными, полученными при лечении больных хроническими заболеваниями печени (Аюшиева и др., 2010).

Источник Горячинский. Местоположение – с. Горячинск в Прибайкальском районе на восточном берегу оз. Байкал в 180 км от г. Улан-Уде. Вода источника хлоридно-сульфатно-гидрокарбонатная, кальциево-натриевая, кремнистая (кремниевая кислота – 55–140 мг/л), слабоминерализованная (0,66 г/л), $t = 54$ °С. Использует-

ся в виде ванн, лечебных душей, орошений и ингаляций. В исследованиях И.Н. Смирновой и др. (2012) показано положительное действие аэрозольтерапии минеральной водой «Горячинская» у больных бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (Смирнова и др., 2012; Термальные источники мира). В санаторно-курортных условиях водные процедуры с минеральной водой горячинского источника оказывали положительный терапевтический эффект при болезнях нервной и костно-мышечной систем, кожи, гинекологических заболеваниях (Барышников, Елисеев, 2009). Лечение 19 больных (в возрасте $37,7 \pm 6,6$ года) с аспириновой бронхиальной астмой средней степени тяжести с включением в терапевтический комплекс гидромассажа горячинской кремнистой минеральной водой и питье этой минеральной воды на курорте «Горячинск» сопровождалось целым рядом положительных эффектов: улучшением клинико-биохимических показателей печени, микроциркуляции и оттока венозной крови в легких и сердце, нормализацией тонуса сосудов легких и венозного оттока крови из печени в сердце, повышением систолического притока артериальной крови в печень, что, в свою очередь, усиливало оксигенацию тканей и способствовало нормализации неспецифической адаптационной реактивности всего организма (Батаева и др., 2005).

Источник Нилова Пустынь. Месторождение находится в долине р. Ихе-Угун в Тункинских Альпах Тункинского района. Минеральные воды Ниловой Пустыни – термальные (42 °С), слабоминерализованные (0,95 мг/л), сульфатно-натриевые, кремнистые (60–115 мг/л метакремниевой кислоты), в санаторных условиях в виде ванн оказывают лечебное действие при болезнях нервной и костно-мышечной систем. Стойкое оздоравливающее действие с улучшением клинических показателей достигалось у 62% больных остеоартрозом коленных суставов и у 73% – больных дорсопатиями (Барышников, Елисеев, 2009; Савченков, 2010).

Питателевский источник находится в Прибайкальском районе Республики Бурятии на левом берегу р. Селенги. Питателевская минеральная вода – термальная (55–65 °С), слабоминерализованная (1,8 г/л), сульфатно-хлоридно-натриевая, кремнистая, содержание кремниевых кислот 51–58 мг/л. Согласно рекомендациям Государственного реестра курортного фонда

Российской Федерации, вода Питателевского источника показана при лечении болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, нервной системы, кожи и подкожной клетчатки, мочеполовой системы (в основном гинекологических заболеваний). В настоящее время вода источника используется для бальнеотерапии в детском реабилитационном центре «Родничок» по следующим основным показаниям: заболевания и поражения ЦНС, болезни опорно-двигательной и периферической нервной систем, заболевания, перенесенные в перинатальном периоде (Курорты Республики Бурятия; Барышников, Елисеев, 2009; Термальные источники мира). По данным А.П. Суходолова (2014), минеральная вода Питателевского источника показана при лечении «ревматизма и полиартрита, радикулита, невралгии, кожных заболеваний (экземы, дерматиты), варикозного расширения вен и других болезней» (Суходолов, 2014).

Минеральные термальные источники Баргузинской долины отличаются высокими концентрациями кремниевой кислоты и фторид-иона.

Источники Алла находятся у подножия Баргузинского хребта при выходе из горного массива. Температура воды достигает 57–72 °С, содержание метакремниевой кислоты составляет 115 мг/л.

Ухмейские источники расположены на севере Баргузинской впадины. Температура воды в них – до 50 °С, концентрации метакремниевой кислоты – до 90–103,4 мг/л.

Кучигерские источники на северо-западе борта Баргузинской впадины, имеют температуру 37–40 °С, метакремниевая кислота обнаружена в них в концентрациях 99–117,1 мг/л.

Источник Гарга в горах Икатского хребта с температурой воды 64–65 °С, уровнями метакремниевой кислоты – 88,7–107,4 мг/л.

Воды всех четырех источников оцениваются как природные минеральные термальные кремнистые лечебные воды для наружного бальнеологического применения. В виде ванн используются при заболеваниях сердечно-

сосудистой, нервной, костно-мышечной, мочеполовой и эндокринной систем, болезнях кожи, оказывают выраженное лечебное действие (Ульзетуева и др., 2015).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение в условиях санаториев и курортов Дальнего Востока, включающее естественные физиологические средства воздействия на организм в виде наружного и внутреннего употребления кремнистых минеральных вод, оказывает значимое оздоровительно-профилактическое и лечебно-реабилитационное действие (Маньшина, 2007). Анализ результатов работ, приведенный в 3-й части обзора, свидетельствует о том, что уникальность сочетания природных факторов – высокого, от 50 до 330 мг/л, содержания метакремниевой кислоты и температуры термальных минеральных источников до 80 °С, создает широкие возможности бальнеотерапии многих заболеваний органов и систем человека на дальневосточных территориях Российской Федерации – в Хабаровском и Камчатском краях, Еврейской автономной области, Республике Бурятия. Многие авторы останавливают внимание именно на значимости микроэлемента кремния в лечебных эффектах минеральных вод (Маньшина, 2007; Ковалева, 2006; Сидоренка, 2008; Шамраева и др., 2009; Шпейзер и др., 2012; Ульзетуева и др., 2015; Адилов и др., 2019; Некипелова, 2019; Парнякова и др., 2020; Лобанов и др., 2021), хотя, очевидно, общее влияние минеральных вод на организм обусловлено не только кремнием, но и ионно-солевым составом, присутствием в них углекислого газа, азота и радона, а также температурным фактором. К сожалению, исследований, направленных на выявление роли конкретно кремния в механизме действия суммы компонентов минеральных вод, крайне недостаточно. Необходимы дальнейшие работы в этом направлении, что позволит расширить показания к санаторно-курортному и внекурортному применению кремнийсодержащих минеральных вод (Адилов и др., 2019).

ЛИТЕРАТУРА

Адилов В.П., Львова Н.В., Морозова Е.Ю., Ряженев В.В. Азотные слабоминерализованные термальные минеральные воды России. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019; 96(5):66–71. <https://doi.org/10.17116/kurort20199605166>.

Аюшиева С.Ц., Раднаева Л.П., Ковалева И.Э. Противовоспалительные свойства минеральной воды «Аршан». Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. 2010; 2(72): 158–160.

Барышников Г.Я., Елисеев В.А. Термальные лечебные воды кремнистого состава Алтае-Саянской горной страны. Известия Алтайского государственного университета. 2009; (3):41–47.

- Батаева Н.А., Сизых Т.П., Ковалева Л.П., Жамбалов З.Б., Кузнецов М.П. Оценка эффективности лечения больных бронхиальной астмой природными факторами курорта «Горячинск». Байкальский медицинский журнал. 2005; 52(3): 61–64.
- Воронина Н.В. Нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией у взрослых: итоги многолетних проспективных исследований. Дальневосточный медицинский журнал. 2018; (1):18–22.
- Зуева Т.Ф., Сизых Т.П., Ковалёва Л.П. Динамика ЭКГ-признаков нарушения процессов реполяризации у больных артериальной гипертензией II стадии при различных по продолжительности курсах лечения на курорте «Аршан». Сибирское медицинское обозрение. 2006; 41(4): 56–60.
- Ковалева Л.П. Лечение сладж-синдрома у больных хроническим холециститом на курорте «Аршан». Сибирское медицинское обозрение. 2006; 39(2): 26–0.
- Ковалева Л.П. Состояние системы перекисное окисление липидов - антиокислительная активность у больных хроническим холециститом, пролеченных разными по продолжительности курсами на курорте «Аршан». Байкальский медицинский журнал, 2005; 52(3): 57–61.
- Курорты Республики Бурятия (Аршан, Горячинск, Гарга, Шумакские и Хойто-Гольские Источники, Кучигерский и Питателевский источник (Ильинка), Нилова Пустынь, Киран, Иркана, Баунтовские Источники).
- Кустов Ю.И., Сонголов В.И. Гидроминеральная база курорта «Аршан-Тункинский» и использование ее компонентов в практических целях. Сибирский медицинский журнал. (Иркутск). 2005; (8): 86–90.
- Лобанов А.А., Гришечкина И.А., Андронов С.В., Фесюн А.Д., Рачин А.П., Попов А.И. Применение санаторно-курортного лечения при бронхиальной астме: эффективность метода и используемые методики. Вестник новых медицинских технологий. 2021; 28(4): 83–91. doi: 10.24412/1609-2163-2021-4-83-91.
- Манухин Ю.Ф., Петров М.А. Ресурсная база санаторно-курортного строительства в Камчатском Крае. Материалы Всероссийской научной конференции 22-27 сентября 2008 г. «100-летие Камчатской экспедиции Русского географического общества 1908-1910 гг.». Петропавловск-Камчатский: ИВиС ДВО РАН, 2009; 190–198.
- Маньшина Н.В. Курортология для всех. За здоровьем на курорт. М.: «Вече», 2007; 592.
- Некипелова А.В. К эффективности бальнеотерапии у больных хроническими дерматозами. Тихоокеанский медицинский журнал. 2014; (1): 56–58.
- Некипелова А.В. Опыт использования азотно-кремнистых термальных вод «санатория «Анненские Воды» в терапии больных псориазом. Некипелова А.В. (2019). Опыт использования азотно-кремнистых термальных вод «санатория «Анненские Воды» в терапии больных псориазом. Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2019; 21(10): 83–93. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-10-83-93>.
- Некипелова А.В. Характеристика азотно-кремнистых термальных вод. Здоровье и образование в XXI веке. 2016; 18(7): 139–142.
- Парнякова Л.Л., Кекина Е.Г., Дубовской А.В., Асеева Ю.С., Шедловская И.Л. Показатели качества воды в минеральных источниках республики Бурятия. Микроэлементы в медицине. 2020, 21(2): 64–70. DOI: 10.19112/2413-6174-2020-21-2-64-70.
- Разумов А.Н. Курорты России: стратегия на здоровье! XX юбилейный Всероссийский Форум «Здравница-2021». Стратегическое значение курортов России в сохранении и восстановлении здоровья населения. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2021; 98(3-2): 21-29. <https://doi.org/10.17116/kurort20219803221>.
- Савченков М. Ф. Возможности использования природных ресурсов для оздоровления населения (Байкальский регион). Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010; 93(2): 110–113.
- Сидоренко С. В. Природные лечебные факторы дальнего востока и возможности их применения у детей с заболеваниями почек обменного генеза. Дальневосточный медицинский журнал. 2008; (1): 126–128.
- Сидоренко С. В., Завгородуко Т. И., Завгородуко В. Н., Езерский Р. Ф., Торгашева О. В. Применение дальневосточных минеральных вод в реабилитации детей с оксалатной нефропатией. Дальневосточный медицинский журнал. 2007; (4): 11–12.
- Сидоренко С. В., Завгородуко Т. И., Завгородуко В. Н., Обухова Г. Г. Бальнеокоррекция азотно-кремнистой термальной водой перекисного окисления липидов при дизметаболической нефропатии у детей. Дальневосточный медицинский журнал. 2007; (3): 20–21.
- Синдыхеева Н.Г. Клиническая эффективность минеральной воды Жемчугской водолечебницы при посттравматических остеоартрозах коленных суставов. Сибирский медицинский журнал. (Иркутск). 2015; (7): 104–108.
- Синдыхеева Н.Г., Калягин А.Н., Горяев Ю.А. Возможности применения минеральной воды курортной зоны «Жемчуг» при остеоартрозе. Сибирский медицинский журнал. (Иркутск). 2011; (5): 106–109.
- Синдыхеева Н.Г., Калягин А.Н., Макаров О.А. Гигиеническая характеристика водолечебницы «Жемчуг» (Тункинская долина, Республика Бурятия). Сибирский медицинский журнал. (Иркутск). 2011; (2): 109–111.
- Смирнова, И. Н., Зарипова, Т. Н., Антипова, И. И., Волкова, Л. И., Абрамович, С. Г. Влияние аэрозольтерапии минеральными водами на состояние функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Байкальский медицинский журнал. 2012; 114 (7): 42–45.
- Суходолов А.П. Гидроминеральные рекреационные ресурсы Байкальского региона (бассейна Байкала): характеристика и перспективы использования. Известия Байкальского государственного университета. 2014; (5): 40–46.
- Термальные источники мира [Электронный ресурс]. URL: <https://thermalsprings.ru/> (дата обращения: 17.03.2023).
- Ульзетуева И.Д., Хахинов В.В., Будаева В.С., Ванжилов А.Ю. Исследование минеральных источников кремнистого состава Баргузинской долины. Вестник Бурятского государственного университета. Химия. Физика. 2015; (3): 70–72.
- Цыремпилова Л.С., Сизых Т.П., Сонголов В.И., Дёмкин И. В. Эффективность лечения на курорте «Аршан» детей с дисметаболической оксалатной нефропатией. Байкальский медицинский журнал. 2003; 39 (4): 55–60.

Челнокова Б.И. Использование термальных вод Приморского, Хабаровского и Камчатского краев, Еврейской автономной области в санаторно-курортном лечении. *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2017; 4(71): 74–80. doi: 10.528/zenodo.835328.

Шамраева В.В., Холодок Л.Г., Романцова Е.Б., Холодок О.А. Санаторно-курортная помощь детям. Учебное пособие для студентов, обучающихся по специальности педиатрия и лечебное дело для внеаудиторной работы. Благовещенск: 2009.

Шпейзер Г.М., Макаров А.А., Родионова В.А., Минеева Л.А. Шумацкие минеральные воды. *Известия Иркутского государственного университета. Серия: Науки о Земле.* 2012; 5(1): 203–309.

THERAPEUTIC AND PREVENTIVE USE OF MINERAL WATERS CONTAINING SILICON IN THE RUSSIAN FEDERATION (LITERATURE REVIEW) PART 3. Khabarovsk Region, Jewish Autonomous Region, Kamchatsky Region, Republic of Buryatia

**Yu.A. Rakhmanin¹, N.A. Egorova¹, R.I. Mihajlova¹,
I.N. Ryzhova¹, M.G. Kochetkova¹, A.A. Stepanov²**

¹ Federal State Budgetary Institution "Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks" of the Federal Medical Biological Agency, 10/1, Pogodinskaya str., Moscow, 119121, Russia

² ANO "Center for Biotic Medicine",
Zemlyanoy Val str., d. 46, Moscow, 105064, Russia

ABSTRACT. The first and second parts of the review present information about silicon-containing mineral waters in the southern regions of the Russian Federation. The results of therapeutic and prophylactic use in clinical and sanatorium-resort conditions of mineral waters of the Essentuki group - "Essentuki No. 2 Novaya", "Essentuki No. 4 and No. 17", mineral waters of the Caucasian Mineral Waters region, such as "Smirnovskaya", "Slavyanovskaya", "Narzan", "Sulfate Narzan", mineral water "Teberda", produced in the Karachay-Cherkess Republic, mineral waters from a thermal spring in the village of Yaroslavskaya and the resort "Khadyzhensk" in the Krasnodar Territory. Their healing effects have been noted in many diseases of the gastrointestinal tract, liver, gallbladder and biliary tract, kidneys and urinary tract, gynecological diseases, metabolic disorders and hormonal imbalances, pathological conditions of the respiratory system of a non-tuberculous nature. The present, third part of the review concerns siliceous mineral waters of the Far Eastern territories of the Russian Federation - the Khabarovsk and Kamchatka Territories, the Jewish Autonomous Region, the Republic of Buryatia. Information is given from scientific publications on the results of medical and balneological use of mineral waters of the Annensky, Tumnsky, Kuldursky, Arshansky, Pushchinsky, Ketkinsky, deposits, thermal water "Zhemchug", waters of thermal springs of the Barguzin valley, as well as sources of Goryachinsky, Nilo-Pustyn, Pitalevsky and Shumak mineral water springs, which contain biologically active silicic acid in high concentrations. According to published data, these mineral waters are used externally with good effect in the form of baths, swimming in pools, inhalations, and inside for drinking with a wide range of pathologies of the cardiovascular system, gastrointestinal tract, liver and kidneys, skin diseases, unequal, bone-muscular, endocrine systems, respiratory organs, metabolic disorders, diseases of the female genital area. The results of the analyzed works contribute to the identification of the role of silicon in the biological effect of silicon-containing mineral waters of complex composition and draw attention to this microelement as a valuable natural healing factor.

KEYWORDS: mineral waters containing the microelement silicon, use in the treatment and prevention of human diseases.

REFERENCES

- Adilov V.B., Lvova N.V., Morozova E.YU., Ryazhenov V.V. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kultury* (Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy). 2019; 96(5): 66–71. <https://doi.org/10.17116/kurort20199605166>.
- Ayushieva S.Ts., Radnaeva I.E., Kovaleva L.P. Antiphlogistic properties of mineral water «Arshan». *Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj Akademii medicinskih nauk (Acta Biomedica Scientifica)*. 2010; 2(72): 158–160.
- Baryshnikov G.Ja., Eliseev V.A. Thermal healing waters of siliceous composition of the Altai-Sayan mountain country. *Izvestiya Altajskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2009; (3): 41–47.
- Bataeva N.A., Sizykh T.P., Kovaleva L.P., Sambalov Z.B., Kusnezov M.P. Estimation of efficacy of treatment of the patients with atopic bronchial asthma at the resort "Goryachinsk". *Bajkal'skij medicinskij zhurnal (Baikal Medical Journal)*. 2005; 52 (3): 61–64.

- Voronina N.V. Nephropathy with crystal oxalate calcium in adults: results of prospective long-term studies. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2018; (1): 18–22.
- Zueva T.F., Sizyh T.P., Kovaleva L.P. EKG - dynamics of signs of repolarisation process disorders in patients with arterial hypertension and stages in different treatment course on resort "Arshan" Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2006; 41(4): 56–60.
- Kovaleva L.P. Treatment of sludge-syndrome in patients with chronic cholecystitis on resort "Arshan" Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2006; 39(2): 26–30.
- Kovaleva L.P. The change in lipid peroxidation system in patients with chronic cholecystitis before and after treatment at the resort "Arshan". *Bajkal'skij medicinskij zhurnal (Baikal Medical Journal)*. 2005; 52(3): 57–61.
- Kurorty Respubliki Burjatiya (Arshan, Goryachinsk, Garga, Shumakskie i Hojto-Gol'skie Istochniki, Kuchigerskij i Pitalevskij istochnik (Il'inka), Nilova Pustyn', Kiran, Irkana, Bauntovskie Istochniki).
- Kustov Ju.I., Songolov V.I. Hydromineral base of the SPA "Arshan-Tunkinsky" and the use of its components for practical purposes. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2005; (8): 86–90.
- Lobanov A.A., Grishechkina I.A., Andronov S.V., Fesyun A.D., Rachin A.P., Popov A.I. Health and spa treatment in bronchial asthma: the efficiency of the method and the techniques. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij (Journal of New Medical Technologies)*. 2021; 28(4): 83–91. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-83-91.
- Manuhin Ju.F., Petrov M.A. Resource base for health resort construction in Kamchatka Krai. *Materialy Vserossijskoj nauchnoj konferencii 22-27 sentjabrja 2008 g. «100-letie Kamchatskoj jekspedicii Russkogo geograficheskogo obshhestva 1908-1910 gg.»*. Petropavlovsk-Kamchatskij: IVIS DVO RAN, 2009; 190–198.
- Man'shina N.V. Kurortologija dlja vseh. Za zdorov'em na kurort. M.: «Veche», 2007; 592.
- Nekipelova A.V. Experience in the use of nitrogen-siliceous thermal waters "sanatorium" Annenskiye Vody " in the therapy of psoriasis patients. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal "Pul's" (Medical & pharmaceutical journal "Pulse")*. 2019; 21(10): 83–93. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-10-83-93>.
- Nekipelova A.V. Characterization of nitric-siliceous thermal waters. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. (The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium")*. 2016; 18(7): 139–142.
- Nekipelova A.V. On the issue of an effectiveness of balneotherapy for patients affected by the chronic dermatoses. *Ti-hookeanskij medicinskij zhurnal*. 2014; (1): 56–58.
- Parnaykova L.L., Kekina H.G., Dubovskoy A.V., Aseeva J.S., Shedlovskaya I.L. Water quality indicators in mineral springs of the republic of Buryatia. *Mikrojelementy v medicine (Trace elements in medicine)*. 2020, 21(2): 64–70. DOI: 10.19112/2413-6174-2020-21-2-64-70.
- Razumov A.N. Resorts of Russia: a strategy for health! XX Jubilee All-Russian Forum "Zdravnitsa-2021". Strategic Importance of Russian Resorts in Preserving and Restoring the Health of the Population. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2021; 98(3-2): 21–215. <https://doi.org/10.17116/kurort20219803221>.
- Savchenkov M.F. Natural resources for sanitation of population (Baikalian region). *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2010; 93(2): 110–113.
- Sidorenko S.V. Natural healing factors of the Far East and the possibility of their use in children with kidney diseases of metabolic origin. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2008; (1): 126–128.
- Sidorenko S.V., Zavgorudko T.I., Zavgorudko V.N., Ezerskii R.F., Torgasheva O.V. Application of Far East mineral waters in rehabilitation of children with oxalate nephropathy. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2007; (4): 11–12.
- Sidorenko S.V., Zavgorudko T.I., Zavgorudko V.N., Obuhova G.G. Balneocorrection nitrogen-siliceous thermal water peroxide of oxidation lipids in dysmetabolic nephropathy in children. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2007; (3): 20–21.
- Sindykheeva N.G. Clinical efficacy of mineral water in Zhemchugskoy water healing post-traumatic osteoarthritis of the knee. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2015; (7): 104–108.
- Sindykheeva N.G., Kalyagin A.N., Goryaev Yu.A. Possibilities of application of mineral water of the resort zone «Zhemchug» in osteoarthritis. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2011; (5): 106–109.
- Sindykheeva N.G., Kalyagin A.N., Makarov O.A. The hygienic characteristics of the hydropathic establishment «Zhemchug» (the Tunkinsky valley, Buryat public). *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2011; (2): 109–111.
- Smirnova I.N., Zaripova T.N., Antipova I.I., Volkova L.I., Abramovich S.G. The impact of atmotherapy with mineral waters on the function of external breathing in patients with bronchial asthma and chronic obstructive lung disease. *Bajkal'skij medicinskij zhurnal*. 2012; 114 (7): 42–45.
- Sukhodolov A.P. Hydro mineral recreational resources of the Baikal region (Baikal basin): characteristics and prospects of usage. *Izvestija Bajkal'skogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014; (5): 40–46.
- Termal'nye istochniki mira. <https://thermalsprings.ru/>
- Ulzetueva I.D., Khakhinov V.V., Budaeva V.S., Vanzhilov A.Yu. Studies of the mineral springs of siliceous composition in the Barguzin valley. *Vestnik Burjatskogo gosudarstvennogo universiteta. Himiya. Fizika*. 2015; (3): 70–72.
- Tsirempilova L.S., Sizykh T.P., Songolov V.I., Djomkin I. V. The effectiveness of the treatment of children with dysmetabolic oxalate nephropathy. at the resort "Arshan". *Bajkal'skij medicinskij zhurnal (Baikal Medical Journal)*. 2003; 39 (4): 55–60.
- Chelnokova B.I. The use of thermal waters of Primorye, Khabarovsk and Kamchatka regions, the Jewish autonomous region in sanator-but-spa treatment. *Zdorov'e. Medicinskaja jekologija. Nauka. (Health. Medical. Ecology. Science)*. 2017; 4(71): 74–80. doi: 10.528/zenodo.835328.
- Shamraeva V.V., Holodok L.G., Romancova E.B., Holodok O.A. Sanatarno-kurortnaja pomoshh' detjam. *Uchebnoe posobie dlja studentov, obuchajushihhsja po special'nosti pediatrija i lechebnoe delo dlja vneauditornoj raboty*. Blagoveshensk: 2009.
- Shpeizer G.M., Makarov A.A., Rodionova V.A., Mineeva L.A. Shumakskie mineral waters. *Izvestiya Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya «Nauki o Zemle» (The bulletin of Irkutsk state university. Series «Earth Sciences»)*. 2012; 5(1): 203–309.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЦИНКА И МЕДИ
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА (ОБЗОР)С.В. Нотова¹, Е.В. Кияева^{1*}, Т.В. Казакова¹, О.В. Маршинская¹, Д.В. Поляница²¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», Институт биоэлементологии,
Россия, 460018, г. Оренбург, просп. Победы, д. 13² АНО «Центр биотической медицины»,
Россия, 105064, Москва, ул. Земляной Вал, д. 46

РЕЗЮМЕ. Сахарный диабет 2-го типа и сопутствующие ему заболевания достигли масштабов эпидемии. Прогнозируемое общее число взрослых с диабетом, по данным ряда авторов, возрастет до 592 миллионов в 2035 году. Сахарный диабет может привести к нефропатии, полинейропатии, ретинопатии, сердечно-сосудистым заболеваниям, ампутациям конечностей и т.д. Имеющиеся в современной литературе данные демонстрируют взаимосвязь ряда химических элементов с особенностями течения сахарного диабета 2-го типа. Известно, что микроэлементы участвуют в многочисленных биохимических реакциях, в том числе связанных с метаболизмом инсулина и глюкозы. Нарушение статуса микроэлементов при сахарном диабете может способствовать развитию инсулинорезистентности и развитию диабетических осложнений. С другой стороны, прогрессирование диабета может привести к изменению метаболизма микроэлементов в тканях.

Цель работы – анализ имеющихся литературных данных об особенностях метаболизма цинка и меди у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Проведенный анализ литературных источников показал, что уровни цинка и меди, сахарный диабет и его осложнения не просто коррелируют, но имеют сложную взаимосвязь. Для адекватного изучения этого вопроса необходимы дополнительные исследования, способные улучшить наше понимание роли этих микроэлементов в борьбе с окислительным стрессом и прогнозом сахарного диабета 2-го типа, так как результаты, доступные в литературе, все еще противоречивы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2-го типа, микроэлементы, цинк, медь.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних лет отмечается неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа по всему миру (Tinajero, Malik, 2021). Прогнозируемое общее число взрослых с диабетом, по данным ряда авторов, возрастет до 592 миллионов в 2035 году (Siddiqui et al., 2014).

Сахарный диабет характеризуется хроническим нарушением обмена веществ, возникающим вследствие абсолютного или относительно отсутствия продукции инсулина бета-клетками поджелудочной железы, отсутствием действия инсулина или обоих этих факторов. Около 90–95% пациентов страдают диабетом 2-го типа, который характеризуется прежде всего резистентностью к инсулину, гиперинсулинемией и дисфункцией бета-клеток. Сахарный диабет может привести к нефропатии, полинейропатии, ретинопатии, сердечно-сосудистым заболеваниям, ампутациям конечностей и т.д.

Имеющиеся в современной литературе данные демонстрируют взаимосвязь ряда химических элементов с особенностями течения сахарного диабета 2-го типа (Simić et al., 2017; Sanjeevi et al., 2018; Kim et al., 2019; Feng et al., 2020; Bjørklund et al., 2020; Skalný et al., 2021). Нарушение статуса микроэлементов при сахарном диабете может способствовать развитию инсулинорезистентности и развитию диабетических осложнений. С другой стороны, прогрессирование диабета может привести к изменению метаболизма микроэлементов в тканях (Viktorínová et al., 2009).

**ОБМЕН ЦИНКА
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го типа**

Известно, что микроэлементы участвуют в многочисленных биохимических реакциях, в том числе связанных с метаболизмом инсулина и

* Адрес для переписки:
Кияева Елена Викторовна
E-mail: elena_sap@mail.ru

глюкозы. Связь между Zn^{2+} , диабетом и инсулином установлена в 1930-х годах, когда было показано, что кристаллизованный инсулин содержит Zn^{2+} и что Zn^{2+} вместе с ионами других металлов может обратимо запускать кристаллизацию инсулина (Scott D.A., 1934). Эпидемиологические исследования также продемонстрировали взаимосвязь диабета и общего уровня цинка в организме (Bandeira et al., 2017). Так, у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов уровни цинка в сыворотке крови значительно снижены (Basaki et al., 2012), в то время как экскреция цинка с мочой повышена. Имеются данные о взаимосвязи низкого уровня Zn в сыворотке и резистентности к инсулину у женщин с преддиабетом (Skalnaya et al., 2018). Метаанализ, проведенный исследовательской группой (Fernández-Cao et al., 2019), выявил связь между концентрацией цинка в сыворотке/плазме и повышенным риском сахарного диабета 2-го типа у населения в целом. Более ранние исследования также показали прямую корреляцию между обменным пулом Zn и инсулином натощак и значениями индекса инсулинорезистентности (Perez et al., 2018).

Известно, что диабет связан с множеством потенциально инвалидизирующих макро- и микрососудистых осложнений. Продемонстрировано, что добавки цинка предотвращают или уменьшают ассоциированные с диабетом заболевания, включая нефропатию (Barman et al., 2018), кардиомиопатию (Wang et al., 2017), дисфункцию легких (Sacan et al., 2016), катаракту (Barman, Srinivasan, 2019), остеопороз (Qi et al., 2020) и др.

Цинк, являясь кофактором фермента супероксиддисмутазы, регулирующего детоксикацию активных форм кислорода, обладает антиоксидантными свойствами и защищает от окислительного стресса, вызванного хронической гипергликемией (Cruz et al., 2015). Антигенные свойства цинка влияют на связывание инсулина с мембранами гепатоцитов, и его дефицит может привести к повышению резистентности к инсулину и гипергликемии. Повышенный уровень глюкозы, в свою очередь, вызывает гиперцинкурию (Siddiqui et al., 2014).

Известно, что β -клетки поджелудочной железы содержат очень высокие концентрации цинка по сравнению с другими клетками. В частности, показано, что секреторные гранулы инсулина имеют самое высокое содержание цинка в β -клетках (Foster et al., 1993). Цинк также

необходим для гексамеризации инсулина и его превращения из проинсулина в инсулин в аппарате Гольджи (Fukunaka, Fujitani, 2018). Цинк можно отнести к инсулиномиметикам, так как этот элемент стимулирует липогенез и поглощение глюкозы в изолированных адипоцитах, а ионы цинка действуют как инсулиномиметики посредством их прямого влияния на сигнальный путь инсулина (Maret, 2017).

Исследование Dhedhi M. Farooq с соавторами (Farooq et al., 2020) демонстрирует, что у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа средние уровни цинка значительно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Кроме того, выявлено, что уровень цинка в сыворотке крови отрицательно связан с уровнем сахара в крови натощак и гликированным гемоглобином ($p < 0,001$). Это означает, что при более низких значениях гликированного гемоглобина концентрация цинка в сыворотке крови выше, и наоборот.

Показано, что влияние цинка на углеводный обмен при сахарном диабете 2-го типа зависит как от дозы, так и от продолжительности его применения. Так, краткосрочное (<12 недель) применение цинка снижало уровни глюкозы и триглицеридов, а также резистентность к инсулину, в то время как длительное применение (>12 недель) снижало уровень глюкозы в сыворотке, триглицеридов, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности. Применение цинка в низких дозах (<25 мг/день) значительно снижало уровень глюкозы в сыворотке, триглицериды, общий холестерин и липопротеины низкой плотности, а также снижалась резистентность к инсулину. Значительное снижение инсулинорезистентности и гликированного гемоглобина выявлено в случае приема высоких доз цинка (≥ 25 мг/сут). Таким образом, авторы рекомендуют длительный прием цинка в низких дозах для значительного улучшения метаболических параметров у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (Romano, Boy, 2021). В другом исследовании также было продемонстрировано значительное улучшение профиля липидов у пациентов с диабетом в ответ на прием цинка (Asbaghi et al., 2020).

Известно, что у лабораторных животных с инсулинорезистентностью добавки цинка повышают чувствительность к инсулину и благотворно влияют на некоторые компоненты системы антиоксидантной защиты (Faure et al., 2007). Другое исследование показало, что добавление

цинка в рацион животных с сахарным диабетом восстанавливало активность ферментов антиоксидантной защиты (каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы) и увеличивало синтез глутатиона (Bădescu et al., 1993). Индуцированное диабетом окислительное повреждение почек, воспаление и повышенная экспрессия медиаторов фиброза также были заметно ослаблены добавками цинка, которые опосредовали экспрессию металлотионеина (Tang et al., 2010; Zhang et al., 2015). Исследования *in vivo* на крысах с диабетом показали, что цинк облегчает диабетическую периферическую нейропатию путем ингибирования окислительного стресса и активизации металлотионеина в периферических нервах крыс (Liu et al., 2014).

Несмотря на довольно четкие указания на положительный эффект цинка при сахарном диабете 2-го типа, результаты эпидемиологических исследований, касающихся взаимосвязи между статусом цинка и добавками цинка при этом заболевании, все еще противоречивы (Ruz et al., 2016). Напротив, экспериментальные исследования *in vivo*, направленные на изучение противодиабетического потенциала цинка, менее противоречивы.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА МЕДИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

За последние несколько десятилетий проведен ряд исследований по изучению взаимосвязи между содержанием меди в организме и сахарным диабетом. Медь присутствует в организме в концентрациях от 50 мг до 120 мг. Этот микроэлемент обнаруживается в высоких концентрациях в печени, мозге и костях и в меньшей степени в сердце, поджелудочной железе и почках (Gembillo et al., 2022). Известно, что медь играет важную роль в регуляции активности многочисленных ферментов и синтезе структурных компонентов, а также участвует во многих физиологических и биологических процессах, включая ангиогенез, реакцию на гипоксию, нейромодуляцию и т.п. (Brewer, 2003). Как избыток, так и дефицит меди может привести к неблагоприятным последствиям для здоровья. Влияние меди на окислительно-восстановительные процессы варьирует в зависимости от уровня потребления, поскольку она может действовать и как антиоксидант, и как прооксидант (Yin et al., 2012). Медь является важным компонентом медь-цинк-содержащей супероксиддисмутазы (Maritim et

al., 2003), которая обеспечивает выведение свободных радикалов во всех клетках организма, тем самым защищая от окислительного стресса (Fujii et al., 2022). Избыток меди способствует выработке активных форм кислорода, что увеличивает окислительный стресс и, в конечном итоге, приводит к диабету (Jomova, Valko, 2011).

Литературные данные о взаимосвязи между потреблением меди и риском развития сахарного диабета достаточно противоречивы. Несколько исследований показали, что концентрация меди в сыворотке выше у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа по сравнению со здоровыми людьми (Naka et al., 2013). Другое исследование продемонстрировало, что те, кто потреблял больше меди и железа с пищей, имели более высокий риск развития сахарного диабета 2-го типа, причем риск был более выражен среди пожилых людей, людей с избыточным весом, курильщиков и тех, у кого в семейном анамнезе был диабет (Eshak et al., 2018). В свою очередь Cui Z. с соавторами не обнаружили значимой связи между потреблением меди с пищей и риском развития сахарного диабета 2-го типа у взрослых китайцев (Cui et al., 2022). Ailin Falkmo Hansen с учеными оценили содержание 26 микроэлементов в цельной крови у пациентов на ранней стадии диабета 2-го типа (Hansen et al., 2017). В исследовании также не выявлено взаимосвязи сахарного диабета 2-го типа с уровнем меди в крови. Подобное исследование проводили Anica Simić с соавторами – они оценивали содержание 25 химических элементов в крови пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (Simić et al., 2017). Ученые также не выявили статистически значимой взаимосвязи уровня меди в крови с диабетом 2-го типа.

Philbert SA с соавторами оценивали содержание меди в гиппокампе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (Philbert et al., 2022). Ученые обнаружили значительное повышение содержания уровня меди в гиппокампе. Такой уровень меди в гиппокампе характерен для пациентов с нелеченой болезнью Вильсона–Коновалова. Основываясь на этих результатах, исследователи предположили, что повышенный уровень меди в гиппокампе может способствовать его атрофии при сахарном диабете 2-го типа, вероятно, из-за окислительного стресса, вызванного дисгомеостазом меди в организме.

Проведен ряд исследований по изучению взаимосвязи между гликемическим контролем и уровнем меди в крови. Naka T. с соавторами вы-

явили корреляционную связь между содержанием меди в сыворотке и уровнем гликированного гемоглобина (Naka et al., 2013). После снижения уровня гликированного гемоглобина на фоне лечения отмечалась тенденция к снижению уровня меди. Из полученных результатов следует, что контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа может изменить уровень меди в сыворотке. Sonkar с коллегами также изучали влияние уровня глюкозы в крови на концентрации микроэлементов в сыворотке (Sonkar et al., 2021). Они получили другие данные. Так, в группе диабетиков с гликированным гемоглобином >7, с сопутствующей гипертензией и гипотиреозом, уровни цинка, меди, селена и магния в сыворотке были значительно ниже, чем в контрольной группе.

Согласно данным некоторых исследователей, наличие диабетических осложнений может сопровождаться дисбалансом ряда микроэлементов. Как продемонстрировали Chen с коллегами, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, осложненным ретинопатией и сосудистыми заболеваниями, уровни меди в плазме оказались выше, а уровни магния и цинка - немного ниже по сравнению с пациентами с диабетом без осложнений (Chen et al., 1995).

В другом исследовании ученые (Omidian et al., 2021) определяли уровни меди, магния и цинка в плазме и эритроцитах у пациентов, страдающих

сахарным диабетом 2-го типа с метаболическим синдромом. Проведенное исследование показало, что уровни меди, магния и цинка в плазме были значительно ниже в группе пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом, тогда как в эритроцитах у этих пациентов наблюдалось значительное снижение только уровней меди.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в литературе представлены данные о связи сахарного диабета 2-го типа с изменениями статуса микроэлементов, хотя окончательно не определено, является ли какой-либо из двух факторов причинным для другого. Проведенный анализ литературных источников показал, что уровни цинка и меди, сахарный диабет и его осложнения не просто коррелируют, но имеют сложную взаимосвязь. Для адекватного изучения этого вопроса необходимы дополнительные исследования, способные улучшить наше понимание роли этих микроэлементов в борьбе с окислительным стрессом и прогнозом сахарного диабета 2-го типа, так как доступные в литературе результаты все еще противоречивы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-25-00600).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Asbaghi O, Sadeghian M, Fouladvand F, Panahande B, Nasiri M, Khodadost M, Shokri A, Pirouzi A, Sadeghi O. Effects of zinc supplementation on lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020 Jul 24; 30(8): 1260–1271. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.03.021. Epub. 2020 Mar. 28. PMID: 32451277.
- Bădescu M., Păduraru I., Colev V., Saramet A., Bohotin C., Bădescu L. The relation zinc-lipidic peroxidation in experimental diabetes mellitus. *Rom J Physiol*. 1993 Jul-Dec; 30(3–4): 167–171. PMID: 7582928.
- Bandeira V.D.S., Pires L.V., Hashimoto L.L., Alencar L.L., Almondes K.G.S., Lottenberg S.A., Cozzolino S.M.F. Association of reduced zinc status with poor glycemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J. Trace Elem. Med. Biol*. 2017 Dec; 44:132–136. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.07.004. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28965568.
- Barman S., Pradeep S.R., Srinivasan K. Zinc supplementation alleviates the progression of diabetic nephropathy by inhibiting the overexpression of oxidative-stress-mediated molecular markers in streptozotocin-induced experimental rats. *J. Nutr. Biochem*. 2018 Apr; 54: 113–129. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.11.008. Epub. 2017 Dec. 11. PMID: 29331868.
- Barman S., Srinivasan K. Zinc Supplementation Ameliorates Diabetic Cataract Through Modulation of Crystallin Proteins and Polyol Pathway in Experimental Rats. *Biol Trace Elem Res*. 2019 Jan; 187(1): 212–223. DOI: 10.1007/s12011-018-1373-3. Epub. 2018 May 13. PMID: 29756175.
- Basaki M., Saeb M., Nazifi S., Shamsaei H.A. Zinc, copper, iron, and chromium concentrations in young patients with type 2 diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res*. 2012 Aug; 148(2): 161–164. doi: 10.1007/s12011-012-9360-6. Epub. 2012 Feb. 21. PMID: 22351156.
- Björklund G., Dadar M., Pivina L., Doşa M.D., Semenova Y., Aaseth J. The Role of Zinc and Copper in Insulin Resistance and Diabetes Mellitus. *Curr Med Chem*. 2020; 27(39): 6643–6657. DOI: 10.2174/0929867326666190902122155. PMID: 31475889.
- Brewer G.J. Copper in medicine. *Curr. Opin. Chem. Biol*. 2003 Apr; 7(2): 207–212. DOI: 10.1016/s1367-5931(03)00018-8. PMID: 12714053.
- Chen M.D., Lin P.Y., Tsou C.T., Wang J.J., Lin W.H. Selected metals status in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Biol. Trace Elem. Res*. 1995 Nov; 50(2): 119–124. DOI: 10.1007/BF02789414. PMID: 8605079.
- Cruz K.J., de Oliveira A.R., Marreiro Ddo N. Antioxidant role of zinc in diabetes mellitus. *World J. Diabetes*. 2015 Mar 15; 6(2): 333–337. DOI: 10.4239/wjd.v6.i2.333. PMID: 25789115; PMCID: PMC4360427.
- Cui Z., Zhou H., Liu K., Wu M., Li S., Meng S., Meng H. Dietary Copper and Selenium Intakes and the Risk of Type 2 Diabe-

- tes Mellitus: Findings from the China Health and Nutrition Survey. *Nutrients*. 2022 May 13; 14(10): 2055. DOI: 10.3390/nu14102055. PMID: 35631196; PMCID: PMC9142999.
- Eshak E.S., Iso H., Maruyama K., Muraki I., Tamakoshi A. Associations between dietary intakes of iron, copper and zinc with risk of type 2 diabetes mellitus: A large population-based prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2018 Apr; 37(2): 667–674. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.010. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28285974.
- Farooq D.M., Alamri A.F., Alwhahabi B.K., Metwally A.M., Kareem K.A. The status of zinc in type 2 diabetic patients and its association with glycemic control. *J. Family Community Med*. 2020 Jan-Apr; 27(1): 29–36. DOI: 10.4103/jfcm.JFCM_113_19. Epub 2020 Jan 13. PMID: 32030076; PMCID: PMC6984028.
- Faure P., Barclay D., Joyeux-Faure M., Halimi S. Comparison of the effects of zinc alone and zinc associated with selenium and vitamin E on insulin sensitivity and oxidative stress in high-fructose-fed rats. *J. Trace Elem. Med. Biol*. 2007; 21(2): 113–119. DOI: 10.1016/j.jtemb.2006.12.005. Epub 2007 Mar 6. PMID: 17499151.
- Feng J., Wang H., Jing Z., Wang Y., Cheng Y., Wang W., Sun W. Role of Magnesium in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biol Trace Elem Res*. 2020 Jul; 196(1): 74–85. DOI: 10.1007/s12011-019-01922-0. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31713111.
- Fernández-Cao J.C., Warthon-Medina M., Moran H.V, Arija V, Doepking C., Serra-Majem L., Lowe N.M. Zinc Intake and Status and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019 May 8; 11(5): 1027. DOI: 10.3390/nu11051027. PMID: 31071930; PMCID: PMC6567047.
- Foster M.C., Leapman R.D., Li M.X., Atwater I. Elemental composition of secretory granules in pancreatic islets of Langerhans. *Biophys J*. 1993 Feb; 64(2): 525–532. DOI: 10.1016/S0006-3495(93)81397-3. PMID: 8457676; PMCID: PMC1262355.
- Fujii J., Homma T., Osaki T. Superoxide Radicals in the Execution of Cell Death. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Mar 4; 11(3): 501. doi: 10.3390/antiox11030501. PMID: 35326151; PMCID: PMC8944419.
- Fukunaka A., Fujitani Y. Role of Zinc Homeostasis in the Pathogenesis of Diabetes and Obesity. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb 6; 19(2): 476. doi: 10.3390/ijms19020476. PMID: 29415457; PMCID: PMC5855698.
- Gembillo G., Labbozzetta V., Giuffrida A.E., Peritore L., Calabrese V., Spinella C., Stancanelli M.R., Spallino E., Visconti L., Santoro D. Potential Role of Copper in Diabetes and Diabetic Kidney Disease. *Metabolites*. 2022 Dec 22; 13(1): 17. doi: 10.3390/metabo13010017. PMID: 36676942; PMCID: PMC9866181.
- Hansen A.F., Simić A., Åsvold B.O., Romundstad P.R., Midthjell K., Syversen T., Flaten T.P. Trace elements in early phase type 2 diabetes mellitus-A population-based study. The HUNT study in Norway. *J. Trace Elem. Med. Biol*. 2017 Mar; 40: 46–53. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.12.008. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28159221.
- Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*. 2011 May 10; 283(2-3): 65–87. DOI: 10.1016/j.tox.2011.03.001. Epub 2011 Mar 23. PMID: 21414382.
- Kim J., Chung H.S., Choi M.K., Roh Y.K., Yoo H.J., Park J.H., Kim D.S., Yu J.M., Moon S. Association between Serum Selenium Level and the Presence of Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Diabetes Metab J*. 2019 Aug; 43(4): 447–460. DOI: 10.4093/dmj.2018.0123. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30688047; PMCID: PMC6712224.
- Liu F., Ma F., Kong G., Wu K., Deng Z., Wang H. Zinc supplementation alleviates diabetic peripheral neuropathy by inhibiting oxidative stress and upregulating metallothionein in peripheral nerves of diabetic rats. *Biol. Trace Elem. Res*. 2014 May; 158(2): 211–218. DOI: 10.1007/s12011-014-9923-9. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24615552.
- Maret W. Zinc in Pancreatic Islet Biology, Insulin Sensitivity, and Diabetes. *Prev Nutr Food Sci*. 2017 Mar; 22(1): 1–8. DOI: 10.3746/pnf.2017.22.1.1. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28401081; PMCID: PMC5383135.
- Maritim A.C., Sanders R.A., Watkins J.B. 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J. Biochem. Mol. Toxicol*. 2003; 17(1): 24–38. doi: 10.1002/jbt.10058. PMID: 12616644.
- Naka T., Kaneto H., Katakami N., Matsuoka T.A., Harada A., Yamasaki Y., Matsuhisa M., Shimomura I. Association of serum copper levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Endocr. J*. 2013; 60(3): 393–396. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0342. Epub 2012 Nov 29. PMID: 23197044.
- Omidian A., Pourfarzam M., Ghanadian S.M., Zadhoush F. Determination of plasma and erythrocyte levels of copper, magnesium and zinc by atomic absorption spectrometry in type-2 diabetes mellitus patients with metabolic syndrome. *Res. Pharm. Sci*. 2021 Nov 11; 17(1): 86–98. DOI: 10.4103/1735-5362.329929. PMID: 34909047; PMCID: PMC8621840.
- Perez A., Rojas P., Carrasco F., Basfi-Fer K., Perez-Bravo F., Codoceo J., Inostroza J., Galgani J.E., Gilmore L.A., Ruz M. Association between zinc nutritional status and glycemic control in individuals with well-controlled type-2 diabetes. *J. Trace Elem. Med. Biol*. 2018 Dec; 50: 560–565. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.03.019. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29631853.
- Philbert S.A., Schönberger S.J., Xu J., Church S.J., Unwin R.D., Cooper G.J.S. Elevated hippocampal copper in cases of type 2 diabetes. *EBioMedicine*. 2022 Dec; 86: 104317. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104317. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36335667; PMCID: PMC9646855.
- Pompano L.M., Boy E. Effects of Dose and Duration of Zinc Interventions on Risk Factors for Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr*. 2021 Feb 1; 12(1): 141–160. DOI: 10.1093/advances/nmaa087. Erratum in: *Adv Nutr*. 2021 Jun 1; 12(3): 1049. PMID: 32722790; PMCID: PMC7850144.
- Qi S., He J., Zheng H., Chen C., Jiang H., Lan S. Zinc Supplementation Increased Bone Mineral Density, Improves Bone Histomorphology, and Prevents Bone Loss in Diabetic Rat. *Biol. Trace Elem Res*. 2020 Apr; 194(2): 493–501. DOI: 10.1007/s12011-019-01810-7. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31363990.
- Ruz M., Carrasco F., Sánchez A., Perez A., Rojas P. Does Zinc Really "Metal" with Diabetes? The Epidemiologic Evidence. *Curr Diab Rep*. 2016 Nov; 16(11):111. DOI: 10.1007/s11892-016-0803-x. PMID: 27665301.
- Sacan O., Turkyilmaz I.B., Bayrak B.B., Mutlu O., Akev N., Yanardag R. Zinc supplementation ameliorates glycoprotein components and oxidative stress changes in the lung of streptozotocin diabetic rats. *Biometals*. 2016 Apr; 29(2): 239–248. DOI: 10.1007/s10534-016-9911-y. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26817646.
- Sanjeevi N., Freeland-Graves J., Beretvas S.N., Sachdev P.K. Trace element status in type 2 diabetes: A meta-analysis. *J Clin Diagn Res*. 2018 May; 12(5): OE01-OE08. DOI: 10.7860/JCDR/2018/35026.11541. PMID: 29911075; PMCID: PMC5998684.

- Scott D.A. Crystalline insulin. *Biochem J.* 1934; 28(4): 1592–1602.1. DOI: 10.1042/bj0281592. PMID: 16745551; PMCID: PMC1253372.
- Siddiqui K., Bawazeer N., Joy S.S. Variation in macro and trace elements in progression of type 2 diabetes. *ScientificWorldJournal.* 2014; 2014: 461591. doi: 10.1155/2014/461591. Epub 2014 Aug 5. PMID: 25162051; PMCID: PMC4138889.
- Simić A., Hansen A.F., Åsvold B.O., Romundstad P.R., Midthjell K., Syversen T., Flaten T.P. Trace element status in patients with type 2 diabetes in Norway: The HUNT3 Survey. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017 May; 41: 91–98. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.03.001. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28347468.
- Skalnaya M.G., Skalny A.V., Serebryansky E.P., Yurasov V.V., Skalnaya A.A., Tinkov A.A. ICP-DRC-MS analysis of serum essential and toxic element levels in postmenopausal prediabetic women in relation to glycemic control markers. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2018 Dec; 50: 430–434. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.09.008. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28941826.
- Skalny A.V., Aschner M., Tinkov A.A. Zinc. *Adv Food Nutr Res.* 2021; 96: 251–310. DOI: 10.1016/bs.afnr.2021.01.003. Epub 2021 May 24. PMID: 34112355; PMCID: PMC8208231.
- Sonkar S.K., Parmar K.S., Ahmad M.K., Sonkar G.K., Gautam M. An observational study to estimate the level of essential trace elements and its implications in type 2 diabetes mellitus patients. *J. Family Med Prim Care.* 2021 Jul; 10(7): 2594–2599. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2395_20. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34568141; PMCID: PMC8415681.
- Tang Y., Yang Q., Lu J., Zhang X., Suen D., Tan Y., Jin L., Xiao J., Xie R., Rane M., Li X., Cai L. Zinc supplementation partially prevents renal pathological changes in diabetic rats. *J. Nutr. Biochem.* 2010 Mar; 21(3): 237–246. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2008.12.010. Epub 2009 Apr 14. PMID: 19369054.
- Tinajero M.G., Malik V.S. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021 Sep; 50(3): 337–355. DOI: 10.1016/j.ecl.2021.05.013. PMID: 34399949.
- Viktorínová A., Toserová E., Krizko M., Duracková Z. Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism.* 2009 Oct; 58(10): 1477–1482. DOI: 10.1016/j.metabol.2009.04.035. Epub 2009 Jul 9. PMID: 19592053.
- Wang S., Wang B., Wang Y., Tong Q., Liu Q., Sun J., Zheng Y., Cai L. Zinc Prevents the Development of Diabetic Cardiomyopathy in db/db Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2017 Mar 7; 18(3): 580. DOI: 10.3390/ijms18030580. PMID: 28272348; PMCID: PMC5372596.
- Yin J.J., Fu P.P., Lutterodt H., Zhou Y.T., Antholine W.E., Wamer W. Dual role of selected antioxidants found in dietary supplements: crossover between anti- and pro-oxidant activities in the presence of copper. *J Agric Food Chem.* 2012 Mar 14; 60(10): 2554–2561. DOI: 10.1021/jf204724w. Epub 2012 Feb 28. PMID: 22339379; PMCID: PMC3971523.
- Zhang X., Liang D., Chi Z.H., Chu Q., Zhao C., Ma R.Z., Zhao Y., Li H. Effect of zinc on high glucose-induced epithelial-to-mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells. *Int. J. Mol. Med.* 2015 Jun; 35(6): 1747–1754. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2170. Epub 2015 Apr 7. PMID: 25872526.

ZINC AND COPPER METABOLIC DISORDERS IN TYPE 2 DIABETES (REVIEW)

S.V. Notova¹, E.V. Kiyayeva¹, T.V. Kazakova¹, O.V. Marshinskaia¹, D.V. Polyanytsa²

¹Orenburg State University, Institute of Bioelementology, Prospect Pobedy, 13, Orenburg, 460018, Russia

²ANO "Center for Biotic Medicine", Zemlyanoy Val str., d. 46, Moscow, 105064, Russia

ABSTRACT. Type 2 diabetes and its associated diseases have reached epidemic proportions. The total number of adults with diabetes is projected to rise to 592 million in 2035, according to a number of authors. Diabetes mellitus can lead to nephropathy, polyneuropathy, retinopathy, cardiovascular disease, limb amputations, etc. The data available in modern literature demonstrate the relationship of a number of chemical elements with the characteristics of the course of type 2 diabetes mellitus. It is known that trace elements are involved in numerous biochemical reactions, including those associated with the metabolism of insulin and glucose. Violation of the status of trace elements in diabetes mellitus can contribute to the development of insulin resistance and the development of diabetic complications. On the other hand, the progression of diabetes can lead to changes in the metabolism of trace elements in tissues.

The purpose of this work is to analyze the available literature sources on the features of zinc and copper metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. The analysis of literature sources showed that the levels of zinc and copper, diabetes mellitus and its complications not only correlate, but have a complex relationship. To adequately address this issue, more research is needed to improve our understanding of the role of these micronutrients in combating oxidative stress and the prognosis of type 2 diabetes mellitus, as the results available in the literature are still inconsistent.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus, trace elements, zinc, copper.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ГИПОНАТРИЕМИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ САРКОПИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕМОДИАЛИЗ

В.Н. Цыган¹, О.Л. Борискина^{1*}, А.А. Яковенко²

¹ «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 37

² «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

РЕЗЮМЕ. Гипонатриемия может приводить к ухудшению функций центральной нервной системы и работы мышечной системы. Результаты опубликованных исследований подтверждают важность раннего выявления и лечения гипонатриемии как фактора риска возрастных заболеваний и ухудшения качества жизни пожилых людей. Хронической болезни почек (ХБП) соответствуют как электролитные нарушения, так и повреждение скелетных мышц, однако на данный момент недостаточно публикаций, описывающих взаимосвязь гипонатриемии и саркопии для понимания патогенетических механизмов развития вторичной саркопии при ХБП и определения возможных путей ее коррекции. Цель работы - проанализировать взаимосвязь гипонатриемии и саркопии как патологического состояния, характеризующегося снижением массы и функции скелетных мышц, у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. Проведено рутинное обследование и мониторинг биохимических показателей, включая уровень натрия сыворотки крови, выполнены динамометрия, четырёхметровый тест и биоимпедансометрия для определения саркопии согласно критериям EWGSOP2 у 196 пациентов с диагнозом ХБП С5, получающих терапию хроническим гемодиализом более одного года. У 47 (24%) участников выявлена гипонатриемия легкой степени. При этом у женщин она встречалась чаще, чем у мужчин – 63,8 и 36,2% соответственно ($\chi^2=5,086$, $p=0,024$) и не зависела от возраста $p=0,176$. Саркопия была диагностирована у 119 пациентов (60,7%). Выявлены статистически значимые различия в силе кисти, аппендикулярной массе скелетной мускулатуры (АМСМ) и индексе аппендикулярной массы скелетной мускулатуры (ИАМСМ) в зависимости от уровня натрия. Проведен логистический регрессионный анализ, в котором показано, что уровень натрия может рассматриваться в качестве предиктора саркопии у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипонатриемия, саркопия, хроническая болезнь почек.

ВВЕДЕНИЕ

Хронические воспалительные заболевания и состояния, в частности хроническая болезнь почек (ХБП) сопровождаются снижением массы и функции скелетных мышц. Среди патогенетических механизмов, обуславливающих данную связь, можно выделить метаболический ацидоз, резистентность к инсулину, снижение витамина D, нарушение гормональной регуляции, а также снижение аппетита, ограничение питания и нарушение кишечной микрофлоры (Carrero et al., 2016).

Известно, что с возрастом происходит снижение массы, силы и работоспособности мышц.

Такое патологическое состояние согласно данным EWGSOP определяется как первичная саркопия, в то время как аналогичные нарушения, связанные с хроническими заболеваниями, – вторичная саркопия. Распространенность саркопии закономерно увеличивается с возрастом, но в то же время зависит от степени выраженности метаболических и воспалительных изменений при хронических заболеваниях. (Cruz-Jentoft et al., 2019).

Поскольку почки играют важную роль в гомеостазе натрия и балансе жидкости, то законо-

* Адрес для переписки:

Борискина Ольга Леонидовна

E-mail: okhrushcheva@ya.ru

мерно при ХБП повышается вероятность отклонения уровня натрия в сыворотке крови от нормы из-за снижения способности почек поддерживать водный гомеостаз (Pérez-García et al., 2016). В исследовании Inoue и соавт. (2023) продемонстрировано, что гипонатриемия – распространенное осложнение у лиц с ХБП, и ее наличие повышает риск смертности пациентов.

Легкая гипонатриемия часто не принимается во внимание ни пациентами, ни врачами. Врачи часто не решаются лечить бессимптомную легкую гипонатриемию, особенно если уровень натрия составляет ≥ 130 ммоль/л. Тем не менее в ряде публикаций, в частности в исследовании Dekker и соавт. (2016) сообщалось о значительном улучшении повседневной деятельности и когнитивных функций у гериатрических пациентов, получавших эффективное лечение гипонатриемии. Это свидетельствует о важности лечения даже легкой гипонатриемии и ее потенциальном влиянии на здоровье пожилых людей (Brinkkoetter et al., 2019). В исследованиях показано, что хроническая гипонатриемия может играть непосредственную роль в возникновении дегенеративных заболеваний, в частности возрастных мультиорганных патологий. Гипонатриемия в сочетании с другими сопутствующими заболеваниями, часто встречающимися у пожилых людей, может также серьезно ослаблять защитные силы организма от окислительного стресса. В результате длительный низкий уровень натрия может ускорить процесс старения и послужить независимым фактором, повышающим риск развития возрастных заболеваний, в том числе саркопении. Распространенность гипонатриемии постепенно увеличивается с возрастом, и наиболее выраженное ее влияние на заболеваемость и смертность наблюдается в пожилом возрасте (Uradhyay et al., 2006). Поскольку хроническая болезнь почек рассматривается как модель ускоренного старения, патологическое влияние гипонатриемии, характерное для пожилых пациентов, может проявляться у таких больных в более раннем возрасте.

В ряде исследований выявлено, что гипонатриемия повышает риск падений у пациентов и снижения когнитивных способностей (Spasovski et al., 2014; Hosseini et al., 2018). Падения не только приводят к физическим травмам, но и вызывают страх падения, что может негативно сказаться на независимости и уровне физической активности человека, в итоге способствуя развитию синдрома

хрупкости (de Souza et al., 2022). Длительная гипонатриемия, продолжающаяся более одного месяца, связана со снижением аппетита и потребления пищи (Decaux et al., 2020).

Ограничение физической активности и белково-энергетическая недостаточность вызывает снижение массы скелетной мускулатуры, негативно влияет на силу мышц и их работоспособность. Учитывая, что даже легкие случаи гипонатриемии связаны с повышенной заболеваемостью и смертностью, данное состояние может привести к значительным затратам на медицинское обслуживание и госпитализацию, что является существенным экономическим бременем (Mohan S et al., 2013).

Ц е л ь р а б о т ы – анализ взаимосвязи гипонатриемии и саркопении как патологического состояния, характеризующегося снижением массы и функции скелетных мышц, у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 196 пациентов, среди них 99 мужчин (50,5%) и 97 женщин (40,5%) с установленным диагнозом хроническая болезнь почек, стадия 5 (ХБП С5), получающих терапию хроническим гемодиализом более года. Среди включенных в исследование пациентов 63 (32,1%) человека было старше 65 лет (пожилой возраст согласно классификации ВОЗ), а 133 участника относились к лицам молодого и среднего возраста. Медиана возраста пациентов составила 61 [54; 66] год.

Всем пациентам выполняли объективное обследование (оценку антропометрических показателей – рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), измерение обхвата плеча и толщины кожно-жировой складки над трицепсом с последующим расчетом окружности мышц плеча, АД, ЧСС). Лабораторное обследование (клинический и биохимический анализы крови) проводили с помощью автоматического анализатора Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария). Для диагностики саркопении, согласно критериям EWGSOP2 (Cruz-Jentoft et al., 2019), выполняли динамометрию с помощью ручного динамометра Kern – MAP 80K1S (Германия), четырёхметровый тест для определения скорости ходьбы и биоимпедансометрию с помощью восьмиточечного тактильного тетраполярного мультичастотного биоимпедансометра InBody 770 (InBody, Южная Корея).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы IBM SPSS

Statistics v. 26.0. Для проверки параметров на нормальность распределения использовали метод Колмогорова–Смирнова. Учитывая, что большинство показателей не подчинялись закону нормального распределения, для оценки взаимосвязей применяли непараметрические методы статистики: для сравнения количественных переменных двух независимых выборок – U-тест Манна–Уитни; для корреляционного анализа – метод Спирмена (коэффициент корреляции обозначен как ρ); для сравнения качественных и номинальных показателей – метод χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 196 обследованных пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом, у 47 (24%) выявлена гипонатриемия легкой степени. При этом у женщин она встречалась чаще, чем у мужчин – 63,8 и 36,2% соответственно. ($\chi^2=5,086$, $p=0,024$). Взаимосвязи между возрастом пациентов и распространенностью гипонатриемии не отмечено ($U=3043,0$, $z=-1,353$, $p=0,176$). У пациентов молодого и среднего возраста гипонатриемия выявлена у 26%, а среди

пожилых пациентов – у 19%, $\chi^2=1,239$, $p=0,266$, что также подтверждает отсутствие различий в выявлении гипонатриемии в зависимости от возраста у пациентов, получающих хронический гемодиализ.

Саркопения выявлена у 119 пациентов (60,7%), причем у 47 из них наблюдалась тяжелая форма, характеризующаяся сочетанным снижением силы, массы и работоспособности скелетной мускулатуры.

При сравнении показателей скелетной мускулатуры в зависимости от наличия саркопении выявлены статистически значимые различия в силе кисти, аппендикулярной массе скелетной мускулатуры (АМСМ) и индексе аппендикулярной массы скелетной мускулатуры (ИАМСМ) (табл. 1). При проведении анализа взаимосвязи между уровнем натрия и показателями скелетной мускулатуры наблюдались статистически значимые корреляции с силой кисти ($\rho=0,207$, $p=0,004$), массой скелетной мускулатуры ($\rho=0,386$, $p<0,001$), аппендикулярной массой скелетной мускулатуры ($\rho=0,37$, $p<0,001$) и индексом аппендикулярной массы скелетной мускулатуры ($\rho=0,327$, $p<0,001$).

Таблица 1. Показатели силы, массы и работоспособности скелетной мускулатуры в зависимости от наличия гипонатриемии

Показатель	Нормальный уровень натрия сыворотки *	Гипонатриемия * ($\text{Na}^+ < 135$ ммоль/л)	Уровень различий
Сила кисти, кг	21 [15; 24]	17 [14; 23]	$U=2791,0$ $Z=-2,101$ $p=0,036^{**}$
Аппендикулярная масса скелетной мускулатуры, кг	16,42 [14,13; 19,16]	14,67 [13,58; 16,59]	$U=2539,5$ $Z=-2,837$ $p=0,005^{**}$
Индекс аппендикулярной массы скелетной мускулатуры, кг/м ²	5,96 [5,27; 6,64]	5,49 [4,57; 6,07]	$U=2627,5$ $Z=-2,578$ $p=0,01^{**}$
Скорость ходьбы, м/с	0,84 [0,79; 0,88]	0,84 [0,79; 0,89]	$U=3385,5$ $Z=-0,343$ $p=0,732$

Примечание: * – результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала, Me [Q_1 ; Q_3]; ** – статистически значимые различия на уровне $p < 0,05$.

К сожалению, диагностика саркопении в рутинной клинической практике представляет серьезные трудности в связи с отсутствием необходимого оборудования и квалификации для проведения обследования. Особенно это касается оценки массы скелетной мускулатуры. Однако известно, что косвенно массу скелетной мускулатуры можно оценить путем измерения окруж-

ности мышц плеча. У обследованных пациентов уровень натрия был достоверно связан с данным показателем ($\rho=0,206$, $p=0,004$).

Согласно критериям EWGSOP2, пороговым значением для выявления снижения мышечной силы считается сила кисти, измеряемая при динамометрии, составляющая в норме не менее 16 кг для женщин и не менее 27 кг для мужчин, а

пороговое значение для индекса АМСМ определяется как не менее 5,5 и 7,0 кг/м² для женщин и мужчин соответственно. При наличии у пациента снижения силы кисти, устанавливался диагноз возможной саркопении, а при дополнительном снижении индекса АМСМ или скорости ходьбы устанавливался диагноз саркопении, тяжелой степенью тяжести считалось наличие нарушения всех трех составляющих – силы, массы и работоспособности скелетной мускулатуры. Распространенность гипонатриемии в зависимости от

тяжести саркопении представлена в табл. 2, различий между группами не выявлено $\chi^2=3,011$ $p=0,39$.

Для оценки влияния уровня натрия, пола и окружности мышц плеча на развитие саркопении проведен логистический регрессионный анализ, позволяющий оценить вероятность саркопении у пациентов. Результаты анализа представлены в табл. 3. Общая процентная доля правильно предсказанных значений полученной регрессионной модели составила 76,5%.

Таблица 2. **Распределение пациентов в зависимости от гипонатриемии и тяжести саркопении**

Показатель	Норма	Возможная саркопения	Саркопения	Тяжелая саркопения	Всего
Нормонатриемия, n	44	18	52	35	149
% среди всех пациентов с нормонатриемией	29,5%	12,1%	34,9%	23,5%	100,0%
% от пациентов данной степени тяжести саркопении	84,6%	72,0%	74,3%	71,4%	76,0%
Гипонатриемия, n	8	7	18	14	47
% среди всех пациентов с гипонатриемией	17,0%	14,9%	38,3%	29,8%	100,0%
% от пациентов данной степени тяжести саркопении	15,4%	28,0%	25,7%	28,6%	24,0%
Всего, n	52	25	70	49	196

Таблица 3. **Результаты логистического регрессионного анализа**

Показатель	Коэффициент (В)	Среднеквадратическая ошибка	χ^2 Вальда	Значимость	Exp (В)
Уровень натрия, ммоль/л	-0,118	0,059	4,038	0,044	0,889
Пол*	-1,29	0,364	12,539	<0,001	0,275
Окружность мышц плеча, см	-0,386	0,066	34,410	<0,001	0,679
Константа	25,222	8,258	9,328	0,002	–

Примечание: * – для номинальной переменной «пол» использовано кодирование (0 – женский, 1 – мужской).

Таким образом, снижение уровня натрия сыворотки может быть одним из предикторов саркопении у пациентов, получающих хронический гемодиализ, который может использоваться в рутинной клинической практике для выявления пациентов, требующих углубленного обследования на наличие нарушений скелетной мускулатуры.

ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание натрия в организме среднего взрослого человека оценивается примерно в 92 г., большая часть которого находится во внеклеточной жидкости (50%) и скелетных мышцах (40%), и только 10% – во внутриклеточной жидкости. Кроме того, натрий играет важную роль в

сокращении мышечных волокон и передачи нервного импульса. (Strazzullo et al., 2014).

Таким образом, возможна прямая связь между уровнем натрия в организме и массой скелетной мускулатуры. Кроме того, по данным литературы, гипонатриемия может вызывать нарушения равновесия, шаткость походки, когнитивные расстройства и снижение аппетита, что может приводить к снижению физической активности пациентов и также вносить вклад в развитие саркопении. Также было показано на животных моделях, что гипонатриемия приводит к увеличению оксидативного стресса, который является одним из факторов, приводящих к саркопении.

Подтверждением описанных патогенетических механизмов можно считать значительное количество опубликованных работ, связывающих уровень натрия и различные нарушения скелетной мускулатуры. В частности, в исследовании Fujisawa С. и соавт. (2021) показано, что у пациентов с легкой гипонатриемией, несмотря на учет других факторов, значительно ниже индекс массы скелетной мускулатуры, слабее сила кисти и ниже скорость ходьбы по сравнению с группой нормонатриемии. Кроме того, в группе с легкой гипонатриемией был значительно выше риск развития саркопении, низкой физической работоспособности и нарушения равновесия. Таким образом, можно предположить, как гипонатриемия способствует развитию дисфункции походки и нарушению равновесия. Если рассматривать центральную нервную систему, то клетки мозга адаптируются к гипонатриемии путем увеличения объема жидкости и потери важных нейротрансмиттеров, таких как глутамат, который играет критическую роль в функции походки и равновесия (Schober et al., 2015). Выход глутамата из цитоплазмы во внеклеточное пространство может приводить к избыточной активации глутаматных рецепторов нейронов, что приводит к эксайтотоксическому повреждению и гибели клеток в ЦНС (Ayus et al., 2016). Тем не менее пока не ясно, при какой степени тяжести ги-

понатриемии могут возникать подобные эффекты в отношении медленной скорости ходьбы и дисфункции равновесия, в том числе и в случаях легкой гипонатриемии. Этот аспект требует дальнейших исследований для уточнения.

ВЫВОДЫ

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что уровень натрия служит предиктором саркопении у пациентов, получающих хронический гемодиализ, и может использоваться для выявления пациентов групп риска по развитию саркопении. Подтверждение причинно-следственной связи между уровнем натрия и силы кисти с помощью дальнейших исследований крайне необходимо. Этого можно достичь с помощью исследований, в которых учитываются другие факторы и проводится коррекция уровня натрия различными способами, в частности увеличение концентрации Na^+ в диализате или введением натрия извне, с последующим наблюдением за влиянием на силу кисти. Если причинно-следственная связь будет подтверждена дополнительными исследованиями, то эти знания могут оказаться полезными для диализных пациентов с гипонатриемией и выбора терапевтических мишеней для коррекции и профилактики саркопении, и как следствие увеличения их качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ayus J.C., Fuentes N.A., Negri A.L., Moritz M.L., Giunta D.H., Kalantar-Zadeh K., Nigwekar S.U., Thadhani R.I., Go A.S., De Quiros F.G. Mild prolonged chronic hyponatremia and risk of hip fracture in the elderly. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Oct; 31(10): 1662–1669. DOI: 10.1093/ndt/gfw029
- Bell F.C., Miller M.L. Life tables for the United States Social Security Area 1900–2100. 194, Social Security Administration Office of the Chief Actuary. SSA Pub. No. 11-11536. 2005. Available on-line: https://www.ssa.gov/oact/NOTES/pdf_studies/study120.pdf, consulted on April 3, 2023.
- Brinkkoetter P.T., Grundmann F., Ghassabeh P.J., Becker I., Johnsen M., Suárez V., Schulz R.J., Streichert T., Burst V. Impact of Resolution of Hyponatremia on Neurocognitive and Motor Performance in Geriatric Patients. *Sci Rep*. 2019 Aug 29; 9(1): 12526. DOI: 10.1038/s41598-019-49054-8.
- Carrero J.J., Johansen K.L., Lindholm B., Stenvinkel P., Cuppari L., Avesani C.M. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016; 90: 53–66.
- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., Cooper C., Landi F., Rolland Y., Sayer A.A., Schneider S.M., Sieber C.C., Topinkova E., Vandewoude M., Visser M., Zamboni M.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1; 48(1): 16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
- de Souza L.F., Canevar J.B., Moreira B. de S., Danielewicz A.L., de Avelar N.C.P. Association between fear of falling and frailty in community-dwelling older adults: a systematic review. *Clin Interv Aging*. 2022; 17: 129–140. DOI: 10.2147/CIA.S328423.
- Decaux G., Musch W., Gankam Kengue F. Low-solute in chronic asymptomatic hyponatremia related to SIADH: Think about food beyond water intake. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2020; 35: 2013–2014. DOI: 10.1093/ndt/gfaa147.
- Dekker M.J., Marcelli D., Canaud B., Konings C.J., Leunissen K.M., Levin N.W., Carioni P., Maheshwari V., Raimann J.G., van der Sande F.M., Usvyat L.A., Kotanko P., Kooman J.P. Unraveling the relationship between mortality, hyponatremia, inflammation and malnutrition in hemodialysis patients: results from the international MONDO initiative. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2016 Jul; 70(7): 779–784. DOI: 10.1038/ejcn.2016.49.
- Fujisawa C., Umegaki H., Sugimoto T., Samizo S., Huang C.H., Fujisawa H., Sugimura Y., Kuzuya M., Toba K., Sakurai T. Mild hyponatremia is associated with low skeletal muscle mass, physical function impairment, and depressive mood in the elderly. *BMC Geriatr*. 2021 Jan 6; 21(1): 15. DOI: 10.1186/s12877-020-01955-4.

Hosseini S.R., Baghitabar N., Mirzapour A., Oliaei F., Nooreddini H., Bijani A., Mouodi S. Hyponatremia, bone mineral density and falls in the elderly; Results from AHAP study. *Rom J Intern Med.* 2018 Mar 1; 56(1): 41–46. doi: 10.1515/rjim-2017-0032.

Inoue M., Nakai K., Tanaka S., Mitsui K., Tokumoto M., Tsuruya K., Kitazono T., Nakano T. Prevalence of hyponatremia and associated factors in patients with chronic kidney disease: the Fukuoka Kidney Disease Registry (FKR) study. *Clin. Exp. Nephrol.* 2023 Aug 29. DOI: 10.1007/s10157-023-02395-1.

Mohan S., Gu S., Parikh A., Radhakrishnan J. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: Results from NHANES. *Am. J. Med.* 2013; 126: 1127–1137. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.07.021.

Pérez-García R., Palomares I., Merello J.I., Ramos R., Maduell F., Molina M., Aljama P., Marcelli D.; ORD Group. Hyponatraemia, mortality and haemodialysis: An unexplained association. *Nefrologia.* 2016; 36(1): 42–50. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.nefro.2015.10.005.

Schober A.L., Mongin A.A. Intracellular levels of glutamate in swollen astrocytes are preserved via neurotransmitter reuptake and de novo synthesis: implications for hyponatremia. *J. Neurochem.* 2015; 135(1): 176–185.

Spasovski G., Vanholder R., Allolio B., Annane D., Ball S., Bichet D., Decaux G., Fenske W., Hoorn E.J., Ichai C., Joannidis M., Soupart A., Zietse R., Haller M., van der Veer S., Van Biesen W., Nagler E. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Intensive Care Med.* 2014 Mar; 40(3): 320–331. DOI: 10.1007/s00134-014-3210-2.

Strazzullo P., Leclercq C. Sodium. *Adv Nutr.* 2014 Mar 1; 5(2): 188–190. DOI: 10.3945/an.113.005215.

Upadhyay A., Jaber B.L., Madias N.E. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am. J. Med.* 2006; 119:S30–S35. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.05.005.

HYPONATREMIA AND INDICES OF SARCOPIENIA IN PATIENTS RECEIVING CHRONIC HAEMODIALYSIS TREATMENT

V.N. Tsigan¹, O.L. Boriskina¹, A.A. Yakovenko²

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov MO R, st. Academician Lebedeva, 37, St. Petersburg, 194044, Russia

² First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, st. Lev Tolstoy, 6-8, St. Petersburg, 197022, Russia

ABSTRACT. Hyponatremia can lead to deterioration of CNS function and muscle function. Studies indicate the importance of early recognition and treatment of hyponatremia as a risk factor for age-related diseases and impaired quality of life in the elderly. Chronic kidney disease (CKD) is associated with electrolyte abnormalities and skeletal muscle pathology, but studies describing the relationship between hyponatremia and sarcopenia to understand the pathogenetic mechanisms of the development of secondary sarcopenia in CKD and identify possible ways of its correction are currently insufficient. Aim of study: to investigate the relationship between hyponatremia and sarcopenia as a pathological condition characterised by a reduction in skeletal muscle mass and function in patients receiving chronic haemodialysis for end-stage kidney disease.

In 196 patients diagnosed with ESKD receiving chronic haemodialysis therapy for more than one-year, routine examination and monitoring of biochemical parameters including serum sodium level, dynamometry, 4-metre walk test and bioimpedanceometry were performed to determine sarcopenia according to EWGSOP2 criteria.

Mild hyponatremia was identified in 47 (24%) participants, with more prevalence in women (63.8%) than men (36.2%) ($\chi^2=5.086$, $p=0.024$) and was independent of age $p=0.176$. Sarcopenia was diagnosed in 119 patients (60.7%). Statistically significant variations in grip strength, appendicular skeletal muscle mass (ASM), and appendicular skeletal muscle mass index (ASMI) were found in relation to sodium levels. Logistic regression analysis was performed to show that sodium level can be considered as a predictor of sarcopenia in patients receiving chronic haemodialysis treatment.

KEYWORDS: hyponatremia, sarcopenia, chronic kidney disease.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПАТТЕРНОВ КУМУЛЯЦИИ ТОКСИЧНЫХ И ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ВОЛОСАХ ЖЕНЩИН ИЗ ГОРОДОВ ТВЕРЬ, ЯРОСЛАВЛЬ И ВОЛОГДА

А.А. Тиньков^{1,2*}, А.Р. Грабеклис^{2,3}, Т.В. Коробейникова^{2,3}, Ю.В. Зайцева¹,
Е.А. Флерова¹, А.Л. Мазалецкая¹, Н.Ф. Костина⁴, А.А. Степанов⁴

¹ Ярославский государственный университет имени П. Г. Демидова (ЯрГУ им. П.Г. Демидова)
Россия, г. Ярославль, 150003, ул. Советская, д. 14

² Российский университет дружбы народов (РУДН),
Россия, Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)
Россия, Москва, 119146, ул. Трубецкая, д. 8/2

⁴ АНО «Центр биотической медицины»
Россия, 105064, Москва, ул. Земляной Вал, д. 46

РЕЗЮМЕ. Цель исследования – изучение паттернов кумуляции эссенциальных и токсичных химических микроэлементов в волосах женщин трудоспособного возраста, проживающих в городах Твери, Ярославле и Вологде.

Материалы и методы. Обследовано 411 взрослых женщин в возрасте от 18 до 60 лет, проживающих в Твери ($n = 150$), Ярославле ($n = 108$) и Вологде ($n = 153$), не задействованных в производственной сфере. Определение содержания химических элементов в волосах проводилось методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС).

Результаты. Установлено, что для жителей Твери характерна выраженная кумуляция мышьяка, кадмия, а также тенденция к избыточному содержанию ртути в волосах. У женщин, проживающих в Ярославле, отмечалось увеличение содержания алюминия и тенденция к избыточной кумуляции олова в волосах. В свою очередь, у женщин из Вологды отмечалась интенсивная кумуляция таких токсичных металлов как алюминий, мышьяк, кадмий, и свинец. Для обследуемых из Твери было характерно увеличение частоты избыточной кумуляции железа, хрома и ванадия. Превышение референтных значений содержания железа в волосах также часто регистрировалось у женщин из Ярославля. В то же время у обследуемых из Ярославля и Вологды выявлена высокая частота дефицита меди и цинка. В группе обследуемых жителей Вологды, характеризующихся высоким уровнем свинца, выявлена обратная корреляция между содержанием цинка и свинца в волосах.

Выводы. Женщины, проживающие в городах Вологде, Твери и Ярославле характеризуются различными избытками токсичных металлов на фоне дефицита меди и цинка. При этом последний, возможно, обусловлен избыточным воздействием свинца. Различия могут быть обусловлены функционированием различных предприятий, являющихся антропогенными источниками металлов, а также вносить значительный вклад в развитие экологически-обусловленных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: металлы, загрязнение, свинец, биомониторинг, экопатология.

ВВЕДЕНИЕ

Химические элементы играют значительную роль в функционировании организма человека, оказывая влияние на широкий спектр метаболических процессов. В частности, эссенциальные

микроэлементы выполняют сигнальную, каталитическую и структурную функции, в связи с чем их дефицит сопровождается развитием широкого спектра патологических состояний и заболеваний

* Адрес для переписки:
Тиньков Алексей Алексеевич
E-mail: tinkov.a.a@gmail.com

(Prashanth et al., 2015). В свою очередь, воздействие токсичных микроэлементов, равно как и избыточная кумуляция эссенциальных металлов, также связаны с развитием патологии органов и систем организма (Paithankar et al., 2021). В связи с этим обмен микроэлементов тесно связан с состоянием функциональных резервов организма и здоровья, на популяционном уровне являясь одним из предикторов демографических показателей (Агаджанян с соавт., 2013).

Интенсивное развитие промышленности в течение прошедшего столетия привело к избыточным выбросам металлов в окружающую среду (Nriagu, 1996). Помимо этого, значительный вклад в поступление металлов вносит интенсивное развитие автотранспорта (Wang et al., 2021). Тесная связь между развитием промышленности, автотранспорта и урбанизацией свидетельствует о высоком риске нарушений обмена химических элементов у жителей индустриальных центров.

В бассейне реки Волги проживает порядка 60 млн человек, что обуславливает высокую антропогенную нагрузку на экологию реки, и, как следствие, качество воды (Шилькрот с соавт., 2022). Верхняя Волга, от истока до устья Оки, протекает через Тверскую, Московскую, Ярославскую, Костромскую, Ивановскую и Нижегородскую области, характеризующиеся развитой промышленностью. В связи с этим имеет место выраженное загрязнение вод Верхней Волги металлами, в том числе с превышением предельно допустимых концентраций (Мейсурова, Лопина, 2018). В частности, содержание в донных отложениях р. Волги тяжелых металлов существенно увеличивается ниже по течению от Твери (Тихомиров, Сердитова, 2020). Загрязнение вод металлами может быть связано с интенсивным развитием в городе машиностроительной, нефтехимической, кожевенной, деревообрабатывающей промышленности, а также производства строительных материалов и развитием автотранспорта (Мейсурова, 2015). Данные обстоятельства приводят к нарушению обмена химических элементов у жителей Поволжья (Скальный, Киселев, 2013).

Значительная по протяженности часть Верхней Волги протекает по территории Ярославской области. Город Ярославль является промышленным центром, ведущими отраслями в котором являются химическая, фармацевтическая, машиностроительная, резинотехническая промышленность (Веб-ресурс: Официальный портал города Ярославля. Промышленность,

2022). Результаты ранее проведенных исследований продемонстрировали, что взрослые жители Ярославля и Ярославской области характеризуются рядом выраженных нарушений обмена химических элементов в организме (Мазалецкая с соавт., 2022). Кроме того, г. Ярославль находится в непосредственной близости от г. Череповца Вологодской области, являющегося одним из наиболее загрязненных городов Российской Федерации в связи с функционированием металлообрабатывающей и сталелитейной промышленности. Показано, что работа на предприятиях города сопровождается выраженными нарушениями обмена химических элементов, характеризующимися как избытками ряда металлов, так и дефицитом ряда эссенциальных элементов (Скальный с соавт., 2006). Отмечается, что промышленность г. Череповца может оказывать влияние на экологию всего региона, в том числе г. Вологды (Самылина, 2016). Несмотря на то, что г. Вологда не расположен непосредственно на берегах Волги, ряд населенных пунктов Вологодской области, в том числе и г. Череповец, расположены на берегу Рыбинского водохранилища, образованного водами р. Волги.

В связи с ролью избыточного воздействия токсичных металлов, равно как и дефицита эссенциальных микроэлементов в развитии экологически-обусловленной патологии, подробная оценка обмена химических элементов в организме жителей регионов протекания Верхней Волги имеет принципиальное значение не только для биомониторинга, но и прогнозирования рисков здоровью с их последующим превентивным управлением (Скальный, 2018).

Ц е л ь ю и с с л е д о в а н и я — изучение паттернов кумуляции эссенциальных и токсичных химических микроэлементов в волосах женщин трудоспособного возраста, проживающих в городах Твери, Ярославле и Вологде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами, установленными в Хельсинкской декларации (1964 г.) и ее последующих дополнениях (2013).

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом. Перед включением в исследование все обследуемые были ознакомлены с целями и задачами исследования и подписали форму информированного согласия на участие в исследовании.

Обследование проводили на базе клиники АНО «Центр биотической медицины» (ЛО-77-01-007851).

В ходе работы были обследованы 411 взрослых женщин в возрасте от 18 до 60 лет, проживающих в городах Твери ($n = 150$), Ярославле ($n = 108$) и Вологде ($n = 153$), не задействованных в производственной сфере. Критериями исключения являлись наличие острых и хронических заболеваний, а также травм и металлических имплантов, курение на настоящий момент или в прошлом, злоупотребление алкоголем, вегетарианство или другие особенности питания.

При обследовании регистрировали возраст обследуемых, а также антропометрические показатели, включающие рост и вес, с целью последующего расчета величины индекса массы тела (ИМТ) по стандартной формуле. Дальнейший анализ проводили с поправкой на различия в возрасте и величине ИМТ. Сбор образцов проксимальных прядей волос в количестве от 0,05 до 0,1 г выполняли с использованием ножниц из нержавеющей стали, предварительно обработанных этанолом с затылочной области головы.

В дальнейшем образцы волос подвергали предварительному промыванию ацетоном и дистиллированной деионизированной водой с последующим микроволновым разложением в системе Berghof SpeedWave-4 DAP-40 (Berghof Products + Instruments GmbH, 72800 Eningen, Germany) в присутствии азотной кислоты.

Содержание токсичных и эссенциальных микроэлементов определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой и технологией Dynamic Reaction Cell (ICP-DRC-MS) на спектрометре NexION 300D (PerkinElmer Inc., Shelton, CT, США), оснащенном автоматическим дозатором ESI SC-2 DX4 (Elemental Scientific Inc., Omaha, NE 68122, США). Калибровку выполняли с использованием стандартных наборов реагентов Universal Data Acquisition Standards (PerkinElmer Inc.) в итоговой концентрации химических элементов в растворах 0,5, 5 и 50 мкг/мл. Дополнительно проводили внутреннюю онлайн стандартизацию с использованием стандартных растворов иттрия (Y) и родия (Rh) (PerkinElmer Inc.).

С целью проведения контроля качества лабораторных исследований использовали стандартные референтные образцы волос (GBW09101, Shanghai Institute of Nuclear

Research, Shanghai, Китай). При этом результаты анализа находились в пределах сертифицированного интервала, тогда как соответствие между сертифицированным и фактическим содержанием металлов в волосах (Recovery Rate, %) находилось в пределах 90–110%.

Полученные данные о содержании химических элементов в волосах выражались в микрограммах на грамм. Для оценки частоты отклонений сравнивали полученные данные с референтными значениями содержания эссенциальных и токсичных микроэлементов в волосах (Скальный, 2003; Skalny et al., 2015a,b).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, США). В связи с отсутствием гауссового распределения данных о содержании химических элементов в волосах, описательные статистики включали медиану и соответствующие значения 25–75 перцентильного интервала. С учетом широкого возрастного интервала и вариабельности показателей ИМТ у обследуемых, сравнительный анализ выполняли с использованием ковариационного анализа (ANCOVA) с поправкой на показатели возраста и ИМТ и применением поправки Бонферрони. Для проведения ковариационного анализа исходные данные были подвергнуты лог-трансформации. Корреляционный анализ осуществляли с применением коэффициента корреляции Спирмена. Результаты анализа считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что кумуляция токсичных металлов в волосах женщин, проживающих в исследуемых регионах, существенно варьировала (табл. 1). В частности, максимальный уровень алюминия отмечался у обследуемых из Вологды, превышая соответствующие показатели у женщин из Твери и Ярославля более чем в 2 раза и на 23% соответственно. Уровень алюминия в волосах женщин из Ярославля был на 94% выше такового у женщин Твери. Напротив, уровень мышьяка в волосах обследуемых из Твери достоверно превышал соответствующие показатели у женщин из Ярославля и Вологды на 16 и 5% соответственно. Содержание кадмия в волосах являлось наименьшим у женщин из Ярославля, будучи ниже такового женщин Твери и Вологды на 40 и 50% соответственно. Аналогично наимень-

шие показатели кумуляции свинца в волосах были характерны для жительниц Ярославля. При этом содержание свинца в волосах обследуемых из Твери и Вологды были достоверно выше таковых в Ярославле на 64 и 100% соответственно. Сколько-нибудь значимых различий в содержании ртути, никеля или олова в волосах обследуемых из различных городов выявлено не было.

Наряду со сравнением групповых показателей содержания токсичных металлов и металлоидов в волосах, оценивалась частота отклонений результатов от референтных значений (табл. 2). Установлено, что частота превышения верхней границы референтных значений содержания алюминия у женщин из Ярославля и Вологды превышала соответствующие показатели в Твери в 2,8 и 3,9 раза соответственно. В свою очередь, наибольшая частота превышения референтных значений содержания мышьяка и свинца в воло-

сах была характерна для обследуемых из Твери и Вологды, тогда как у жительниц Ярославля избыток этих элементов практически отсутствовал. Превышение нормального содержания кадмия у женщин из Твери и Вологды встречалось более чем в два раза чаще, чем у обследуемых из Ярославля. Несмотря на отсутствие выраженных различий в частоте превышений референтных значений содержания ртути в волосах обследуемых, признаки избыточной кумуляции ртути регистрировались на достаточно высоком уровне (более 15%) во всех городах. Частота избыточной кумуляции никеля при этом находилась на достаточно низком уровне (менее 10%) во всех городах. В то же время превышение референтных значений содержания олова в волосах наиболее часто регистрировалось у жителей Ярославля, практически вдвое превышая данный показатель у жителей Твери и Вологды.

Таблица 1. Сравнительный анализ содержания токсичных металлов и металлоидов в волосах (мкг/г) женщин трудоспособного возраста, проживающих в Твери, Ярославле и Вологде

Элемент	Тверь	Ярославль	Вологда
Al	4,53 (2,52–7,69)	8,79 (5,67–13,49) ¹	10,82 (7,36–16,31) ^{1,2}
As	0,021 (0,021–0,062)	0,018 (0,014–0,025) ¹	0,020 (0,016–0,051) ^{1,2}
Cd	0,014 (0,008–0,027)	0,010 (0,005–0,02) ¹	0,015 (0,007–0,028) ²
Hg	0,511 (0,258–1,026)	0,474 (0,269–0,851)	0,443 (0,252–0,793)
Ni	0,251 (0,159–0,448)	0,249 (0,156–0,426)	0,249 (0,167–0,377)
Pb	0,283 (0,166–0,639)	0,173 (0,11–0,33) ¹	0,346 (0,198–0,755) ²
Sn	0,128 (0,074–0,338)	0,200 (0,074–0,928)	0,172 (0,079–0,414)

Примечание: данные представлены в виде медианы и соответствующих значений 25–75 перцентильного интервала; ^{1,2} – достоверность отличий по сравнению с соответствующими показателями жительниц Твери и Ярославля при $p < 0,05$ соответственно.

Таблица 2. Частота (%) случаев отклонения данных о содержании токсичных микроэлементов от референтных значений (Skalny et al., 2015b) у женщин, проживающих в Твери, Ярославле и Вологде

Элемент	Референтные значения	Тверь		Ярославль		Вологда	
		Ниже	Выше	Ниже	Выше	Ниже	Выше
Al	2,778–10,545	29,6	13,4	5,6	37,4	0,7	52,3
As	0,008–0,062	1,4	25,4	6,5	1,9	11,8	18,3
Cd	0,005–0,042	10,6	14,2	22,4	5,6	12,4	14,4
Hg	0,185–1,094	14,7	22,7	11,2	17,8	16,3	17,0
Ni	0,168–0,779	28,2	9,2	25,2	7,5	26,1	8,5
Pb	0,160–0,917	22,5	15,5	46,7	5,6	17,6	21,6
Sn	0,082–1,158	31,2	10,6	28,0	19,6	26,1	11,1

Примечание: данные представлены в виде относительного количества случаев отклонений от референтного интервала (%).

Различия в содержании эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов были менее выраженными и разнонаправленными (табл. 3). В частности, содержание меди в волосах женщин из Твери и Вологды превышало соответствующие показатели у обследуемых из Ярославля на 24 и 12% соответственно. У жен-

щин из Ярославля также регистрировались наименьшие значения содержания в волосах лития и ванадия. Выраженные различия также отмечались в случае содержания цинка в волосах. Так, содержание данного металла в волосах женщин из Ярославля и Вологды было ниже такового в Твери на 13 и 17% соответственно.

Таблица 3. Сравнительный анализ содержания эссенциальных и условно эссенциальных микроэлементов в волосах женщин из Твери, Ярославля и Вологды

Элемент	Тверь	Ярославль	Вологда
Co	0,017 (0,008–0,035)	0,018 (0,009–0,032)	0,014 (0,01–0,021)
Cr	0,314 (0,195–0,508)	0,244 (0,138–0,398)	0,263 (0,1–0,507)
Cu	13,63 (10,45–21,03)	10,96 (9,2–12,9) ¹	12,29 (10,06–16,8) ^{1,2}
Fe	20,78 (12,92–33,7)	21,68 (11,5–39,98)	18,79 (13,08–24,96)
I	0,537 (0,15–1,557)	0,428 (0,15–1,024)	0,628 (0,239–1,871) ²
Li	0,021 (0,013–0,035)	0,014 (0,006–0,022) ¹	0,017 (0,008–0,037)
Mn	0,941 (0,527–1,978)	0,91 (0,518–2,131)	0,985 (0,609–1,958)
Se	0,364 (0,229–0,502)	0,337 (0,232–0,46)	0,301 (0,22–0,462)
Si	30,46 (15,65–56,02)	22,25 (15,38–54,77)	24,24 (16,31–38,33)
V	0,034 (0,017–0,059)	0,019 (0,01–0,042) ¹	0,041 (0,02–0,069) ²
Zn	201,9 (170,8–251,8)	175,8 (146,4–212,4) ¹	167,6 (132,1–197,4) ^{1,2}

Примечание: данные представлены в виде медианы и соответствующих значений 25–75 перцентильного интервала; ^{1,2} – достоверность отличий по сравнению с соответствующими показателями жительниц Твери и Ярославля при $p < 0,05$ соответственно.

Таблица 4. Анализ частоты отклонений содержания эссенциальных и условно-эссенциальных микроэлементов в волосах от референтных значений

Элемент	Референтные значения	Тверь		Ярославль		Вологда	
		Ниже	Выше	Ниже	Выше	Ниже	Выше
Co	0,011–0,085 ^a	36,6	7,7	30,0	9,3	34,0	3,3
Cr	0,06–0,40 ^a	5,6	39,4	11,2	24,3	12,4	33,3
Cu	12,1–44,5 ^a	41,5	7,7	67,3	0,0	46,4	5,9
Fe	8,9–25,6 ^a	8,5	37,6	12,1	40,2	9,8	24,2
Li	0,009–0,040 ^b	22,5	21,1	39,3	10,3	28,8	22,2
Mn	0,32–2,05 ^a	12,0	23,2	11,2	27,1	9,2	21,6
Se	0,094–0,504 ^a	7,7	24,6	5,6	19,6	3,3	20,3
Si	11–37 ^c	9,2	40,4	12,1	33,6	11,8	26,8
V	0,010–0,056 ^a	18,3	26,1	26,2	15,9	5,9	35,3
Zn	140,0–315,1 ^a	12,0	12,0	19,6	7,5	30,1	1,3

Примечание: данные представлены в виде относительного количества случаев отклонений от референтного интервала (%); источник данных о референтных значениях содержания микроэлементов в волосах: ^a – Skalny et al., 2015b; ^b – Skalny et al., 2015a; ^c – Скальный, 2003.

При сравнении полученных значений содержания эссенциальных и условно эссенциальных микроэлементов с референтными значениями (табл. 4) установлено, что для женщин из всех городов характерна высокая частота дефицита кобальта (более 30%) и меди (более 40%). Однако более чем у половины обследуемых из Ярославля содержание меди в волосах было ниже референтных значений. Данное наблюдение свидетельствует о том, что выявленные различия в содержании меди в волосах, скорее всего, являются следствием различной выраженности дефицита этого элемента, чем различиями в ее избыточном воздействии. При этом частота превышения референтных значений по содержанию железа в волосах практически вдвое чаще регистрировалась у женщин из Твери и Ярославля по сравнению с обследуемыми из Вологды.

Повсеместно обращает на себя внимание низкая частота дефицита селена на фоне достаточно частой (более 20%) регистрации превышения референтных значений. Важно отметить выраженные различия в распространенности низких концентраций цинка в волосах. Так, частота дефицита цинка у женщин из Ярославля и Вологды была выше таковой у жительниц Твери в 1,6 и 2,5 раза соответственно.

Для выявления возможного вклада антагонистических взаимоотношений между эссенциальными и токсичными металлами в различия в содержании микроэлементов в волосах проведен корреляционный анализ. У женщин из Твери отмечалась обратная взаимосвязь между содержанием в волосах селена и олова ($r = -0,214$; $p = 0,015$), тогда как у обследуемых из Вологды ($r = -0,167$; $p = 0,039$) и Ярославля ($r = -0,137$; $p = 0,163$) данная корреляция оказалась значительно слабее. Среди обследуемых из Ярославля обращает на себя внимание отрицательная корреляция между уровнем цинка в волосах и содержанием олова ($r = -0,254$; $p = 0,009$), тогда как в других группах данных взаимосвязей не выявлено. В свою очередь, у женщин из Вологды выявлена обратная взаимосвязь между уровнем цинка и свинца в волосах ($r = -0,270$; $p = 0,001$), тогда как у обследуемых из Твери ($r = -0,001$; $p = 0,991$) и Ярославля ($r = 0,089$; $p = 0,366$) практически отсутствовала. Учитывая данные взаимосвязи, а также высокую частоту дефицита цинка в волосах у жителей Вологды, характеризующихся высоким уровнем свинца в волосах, справедливо предположить, что воздействие свинца

может являться одной из причин нарушения обмена цинка.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали, что жители центров регионов протекания Верхней Волги характеризуются существенными различиями в кумуляции токсичных и эссенциальных микроэлементов. В частности, для жителей Твери характерны выраженная кумуляция мышьяка, кадмия, а также тенденция к избыточному содержанию ртути в волосах. У женщин, проживающих в Ярославле, отмечались увеличение содержания алюминия и тенденция к избыточной кумуляции олова в волосах. В свою очередь, у женщин из Вологды наблюдалась интенсивная кумуляция таких токсичных металлов, как алюминий, мышьяк, кадмий, и свинец. Различия в содержании в волосах эссенциальных химических элементов были менее выражены. Для обследуемых из Твери характерно увеличение частоты избыточной кумуляции железа, хрома и ванадия. Превышение референтных значений содержания железа в волосах также часто регистрировалось у женщин из Ярославля. Вместе с тем у обследуемых из Ярославля и Вологды выявлена высокая частота дефицита меди и цинка. При этом последний может быть обусловлен избыточным воздействием токсичных металлов.

Полученные данные в целом согласуются с результатами ранее проведенных исследований, направленных на изучение содержания металлов в образцах окружающей среды соответствующих регионов. Так, выявленное высокое содержание мышьяка в волосах жителей Твери согласуется с результатами комплексного мониторинга уровня металлов в водах Верхней Волги, продемонстрировавшими превышение концентрации мышьяка в воде в пределах Твери (Мейсурова, Лопина, 2018). При этом авторами отмечается, что возможными источниками загрязнения вод мышьяком могут являться предприятия по производству стекла, деревообрабатывающая промышленность, а также сельскохозяйственные угодья (Мейсурова, Лопина, 2018). Высокое содержание мышьяка также отмечается в почвах Твери (Мейсурова, 2017). Тенденция к увеличению содержания ртути в волосах обследуемых из Твери по сравнению с другими городами может быть обусловлена захоронением ртутьсодержащих отходов (Виноградова, Артемьева, 2008). А.Ф. Мейсурова также отмечает, что потенциальными

источниками загрязнения воды могут являться объекты химической и машиностроительной промышленности, производства строительных материалов, а также автотранспорт (Мейсурова, 2017). В частности, мышьяк используется в процессе производства кожаных изделий (Dixit et al., 2015), в связи с чем мышьяк, а также ряд других металлов, таких как хром, может накапливаться в организме не только работников кожевенной промышленности, но и жителей расположенных вблизи территорий (Hasan et al., 2019). Также отмечается, что индустриальный центр, характеризующийся высоким развитием преимущественно машиностроительной и нефтехимической промышленности, отличается интенсивным отложением меди, никеля, мышьяка, кадмия и олова в дорожной пыли (Jeong et al., 2020).

Ведущими источниками загрязнения в Ярославле являются объекты нефтегазовой промышленности (Веб-ресурс: Природа России. Национальный портал. Ярославская область). Технологические процессы, протекающие на данных производствах, могут в значительной степени обуславливать особенности кумуляции химических элементов в организме жителей города. Несмотря на то, что нефтехимическая промышленность не является значимым источником выбросов металлов, есть риск избыточного воздействия таких металлов, как ванадий, хром и мышьяк (Nadal et al., 2004). Более того, установлено, что сжигание ископаемого топлива обуславливает вплоть до 100% антропогенного поступления ванадия в окружающую среду (Caruso et al., 2015). В частности, продемонстрировано, что первичная переработка нефти сопровождается увеличением уровня ванадия, железа, йода и селена в волосах работников (Skalny et al., 2017). Увеличение уровня железа в волосах выше референтных значений также характерно для работников газохимического комплекса (Красиков с соавт., 2011).

Согласно открытым источникам Министерства природных ресурсов и экологии Российской Федерации, ведущую роль в загрязнении окружающей среды в Вологодской области играет черная металлургия (Веб-ресурс: Природа России. Национальный портал. Вологодская область). Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о том, что функционирование предприятий черной металлургии связано с выбросами мышьяка (Peng et al., 2022). Черная металлургия и производство стали также явля-

ются основными источниками выбросов кадмия (до 82%) (Sha et al., 2019). При анализе антропогенных источников выбросов металлов в Европе, вклад сталелитейной промышленности варьировал от 11% для никеля до 37% для мышьяка (Расуна et al., 2007). Данное наблюдение согласуется с ранее полученными свидетельствами о том, что Вологодская область относится к числу регионов, характеризующихся наиболее выраженным вкладом мышьяка в уровень канцерогенного риска питьевой воды (Унгурияну, Новиков, 2014).

Вследствие избыточного поступления металлов в атмосферу из-за выбросов предприятий черной металлургии в ряде объектов окружающей среды также установлен высокий уровень токсичных металлов. В частности, уровень свинца в почве характеризуется значительным повышением вблизи завода по производству стали (Al-Khashman, Shawabkeh, 2009). Также продемонстрировано увеличение содержания цинка, хрома, свинца, кадмия, меди и ртути в почвах вокруг предприятий сталеплавающей промышленности (Gao, Wang, 2018). Функционирование сталелитейного предприятия также связано с увеличением содержания алюминия в почвах и, как следствие, в произрастающих на них овощах и фруктах, что способствует повышению риска избыточного поступления алюминия в организм (Mandal, Kaur, 2020).

Имеются отдельные указания на влияние промышленных предприятий Вологодской области на содержание химических элементов в организме. Увеличение уровня свинца в волосах также характерно для работников ОАО «Северсталь», расположенного в г. Череповце Вологодской области (Скальный с соавт., 2006), что может, по крайней мере частично, обуславливать особенности содержания металлов в волосах жителей Вологды. Полученные данные также согласуются с результатами экобиомониторингового исследования, продемонстрировавшего более высокий уровень алюминия, а также железа и марганца в мышечной ткани судака, выловленного в Шекснинском плесе Рыбинского водохранилища у г. Череповца, по сравнению с рыбой из Волжского плеса у г. Рыбинска (Паюта с соавт., 2022).

В то же время предприятия черной металлургии Вологодской области преимущественно расположены в Череповце, тогда как непосредственно в Вологде значимым источником загряз-

нений является асфальтобетонная промышленность (Веб-ресурс: Природа России. Национальный портал. Вологодская область), которая также может являться источником выбросов металлов. В частности, отмечается, что функционирование асфальтобетонных заводов связано с загрязнением почв металлами, в том числе кадмием (Pechukwu et al., 2021).

Выявленная в ходе исследования отрицательная корреляция между уровнем свинца и цинка в волосах свидетельствует о функциональном антагонизме между данными металлами. Так, ранее продемонстрировано, что профессиональное воздействие свинца сопровождается снижением концентрации цинка в крови (Ceylan et al., 2015). В ходе экспериментальных исследований также было выявлено увеличение экскреции цинка при воздействии свинца (Victory et al., 1982). Антагонизм между данными металлами может быть обусловлен их конкуренцией за связывание с макромолекулами (Basha et al., 2003), равно как и антиоксидантным и противовоспалительным действием цинка (Rahman et al., 2019).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что женщины, проживающие в городах Твери, Ярославле и Вологде, являющихся областными центрами регионов протекания Верхней Волги, характеризуются существенными различиями в содержании эссенциальных и особенно токсичных микроэлементов. Так, у жителей данных городов отмечается избыточная кумуляция токсичных металлов и ряда эссенциальных элементов, которые при их из-

бытке могут проявлять токсические свойства. Высокий уровень, в том числе превышающий референтные значения, мышьяка и кадмия отмечался у женщин из Твери и Вологды, тогда как избыточный уровень алюминия был характерен для жителей Ярославля и Вологды. Среди эссенциальных металлов, у женщин из Твери и Ярославля избыточным накоплением характеризовалось железо. Высокая частота превышения референтных значений по содержанию ванадия в волосах зарегистрирована у обследуемых из Твери и Вологды. В то же время у жителей Ярославля и Вологды отмечалась высокая частота дефицита меди и цинка, о чем свидетельствует существенное снижение уровня данных металлов в волосах относительно референтных значений. Предполагается, что данные различия могут быть обусловлены функционированием различных предприятий, являющихся антропогенными источниками выбросов металлов в окружающую среду. При этом избыточная кумуляция токсичных металлов, в первую очередь свинца, может являться причиной нарушений обмена цинка. Данные, полученные в ходе исследования, могут быть использованы в прогнозировании рисков для здоровья, связанных с нарушением обмена металлов в организме, а также планировании и проведении профилактических мероприятий.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке Минобрнауки России, государственное задание ЯргУ, работа № FENZ-2023-0004.

ЛИТЕРАТУРА

- Агаджанян Н.А., Скальный А.В., Детков В.Ю. Элементный портрет человека: заболеваемость, демография и проблема управления здоровьем нации. *Экология человека*. 2013; 11: 3–12.
- Афтанас Л.И. и др. Элементный статус населения Центрального федерального округа. Под ред. А.В. Скального. М. Ф. Киселева. СПб: Медкнига "ЭЛБИ-СПб", 2011; 430 с.
- Веб-ресурс: Официальный портал города Ярославля. Промышленность. <https://city-yaroslavl.ru/business/investments/ekonomicheskij-potentsial/promyshlennost/> (доступ 15 ноября 2022 г.).
- Веб-ресурс: Природа России. Национальный портал. Вологодская область. http://www.priroda.ru/regions/air/detail.php?SECTION_ID=&FO_ID=429&ID=5857 (доступ 15 ноября 2022 г.).
- Веб-ресурс: Природа России. Национальный портал. Ярославская область. http://www.priroda.ru/regions/air/detail.php?SECTION_ID=&FO_ID=429&ID=5857 (доступ 15 ноября 2022 г.).
- Виноградова М.Г., Артемьева Е.А. Некоторые экологические проблемы Тверской области и здоровье населения. *Успехи современного естествознания*. 2008; 10: 66–67.
- Красиков С.И., Тиньков А.Н., Тиньков А.А., Захарова О.В., Шарапова Н.В., Боев В.М. Зависимость между содержанием металлов и интенсивностью окислительного стресса в организме. *Гигиена и санитария*. 2010; 6: 46–49.
- Мазалецкая А.Л., Скальный А.А., Серебрянский Е.П., Грабеклис А.Р., Зайцева Ю.В., Флерова Е.А., Тиньков А.А. Особенности элементного статуса взрослого населения города Ярославля. *Микроэлементы в медицине*. 2022; 23(4): 27–36.
- Мейсурова А.Ф. Анализ содержания металлов в пробах воды на гидрологических объектах г. Твери. *Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология*. 2015; 3: 182–192.
- Мейсурова А.Ф. Техногенное загрязнение почв тяжелыми металлами в г. Твери. *Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология*. 2017; 2: 324–342.

Мейсурова А.Ф., Лопина А.В. АЭС-ИСП-анализ содержания элементов в водах бассейна Верхней Волги в пределах трех субъектов РФ (Тверская, Московская и Ярославская области). Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология. 2018; 4: 226–241.

Паюта А.А., Флерова Е.А., Зайцева Ю.В. Содержание тяжелых металлов в мышечной ткани судака *Sander lucioperca* в разных плесах Рыбинского водохранилища. Вестник Астраханского государственного технического университета. Серия: Рыбное хозяйство. 2022; 4: 135–142.

Самылина В.Г. Анализ состояния и охраны атмосферного воздуха на территории Вологодской области. Инновационная экономика: перспективы развития и совершенствования, 2016; 3(13): 32–52.

Скальный А.В. Оценка и коррекция элементного статуса населения-перспективное направление отечественного здравоохранения и экологического мониторинга. Микроэлементы в медицине. 2018; 19(1): 5–13.

Скальный А.В. Референтные значения концентрации химических элементов в волосах, полученные методом ИСП-АЭС (АНО «Центр биотической медицины»). Микроэлементы в медицине. 2003; 4(1): 55–56.

Скальный А.В., Киселев М.Ф. Элементный статус населения России. Часть 4. Элементный статус населения Приволжского и Уральского федеральных округов. СПб: Медкнига «ЭЛБИ-СПб»; 2013.

Скальный В.В., Некрасов В.И., Мясников И.О. Элементный статус работников ОАО "Северсталь". Микроэлементы в медицине. 2006; 7(2): 47–52.

Тихомиров О.А., Сердитова Н.Е. Аккумуляция тяжелых металлов в донных отложениях реки Волги. Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. 2020; 42(4): 169–178.

Унгурану Т.Н., Новиков С.М. Результаты оценки риска здоровью населения России при воздействии химических веществ питьевой воды (обзор литературы). Гигиена и санитария. 2014; 93(1): 19–24.

Шилькрот Г.С., Кудерина Т.М., Кудилов А.В. Экология Верхней и Средней Волги: пространственный и временной аспект. Проблемы региональной экологии. 2022; 2: 43–48.

Al-Khashman O.A., Shawabkeh R.A. Metal distribution in urban soil around steel industry beside Queen Alia Airport, Jordan. Environmental geochemistry and health. 2009; 31(6): 717–726. <https://doi.org/10.1007/s10653-009-9250-9>.

Basha M.R., Wei W., Brydie M., Razmiafshari M., Zawia N.H. Lead-induced developmental perturbations in hippocampal Sp1 DNA-binding are prevented by zinc supplementation: in vivo evidence for Pb and Zn competition. International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience. 2003; 21(1): 1–12. [https://doi.org/10.1016/s0736-5748\(02\)00137-5](https://doi.org/10.1016/s0736-5748(02)00137-5).

Caruso J.A., Zhang K., Schroeck N.J., McCoy B., McElmurry S.P. Petroleum coke in the urban environment: a review of potential health effects. International journal of environmental research and public health, 2015; 12(6): 6218–6231. <https://doi.org/10.3390/ijerph120606218>.

Ceylan B., Büyükskerici M., Alagüney M. E., Gündüzöz M., Hocaoglu A., Güngör O.T., Yılmaz Ö.H. The Trace Element Pattern in Occupationally Lead Exposed Workers. The Turkish Journal of Occupational/Environmental Medicine and Safety. 2015; 1(2). <https://dergipark.org.tr/en/pub/turjoem/issue/27018/284026>.

Dixit S., Yadav A., Dwivedi P. D., Das M. Toxic hazards of leather industry and technologies to combat threat: a review. Journal of Cleaner Production. 2015; 87: 39–49.

Gao J., Wang L. Ecological and human health risk assessments in the context of soil heavy metal pollution in a typical industrial area of Shanghai, China. Environmental science and pollution research international. 2018; 25(27): 27090–27105. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-2705-8>.

Hasan M.M., Hosain S., Poddar P., Chowdhury A. A., Katengeza E.W., Roy U.K. Heavy metal toxicity from the leather industry in Bangladesh: a case study of human exposure in Dhaka industrial area. Environmental monitoring and assessment. 2019; 191: 1–9.

Ilechukwu I., Osuji L.C., Okoli C.P., Onyema M.O., Ndukwe G.I. Assessment of heavy metal pollution in soils and health risk consequences of human exposure within the vicinity of hot mix asphalt plants in Rivers State, Nigeria. Environmental monitoring and assessment. 2021; 193(8): 461. <https://doi.org/10.1007/s10661-021-09208-6>.

Jeong H., Choi J.Y., Lee J., Lim J., Ra K. Heavy metal pollution by road-deposited sediments and its contribution to total suspended solids in rainfall runoff from intensive industrial areas. Environmental Pollution. 2020; 265: 115028.

Mandal R., Kaur S. Health concerns on provisional tolerable weekly intake of aluminium in children and adults from vegetables in Mandi-Gobindgarh (India). Environmental geochemistry and health. 2020; 42(9): 2943–2962. <https://doi.org/10.1007/s10653-020-00534-1>.

Nadal M., Schuhmacher M., Domingo J.L. Metal pollution of soils and vegetation in an area with petrochemical industry. The Science of the total environment. 2004; 321(1–3): 59–69. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2003.08.029>.

Nriagu J.O. A history of global metal pollution. Science. 1996; 272(5259): 223–223.

Pacyna E.G., Pacyna J.M., Fudala J., Strzelecka-Jastrzab E., Hlawiczka S., Panasiuk D., Nitter S., Pregger T., Pfeiffer H., Friedrich R. Current and future emissions of selected heavy metals to the atmosphere from anthropogenic sources in Europe. Atmospheric environment. 2007; 41(38): 8557–8566.

Paithankar J.G., Saini S., Dwivedi S., Sharma A., Chowdhuri D.K. Heavy metal associated health hazards: An interplay of oxidative stress and signal transduction. Chemosphere. 2021; 262: 128350. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128350>.

Peng J. Y., Zhang S., Han Y., Bate B., Ke H., Chen Y. Soil heavy metal pollution of industrial legacies in China and health risk assessment. The Science of the total environment. 2022; 816: 151632. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151632>.

Prashanth L., Kattapagari K.K., Chitturi R.T., Baddam V.R.R., Prasad L.K. A review on role of essential trace elements in health and disease. Journal of Dr. Ntr university of health sciences. 2015; 4(2): 75.

Rahman M.M., Hossain K.F.B., Banik S., Sikder M.T., Akter M., Bondad S.E.C., Rahaman M.S., Hosokawa T., Saito T., Kurasaki M. Selenium and zinc protections against metal-(loids)-induced toxicity and disease manifestations: A review. Ecotoxicology and environmental safety. 2019; 168: 146–163. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.10.054>.

Sha Q., Lu M., Huang Z., Yuan Z., Jia G., Xiao X., Wu Y., Zhang Z., Li C., Zhong Z., Zheng J. Anthropogenic atmospheric toxic metals emission inventory and its spatial characteristics in Guangdong province, China. *The Science of the total environment*. 2019; 670: 1146–1158. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.206>.

Skalny A.V., Kaminskaya G.A., Krekesheva T.I., Abikenova S.K., Skalnaya M.G., Berezkina E.S., Grabeklis A.R., Tinkov A.A. The level of toxic and essential trace elements in hair of petrochemical workers involved in different technological processes. *Environmental science and pollution research international*, 2017; 24(6): 5576–5584. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-8315-4>.

Skalny A.V., Skalnaya M.G., Tinkov A.A., Serebryansky E.P., Demidov V.A., Lobanova Y.N., Grabeklis A.R., Berezkina E.S., Gryazeva I.V., Skalny A.A., Nikonorov A.A. Reference values of hair toxic trace elements content in occupationally non-exposed Russian population. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2015a; 40(1): 18–21. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.05.004>.

Skalny A.V., Skalnaya M.G., Tinkov A.A., Serebryansky E.P., Demidov V.A., Lobanova Y.N., Grabeklis A.R., Berezkina E.S., Gryazeva I.V., Skalny A.A., Skalnaya O.A., Zhivaev N.G., Nikonorov A.A. Hair concentration of essential trace elements in adult non-exposed Russian population. *Environmental monitoring and assessment*. 2015b; 187(11): 677. <https://doi.org/10.1007/s10661-015-4903-x>.

Victory W., Thomas D., Schoeps P., Vander, A.J. Lead increases urinary zinc excretion in rats. *Biological trace element research*. 1982; 4(2-3): 211 - 219. <https://doi.org/10.1007/BF02783260>

Wang J.M., Jeong C.H., Hilker N., Healy R.M., Sofowote U., Deboz J., Su Y., Munoz A., Evans G.J. Quantifying metal emissions from vehicular traffic using real world emission factors. *Environmental pollution*. 2021; 268(A): 115805. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115805>.

COMPARATIVE ANALYSIS OF TOXIC AND ESSENTIAL TRACE ELEMENT ACCUMULATION PATTERNS IN HAIR OF WOMEN FROM TVER, YAROSLAVL, AND VOLOGDA CITIES

A.A. Tinkov^{1,2*}, A.L. Mazaletskaya¹, T.V. Korobeinikova^{2,3}, A.R. Grabeklis^{2,3}, Yu.V. Zaitseva¹, E.A. Flerova¹, N.F. Kostina⁴, A.A. Stepanov⁴

¹ P.G. Demidov Yaroslavl State University, Sovetskaya str. 14, Yaroslavl, 150003, Russia

² Peoples Friendship University of Russia, Mikluho-Maklaya str. 6, Moscow, 117198, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Trubetskaya str. 8/2, Moscow, 119991, Russia

⁴ ANO "Center for Biotic Medicine", Zemlyanoy Val str., d. 46, Moscow, 105064, Russia

ABSTRACT. The objective of the present study was to assess the patterns of essential and toxic trace element accumulation in hair of employable-aged women from, Tver, Yaroslavl, and Vologda cities.

Materials and methods. A total of 411 occupationally unexposed women aged 18-60 years old were living in Tver ($n = 150$), Yaroslavl ($n = 108$), and Vologda ($n = 153$) were examined. Assessment of trace element content in hair was performed using inductively-coupled plasma mass-spectrometry.

Results. The obtained data demonstrate that women living in Tver are characterized by overaccumulation of arsenic, cadmium, and a trend to higher levels of mercury in hair. The examinees from Yaroslavl had high hair aluminum content and a trend to overaccumulation of tin in hair. At the same time, overaccumulation of toxic metals including aluminum, arsenic, cadmium, and lead, was observed in hair of women from Vologda. Among essential trace elements, the highest levels of iron, vanadium, and chromium were observed in subjects from Tver. Hair iron content in examinees from Yaroslavl also frequently exceeded the upper reference level. In contrast, women living in Yaroslavl and Vologda were characterized by low hair iron and copper content, being lower than the reference values for these elements. In subjects from Vologda characterized by high intensity of lead accumulation, hair zinc content inversely correlated with lead levels.

Conclusions. Women living in Tver, Yaroslavl, and Vologda are characterized by distinct patterns of toxic metal overaccumulation in parallel with increased risk of deficiency of copper and zinc. The latter may be mediated by excessive lead exposure. The observed differences in heavy metal accumulation may be associated with the functioning of various industries being anthropogenic sources of metal emissions, and therefore may contribute to development of environmental diseases.

KEYWORDS: metals; pollution; lead; biomonitoring; environmental diseases.

REFERENCES

- Agadzhanjan N.A., Skal'nyj A.V., Detkov V.Ju. Jelementnyj portret cheloveka: zaboлеваemost', demografija i problema upravlenija zdorov'em narii. *Jekologija cheloveka*. 2013; 11: 3–12.
- Aftanas L.I. i dr. Jelementnyj status naselenija Central'nogo federal'nogo okruga. Pod red. A.V. Skal'nogo. M. F. Kiseleva. SPb: Medkniga "JeLBI-SPb", 2011; 430 s.
- Veb-resurs: Oficial'nyj portal goroda Jaroslavlja. *Promyshlennost'*. <https://city-yaroslavl.ru/business/investments/ekonomicheskij-potentsial/promyshlennost/> (dostup 15 nojabrja 2022 g.).
- Veb-resurs: Priroda Rossii. Nacional'nyj portal. Vologodskaja oblast'. http://www.priroda.ru/regi-ons/air/detail.php?SECTION_ID=&FO_ID=429&ID=5857 (dostup 15 nojabrja 2022 g.).
- Veb-resurs: Priroda Rossii. Nacional'nyj portal. Jaroslavskaja oblast'. http://www.priroda.ru/re-gions/air/detail.php?SECTION_ID=&FO_ID=429&ID=5857 (dostup 15 nojabrja 2022 g.).
- Vinogradova M.G., Artem'eva E.A. Nekotorye jekologicheskie problemy Tverskoj oblasti i zdorov'e naselenija. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. 2008; 10: 66–67.
- Krasikov S.I., Tin'kov A.N., Tin'kov A.A., Zaharova O.V., Sharapova N.V., Boev V.M. Zavisimost' mezhdu sodержaniem metallov i intensivnost'ju okislitel'nogo stressa v organizme. *Gigiena i sanitarija*. 2010; 6: 46–49.
- Mazaleckaja A.L., Skal'nyj A.A., Serebrjanskij E.P., Grabeklis A.R., Zajceva Ju.V., Flerova E.A., Tin'kov A.A. Osobennosti jelementnogo statusa vzroslogo naselenija goroda Jaroslavlja. *Mikrojelementy v medicine*. 2022; 23(4): 27–36.
- Mejsurova A.F. Analiz sodержanija metallov v probah vody na gidrologicheskikh ob'ektah g. Tveri. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Biologija i jekologija*. 2015; 3: 182–192.
- Mejsurova A.F. Tehnogennoe zagryaznenie pochv tjazhelymi metallami v g. Tveri. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Biologija i jekologija*. 2017; 2: 324–342.
- Mejsurova A.F., Lopina A.V. AJeS-ISP-analiz sodержanija jelementov v vodah bassejna Verhnej Volgi v predelakh treh sub#ektov RF (Tverskaja, Moskovskaja i Jaroslavskaja oblasti). *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Biologija i jekologija*. 2018; 4: 226–241.
- Pajuta A.A., Flerova E.A., Zajceva Ju.V. Soderzhanie tjazhelyh metallov v myshechnoj tkani sudaka Sander lucioperca v raznyh plesah Rybinskogo vodohranilishha. *Vestnik Astrahanskogo gosudarstvennogo tehničeskogo universiteta. Serija: Rybnoe hozjajstvo*. 2022; 4: 135–142.
- Samylina V.G. Analiz sostojanija i ohrany atmosfernogo vozduha na territorii Vologodskoj oblasti. *Innovacionnaja jekonomika: perspektivy razvitiya i sovershenstvovaniya*, 2016; 3(13): 32–52.
- Skal'nyj A.V. Ocenka i korekcija jelementnogo statusa naselenija-perspektivnoe napravlenie otechestvennogo zdavoohranenija i jekologicheskogo monitoringa. *Mikrojelementy v medicine*. 2018; 19(1): 5–13.
- Skal'nyj A.V. Referentnye znachenija koncentracii himicheskikh jelementov v volosah, poluchennnye metodom ISP-AJeS (ANO «Centr bioticheskoy mediciny»). *Mikrojelementy v medicine*. 2003; 4(1): 55–56.
- Skal'nyj A.V., Kiselev M.F. Jelementnyj status naselenija Rossii. Chast' 4. Jelementnyj status naselenija Privolzhskogo i Ural'skogo federal'nyh okrugov. SPb: Medkniga «JeLBI-SPb»; 2013.
- Skal'nyj V.V., Nekrasov V.I., Mjasnikov I.O. Jelementnyj status rabotnikov OAO "Severstal'". *Mikrojelementy v medicine*. 2006; 7(2): 47–52.
- Tihomirov O.A., Serditova N.E. Akkumuljacija tjazhelyh metallov v donnyh otlozhenijah reki Volgi. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Himija*. 2020; 42(4): 169–178.
- Ungurjanu T.N., Novikov S.M. Rezul'taty ocenki riska zdorov'ju naselenija Rossii pri vozdejstvii himicheskikh veshhestv pit'evoj vody (obzor literatury). *Gigiena i sanitarija*. 2014; 93(1): 19–24.
- Shil'krot G.S., Kuderina T.M., Kudikov A.V. Jekologija Verhnej i Srednej Volgi: prostranstvennyj i vremennoj aspekt. *Problemy regional'noj jekologii*. 2022; 2: 43–48.
- Al-Khashman O.A., Shawabkeh R.A. Metal distribution in urban soil around steel industry beside Queen Alia Airport, Jordan. *Environmental geochemistry and health*. 2009; 31(6): 717–726. <https://doi.org/10.1007/s10653-009-9250-9>.
- Basha M.R., Wei W., Brydie M., Razmiafshari M., Zawia N.H. Lead-induced developmental perturbations in hippocampal Sp1 DNA-binding are prevented by zinc supplementation: in vivo evidence for Pb and Zn competition. *International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*. 2003; 21(1): 1–12. [https://doi.org/10.1016/s0736-5748\(02\)00137-5](https://doi.org/10.1016/s0736-5748(02)00137-5).
- Caruso J.A., Zhang K., Schroeck N.J., McCoy B., McElmurry S.P. Petroleum coke in the urban environment: a review of potential health effects. *International journal of environmental research and public health*, 2015; 12(6): 6218–6231. <https://doi.org/10.3390/ijerph120606218>.
- Ceylan B., Büyükkercer M., Alagüney M. E., Gündüzöz M., Hocaoglu A., Güngör O.T., Yılmaz Ö.H. The Trace Element Pattern in Occupationally Lead Exposed Workers. *The Turkish Journal of Occupational/Environmental Medicine and Safety*. 2015; 1(2). <https://dergipark.org.tr/en/pub/turjoem/issue/27018/284026>.
- Dixit S., Yadav A., Dwivedi P. D., Das M. Toxic hazards of leather industry and technologies to combat threat: a review. *Journal of Cleaner Production*. 2015; 87: 39–49.
- Gao J., Wang L. Ecological and human health risk assessments in the context of soil heavy metal pollution in a typical industrial area of Shanghai, China. *Environmental science and pollution research international*. 2018; 25(27): 27090–27105. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-2705-8>.
- Hasan M.M., Hosain S., Poddar P., Chowdhury A. A., Katengeza E.W., Roy U.K. Heavy metal toxicity from the leather industry in Bangladesh: a case study of human exposure in Dhaka industrial area. *Environmental monitoring and assessment*. 2019; 191: 1–9.

- Ilechukwu I., Osuji L.C., Okoli C.P., Onyema M.O., Ndukwe G.I. Assessment of heavy metal pollution in soils and health risk consequences of human exposure within the vicinity of hot mix asphalt plants in Rivers State, Nigeria. *Environmental monitoring and assessment*. 2021; 193(8): 461. <https://doi.org/10.1007/s10661-021-09208-6>.
- Jeong H., Choi J.Y., Lee J., Lim J., Ra K. Heavy metal pollution by road-deposited sediments and its contribution to total suspended solids in rainfall runoff from intensive industrial areas. *Environmental Pollution*. 2020; 265: 115028.
- Mandal R., Kaur S. Health concerns on provisional tolerable weekly intake of aluminium in children and adults from vegetables in Mandi-Gobindgarh (India). *Environmental geochemistry and health*. 2020; 42(9): 2943–2962. <https://doi.org/10.1007/s10653-020-00534-1>.
- Nadal M., Schuhmacher M., Domingo J.L. Metal pollution of soils and vegetation in an area with petrochemical industry. *The Science of the total environment*. 2004; 321(1–3): 59–69. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2003.08.029>.
- Nriagu J.O. A history of global metal pollution. *Science*. 1996; 272(5259): 223–223.
- Pacyna E.G., Pacyna J.M., Fudala J., Strzelecka-Jastrzab E., Hlawiczka S., Panasiuk D., Nitter S., Pregger T., Pfeiffer H., Friedrich R. Current and future emissions of selected heavy metals to the atmosphere from anthropogenic sources in Europe. *Atmospheric environment*. 2007; 41(38): 8557–8566.
- Paithankar J.G., Saini S., Dwivedi S., Sharma A., Chowdhuri D.K. Heavy metal associated health hazards: An interplay of oxidative stress and signal transduction. *Chemosphere*. 2021; 262: 128350. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128350>.
- Peng J. Y., Zhang S., Han Y., Bate B., Ke H., Chen Y. Soil heavy metal pollution of industrial legacies in China and health risk assessment. *The Science of the total environment*. 2022; 816: 151632. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151632>.
- Prashanth L., Kattapagari K.K., Chitturi R.T., Baddam V.R.R., Prasad L.K. A review on role of essential trace elements in health and disease. *Journal of Dr. Ntr university of health sciences*. 2015; 4(2): 75.
- Rahman M.M., Hossain K.F.B., Banik S., Sikder M.T., Akter M., Bondad S.E.C., Rahaman M.S., Hosokawa T., Saito T., Kurasaki M. Selenium and zinc protections against metal-(loids)-induced toxicity and disease manifestations: A review. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2019; 168: 146–163. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.10.054>.
- Sha Q., Lu M., Huang Z., Yuan Z., Jia G., Xiao X., Wu Y., Zhang Z., Li C., Zhong Z., Zheng J. Anthropogenic atmospheric toxic metals emission inventory and its spatial characteristics in Guangdong province, China. *The Science of the total environment*. 2019; 670: 1146–1158. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.206>.
- Skalny A.V., Kaminskaya G.A., Krekesheva T.I., Abikenova S.K., Skalnaya M.G., Berezkina E.S., Grabeklis A.R., Tinkov A.A. The level of toxic and essential trace elements in hair of petrochemical workers involved in different technological processes. *Environmental science and pollution research international*, 2017; 24(6): 5576–5584. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-8315-4>.
- Skalny A.V., Skalnaya M.G., Tinkov A.A., Serebryansky E.P., Demidov V.A., Lobanova Y.N., Grabeklis A.R., Berezkina E.S., Gryazeva I.V., Skalny A.A., Nikonorov A.A. Reference values of hair toxic trace elements content in occupationally non-exposed Russian population. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2015a; 40(1): 18–21. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.05.004>.
- Skalny A.V., Skalnaya M.G., Tinkov A.A., Serebryansky E.P., Demidov V.A., Lobanova Y.N., Grabeklis A.R., Berezkina E.S., Gryazeva I.V., Skalny A.A., Skalnaya O.A., Zhivaev N.G., Nikonorov A.A. Hair concentration of essential trace elements in adult non-exposed Russian population. *Environmental monitoring and assessment*. 2015b; 187(11): 677. <https://doi.org/10.1007/s10661-015-4903-x>.
- Victory W., Thomas D., Schoeps P., Vander, A.J. Lead increases urinary zinc excretion in rats. *Biological trace element research*. 1982; 4(2-3): 211 - 219. <https://doi.org/10.1007/BF02783260>
- Wang J.M., Jeong C.H., Hilker N., Healy R.M., Sofowote U., Debosz J., Su Y., Munoz A., Evans G.J. Quantifying metal emissions from vehicular traffic using real world emission factors. *Environmental pollution*. 2021; 268(A): 115805. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115805>.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ВОЛОС У ЖИТЕЛЕЙ г. ХАНТЫ-МАНСЙСКА, СТРАДАЮЩИХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Т.Я. Корчина*, М.И. Шарифов, В.И. Корчин

Ханты-Мансийская государственная медицинская академия,
Россия, 628010, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40

РЕЗЮМЕ. Цель работы – изучение в волосах жителей г. Ханты-Мансийска концентрации биоэлементов, принимающих участие в патогенезе артериальной гипертензии.

Материалы и методы. Обследовано 115 взрослых некоренных жителей г. Ханты-Мансийска, более 10 лет проживающих на Севере: 52 человека с клинически подтвержденным диагнозом артериальной гипертензии (АГ): 24 мужчины и 28 женщин, а также 63 донора без АГ: 27 мужчин и 36 женщин (40,5±8,2 лет). Содержание химических элементов в волосах выявляли методами АЭС-ИП и МС-ИП.

Результаты. У пациентов с АГ установлены более низкие концентрации всех изучаемых биоэлементов, кроме железа, оказывающих регулирующее влияние на артериальное давление – кальция (M в 1,3 и Me в 1,5 раза), магния ($p=0,007$), калия ($p=0,023$) и обладающих антиоксидантными свойствами – меди и цинка (в 1,1 раза), селена ($p<0,001$), на фоне обладающего прооксидантными свойствами железа (M в 1,3 и Me в 1,5 раза) по сравнению с подобными показателями контрольной группы.

Выводы. Установлена значимо худшая обеспеченность биоэлементами, принимающими участие в патогенезе артериальной гипертензии, особенно магнием ($p=0,001$), калием ($p=0,023$) и селеном ($p<0,001$), у пациентов с артериальной гипертензией, проживающих на Севере, в сравнении с пациентами без данной патологии. По результатам анализа даны следующие практические рекомендации: использовать сформированный региональный информационный массив данных о концентрации химических элементов в биосубстратах человека для прогнозирования, оценки и управления рисками, сопряженными с недостатком или избытком микроэлементов у человека на персональном и популяционном уровнях; внедрять инструментальные методы исследования биосубстратов и, в частности, элементного состава волос для повышения эффективности и информационной насыщенности профобследования населения; наряду с традиционными методами профилактики артериальной гипертензии проводить коррекцию элементного статуса у пациентов с использованием биологически активных добавок и обогащенных микронутриентами пищевых продуктов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пациенты с артериальной гипертензией, Север, биоэлементы, окислительный метаболизм.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, определяющее структуру заболевания сердца и сосудов, а также летальных исходов от данных болезней во всем мире (Хамитова и др. 2017). Согласно прогнозам ВОЗ, в 2030 г. сердечно-сосудистая смертность, оставаясь главной причиной летальных исходов, может достигнуть примерно 24 млн человек (https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about). При этом ответственность гипотензивной терапии не превышает 23% по данным развитых стран, а в России еще ниже (Тармаева и др., 2016).

Общепринято, что профилактика и лечение АГ является более эффективной именно на ранних стадиях формирования болезни, а не на этапах развития поражений органов (Татарникова, 2019). Учитывая гетерогенность артериальной гипертензии с явно выраженными вариантами патогенеза, ученые считают необходимым дальнейшее изучение механизмов развития данной патологии.

В последние десятилетия учеными все чаще рассматривается проблема недостаточного или избыточного содержания химических элементов в организме человека, страдающего АГ. Такая

* Адрес для переписки:
Корчина Татьяна Яковлевна
E-mail: t.korchina@mail.ru

информация имеет особую важность в самом начале развития болезни в силу того, что отклонения в системе элементарного гомеостаза могут способствовать ранним проявлениям заболевания. Доказана возможность изменения адаптационных способностей организма в зависимости от повышения или снижения концентрации в организме человека различных химических элементов, что имеет важнейшее значение именно для жителей Севера в силу воздействия на их организм негативных факторов среды обитания (Корчин и др., 2018; Корчина и др., 2019; Бикбулатова и др., 2021). Поэтому ученые в последнее время все большее значение уделяют исследованию элементарного статуса человеческого организма с разработкой методов корректировки отступлений от нормы, связанных с различными заболеваниями. Артериальная гипертензия – заболевание многофакторное, одним из механизмов развития которой является окислительный стресс (Горшукова и др., 2018; Рахманова, 2018).

Широкомасштабные клинико-эпидемиологические исследования последних лет позволили выявить очевидную связь между недостаточной обеспеченностью определенными микронутриентами и распространенными хроническими заболеваниями. Доказана сопряженность недостаточности селена (Se), цинка (Zn) (Ga et al., 2021; Paweł et al., 2021; Czerwińska et al., 2022) и магния (Mg) (Громова и др., 2014; Zhang et al., 2016; Tehrani et al., 2020; Banjanin et al., 2021; Higashi, 2022) с формированием артериальной гипертензии.

Существуют исследования, подтверждающие участие вышеперечисленных биоэлементов в развитии АГ за счет участия в функционировании окислительного метаболизма в составе антиоксидантных ферментов (Радыш и др., 2015; Горшукова и др., 2018; Рахманова, 2018; Корчина и др., 2022). Данная проблема имеет особенную актуальность именно для северных регионов. Исследованиями установлено раннее формирование синдрома гипероксидации у жителей северных регионов, приводящее к ускоренному развитию сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего АГ, в силу первоочередного реагирования сердечно-сосудистой системы на неблагоприятные условия среды обитания (Корчина, 2013).

Помимо Se, Zn и Mg, в формировании АГ принимают участие кальций (Ca), калий (K) и железо (Fe). Кальций, выполняя многочисленные функции в организме человека, имеет особенное значение для гомеостаза крови и стабилизации

артериального давления (АД): его недостаточность в организме приводит к повышению чувствительности сосудов к воздействию ангиотензина. Доказана тесная связь Ca с метаболизмом жирорастворимого витамина D (Громова и др. 2017; Higashi, 2022).

Важнейший внутриклеточный элемент калий (K) необходим для деятельности мышц, в том числе миокарда, поддержания водно-солевого баланса организма, работы нейроэндокринной системы и пр. Пониженное содержание K в организме приводит к многочисленным нарушениям обменных процессов, проводимости в миокарде и регуляции АД (Скальный, 2018).

Железо, являясь безусловным жизненно важным микроэлементом, участвующим в транспорте кислорода, тканевом дыхании и других важнейших физиологических процессах в организме человека, обладает кумулятивными свойствами, а при избыточном накоплении в организме способно проявлять признаки прооксиданта (Galaris et al., 2019; Nakamura et al., 2019; Dos Santos et al., 2022)

Ц е л ь р а б о т ы – изучение концентрации в волосах биоэлементов, принимающих участие в патогенезе артериальной гипертензии, у жителей г. Ханты-Мансийска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 115 взрослых некоренных жителей г. Ханты-Мансийска со сроком проживания на Севере более 10 лет. Из них 52 пациента с АГ – 24 (46,2%) мужчины и 28 (53,8%) женщин, а также и 63 пациента без АГ (доноры) – 27 (42,9%) мужчин и 36 (57,1%) женщин. Средний возраст $40,5 \pm 8,2$ лет. Все обследованные лица перед исследованием подписали информированное согласие на его проведение и обработку полученных результатов. Объектом исследования послужили волосы обследованных лиц, в которых комбинацией методов атомно-эмиссионной и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (МУК 4.1.1482-03, МУК 4.1.1483-03) выявляли содержание Ca, Mg, K, Cu, Zn, Se и Fe с применением атомно-эмиссионного спектрометра Optima DV 2000 («PerkinElmer Corp.», США) и масс-спектрометра ELAN 9000 («PerkinElmer – Sciex», Канада), а также системы микроволнового разложения Multiwave 3000 («PerkinElmer – A. Paar», Австрия). Полученные результаты сопоставляли с референтными значениями (Skalny et al., 2015).

Статистическую обработку проводили с использованием программ «STATISTICA 13.0» и MS EXCEL. Вычисляли среднее арифметическое значение (M), среднеквадратическое отклонение (σ), медиану (Me), а с учетом непараметрического распределения числовых значений были использованы 25-й и 75-й перцентили. Статистическую значимость различий высчитывали с использованием t -критерия Стьюдента: за достоверные были приняты величины $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные исследования доказали практическую значимость информации о характеристике элементного статуса населения различных территорий для оценки факторов, способствующих распространению экологически обусловленных заболеваний и геоэкологической ситуации в целом. Становление химического состава человеческого организма продиктовано его физиологической необходимостью в биоэлементах, но в то же время подвержено значимому воздействию климатогеографических и геохимических детерминант (Skalny et al, 2015; Радыш и др., 2015; Скальный, 2018).

Ханты-Мансийский автономный округ (ХМАО), входящий в состав Тюменской области, является мощной энергетической базой России, а также регионом с развитой рыбной, лесной промышленностью и др. При этом совокупность неблагоприятных природно-климатических и геофизических факторов позволяет отнести этот регион к территориям, приравненным к Крайнему Северу (Корчина и др. 2018; 2019). С целью

оптимального осуществления всех физиологических процессов для организма человека исключительную важность имеет оптимальное содержание эссенциальных химических элементов, в первую очередь Ca, Mg, K, Cu, Zn, Se и Fe, недостаточная или избыточная концентрация которых может иметь негативные последствия для здоровья человека.

Являясь аккумулятором химических элементов, волосы лучше других биосубстратов способны воспроизвести элементный статус человека (Skalny et al. 2015; Jursa, 2018; Grabeklis et. al., 2019).

В табл. 1 представлены результаты анализов волос на концентрацию в них химических элементов у взрослых пришлых жителей Севера. Нелишнее подчеркнуть, что средние значения содержания исследуемых жизненно важных химических элементов, помимо Fe, как в основной группе, так и в группе контроля, расположились в границах физиологически оптимальных величин, но были приближены к нижнему их пределу (Скальный, 2003; Skalny, 2015) при наличии выраженных межгрупповых и индивидуальных различий.

Средние величины показателей (M , Me) концентрации всех изучаемых биоэлементов оказались меньше в группе пациентов с АГ, а достоверно более низкие показатели содержания в волосах обнаружены в отношении Mg ($p=0,007$), K ($p=0,023$) и Se ($p<0,001$) у пациентов с АГ в сравнении с группой контроля. В табл. 2 показано распределение обследованных лиц по степени обеспеченности биоэлементами.

Таблица 1. Элементный состав волос взрослых некоренных жителей г. Ханты-Мансийска (мкг/г)

Элемент	Обследованные взрослые некоренные жители г. Ханты-Мансийска (<i>n</i> =115)						<i>p</i>
	с АГ (<i>n</i> =52)			без АГ (<i>n</i> =63)			
	<i>M</i> ±σ	<i>Me</i>	25↔75	<i>M</i> ±σ	<i>Me</i>	25↔75	
Ca	278,9±33,1	269,8	70,3↔1296	356,5±41,8	402,3	89,4↔2016	0,161
Mg	83,2±8,6	85,7	11,3↔267,2	132,1±14,5	118,9	93,2↔258,4	0,007
K	54,3±10,1	51,8	12,9↔415	90,8±12,5	78,9	29,6↔125,4	0,023
Cu	11,5±0,4	11,5	6,49↔12,8	12,3±0,54	11,8	10,1↔13,8	0,253
Zn	186,1±11,9	189,6	71,2↔561	198,9±12,1	193,6	71,6↔374,7	0,457
Se	0,33±0,02	0,34	0,04↔0,8	0,53±0,03	0,49	0,12↔0,98	<0,001
Fe	27,8±4,5	28,1	18,9↔47,6	21,5±3,4	18,5	13,2↔36,4	0,258

Таблица 2. **Встречаемость отклонений от нормы по результатам элементного анализа волос у взрослых некоренных жителей г. Ханты-Мансийска (абс./%)**

Элемент	Обследованные взрослые некоренные жители г. Ханты-Мансийска (n=115)								
	С АГ (N=52)					без АГ (n=63)			
	Норма	Дефицит 1–2 ст.	Дефицит 3–4 ст.	Избыток 1–2 ст.	Избыток 3–4 ст.	Норма	Дефицит 1–2 ст.	Дефицит 3–4 ст.	Избыток 1–2 ст.
Ca	28/53,9	18/34,6	6/11,5	–	–	40/63,5	16/25,4	5/7,9	2/3,2
Mg	35/67,3	14/26,9	3/5,8	–	–	47/74,6	11/17,5	2/3,2	3/4,8
K	32/61,6	14/26,9	6/11,5	–	–	45/71,4	13/20,7	5/7,9	–
Cu	44/84,6	6/11,5	2/3,9	–	–	55/87,3	6/9,5	2/3,2	–
Zn	35/67,3	14/26,9	3/5,8	–	–	47/74,6	12/19,0	2/3,2	2/3,2
Se	26/50,0	15/28,8	11/21,2	–	–	39/61,9	14/22,2	10/15,9	–
Fe	45/86,5	–	–	7/13,5	–	58/92,1	–	–	5/7,9

Важно отметить худшую обеспеченность изучаемыми биоэлементами пациентов с АГ в сравнении с группой контроля: дефициты различной степени выраженности значительно чаще встречались у пациентов основной группы. Доказанным необходимым условием здоровья человека является оптимальный метаболизм ионов Са и Mg. Установлено, что практически у половины обследованных лиц с АГ и более чем у трети без АГ зарегистрированы отклонения средних значений концентрации Са от оптимальной обеспеченности этим элементом (табл. 1). Дисбаланс Mg оказался характерен для третьей части обследованных лиц с АГ и четвертой части – для группы контроля (табл. 2).

Играя центральную роль в физиологических процессах организма человека, Са детерминирует функционирование около 2000 сопряженных с ним протеинов и ферментов, которые при его дефиците закономерно снижат собственную активность. Оптимальная обеспеченность Са играет превентивную роль в развитии болезней опорно-двигательного аппарата, нарушениях свертываемости крови, иммунных, аллергических, сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ (Громова и др. 2017).

Питьевая вода – незаменимый источник эссенциальных химических элементов, которые присутствуют в воде как хорошо всасываемые двухвалентные ионы. Пища и вода являются звеньями пищевой цепи поступления химических элементов в организм человека. Поэтому химиче-

ская структура местной питьевой воды уникальна для конкретной территории и является фактором первостепенной важности для формирования элементного статуса населения. Доказан факт пониженного уровня определённых биоэлементов в организме проживающих на данной территории людей при дефиците их содержания в почве, а следовательно, и в произрастающих на данной почве растениях, что может привести к формированию сопряженных с данными дефицитами биоэлементов заболеваниями. Ханты-Мансийский автономный округ характеризуется глобальным распространением слабоминерализованной ультрапресной природной воды с малыми концентрациями Са и Mg (в 3–5 раз ниже рекомендуемых нормативов концентрации этих биоэлементов для питьевой воды) (Якубова и др., 2016; Корчин и др., 2018). Недостаточное поступление Са водно-пищевым путем приводит к спазмированию сосудов и повышению АД за счет повышения активности клеток гладкой мускулатуры путем захвата и накопления Са (Тармаева и др., 2020).

С учетом тесного функционального взаимодействия Са с витамином D в северных регионах проблема недостаточной обеспеченности организма Са усугубляется еще и ухудшением возможности синтеза витамина D в коже из-за низкого стояния солнца над горизонтом в северных высоких широтах, что закономерно приводит к ухудшению усвоения Са (Корчина и др., 2019).

Установлено участие Mg примерно в 300 обменных процессах: реакции трикарбоновых

кислот, синтезе АТФ, обмене лактата, окислении жирных кислот и др. Исследованиями установлено наличие обратной связи между обеспеченностью организма человека Mg и риском формирования кардиоваскулярных заболеваний, в первую очередь АГ (Zhang, 2012).

В сообществе с другими жизненно важными химическими элементами Mg содействует регулированию АД вследствие выраженного мочегонного эффекта. Также этот биоэлемент обладает сосудорасширяющим эффектом за счет нейтрализации реакции сосудистой стенки на эндогенные вазоконстрикторы (адреналин, альдостерон, вазопрессин, ангиотензин-2): сосудистый спазм обусловлен низкой обеспеченностью Mg. Параллельное с традиционной терапией АГ назначение магнийсодержащих препаратов увеличивает восприимчивость сосудов. Недостаточность Mg активизирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что приводит к повсеместному сужению сосудов, повышению общего периферического и сосудистого сопротивления и, соответственно, к повышению АД (Тармаева и др., 2020). Помимо этого, данный элемент снижает чувствительность клеток к пероксидным радикалам, способствует улучшению функционирования эндотелия и снижению агрегации тромбоцитов (Shechter, 2010).

Влияние Mg на уровень АД подтверждено выявленным у больных с АГ низким содержанием этого элемента в сыворотке крови (Громова и др., 2014; Zhang et al., 2016; Tehrani et al., 2020; Banjanin et al., 2021; Higashi, 2022), что подтверждается результатами наших исследований. Кроме того, недостаточная обеспеченность Mg приводит к росту концентраций Ca и Na в сочетании со снижением внутриклеточного K, что влечет за собой развитие клинической картины гипокалиемии. Также Mg обеспечивает фиксацию калия в клетках, детерминируя поляризацию клеточных мембран, регулирует спонтанную электрическую активность нервной ткани и проводящей системы сердца, осуществляет управление функционированием клеток миокарда.

В нашем исследовании установлено достоверно более низкое содержание K в основной группе по сравнению с контрольной ($p=0,023$), его недостаточность наблюдалась почти в 1,5 раза чаще у больных с АГ. Являясь базовым внутриклеточным ионом, K участвует в возникновении потенциалов действия клеток (деполяризация и реполяризация), передаче нервных им-

пульсов, в процессе сокращения клеток миокарда и скелетных мышц, поддержании нормальной функции почек, стабилизации осмотического давления крови и кислотно-основного баланса. Также в тандеме с Mg калий способствует снижению тонуса сосудов, уменьшению периферического сосудистого сопротивления, эктопической активности сердечной мышцы и улучшению сердечного выброса.

Окислительный стресс признан одним из патогенетических факторов формирования АГ (Горшунова и др., 2018). Важно отметить самое низкое содержание в биосубстрате базового биоэлемента антиоксидантной системы защиты организма – Se, адекватная обеспеченность которым была установлена только у половины обследованных лиц основной группы и у 39 (61,9%) – из группы контроля (табл. 2). Важнейшая функция Se заключается в участии в окислительном метаболизме в качестве активного центра антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы, глицинредуктазы, цитохрома C (Michlska-Mosiej et al., 2016).

Установлена статистически значимо более низкая обеспеченность Se пациентов с АГ ($p<0,001$) по сравнению с подобным показателем контрольной группы (табл. 1). Самые высокие показатели распространенности дефицита, в том числе и глубокого, выявлены именно в отношении Se (табл. 2). Доказана непосредственная зависимость концентрации Se в местных продуктах питания от геохимических условий данной территории (Sobiecki et al., 2016; Skalny et al., 2018; Xie C. et al., 2021). Проведенные в 2004–2005 гг. исследования в ХМАО установили снижение содержания Se в почве, воде и местных продуктах питания (Голубкина и др., 2004): округ является селенодефицитным регионом. Таким образом, низкую концентрацию Se в биосубстратах обследованных лиц северного региона можно объяснить, с одной стороны, незначительным его содержанием в водно-пищевых рационах, с другой стороны, высоким расходом в условиях хронического экологически обусловленного стресса.

Проведенные исследования позволили установить достоверное влияние Se на показатели жесткости кровеносных сосудов и иные функциональные параметры сердечно-сосудистой (Swart et al., 2018). Важно отметить выявленную положительную взаимосвязь между содержанием Se, Zn и Cu в сыворотке крови при АГ, которое не зависит от возраста пациентов и приема антиги-

пертензивных препаратов (Michalska-Mosiej et al., 2016; Bastola et al., 2020; Paweł et al., 2021; Gać et al., 2021).

Концентрации Cu и Zn в волосах взрослых некоренных жителей ХМАО также были расположены в пределах физиологической нормы, но у ее нижнего предела при отсутствии различий между группами. Но средние значения концентрации этих биоэлементов, являющихся частью антиоксидантного фермента Cu-Zn-зависимой супероксиддисмутазы (Lee, 2018), в волосах больных с АГ оказались ниже аналогичных показателей в контрольной группе (табл. 1). Кроме того, распространенность дефицита Zn среди пациентов с АГ отмечалась почти в 1,5 раза чаще, чем среди пациентов контрольной группы.

В нашем исследовании превышение концентрации Fe в группе лиц, страдающих АГ, при отсутствии межгрупповых различий встречалось в 1,7 раза чаще, чем среди обследованных лиц без АГ (табл. 1, 2). Железо является металлом с переходной валентностью и важной составляющей практически всех организмов, принимает участие в фундаментальных биологических процессах в составе металлопротеинов: транспорте кислорода в тканях, переносе электронов при тканевом дыхании, синтезе и репарации ДНК, метаболизме ксенобиотиков и др. При этом в случае избыточного накопления Fe в клеточных структурах данный элемент детерминирует нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза и способствует накоплению и распространению активных форм кислорода, провоцируя развитие окислительного стресса (Carocci A. et al., 2018; Galaris et al., 2019; Nakamura et al., 2019; Dos Santos et al., 2022).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило значимо худшую обеспеченность биоэлементами, принимающими участие в патогенезе артериальной гипертензии, особенно магнием ($p=0,001$),

калием ($p=0,023$) и селеном ($p<0,001$) у пациентов с АГ, проживающих на Севере, по сравнению с пациентами без данной патологии.

Постоянное воздействие химических компонентов среды в комплексе с хроническим экологически обусловленным стрессом допускает формирование своеобразного комплекса первичной заболеваемости населения территории проживания, в первую очередь сердечно-сосудистой системы.

Очевидно, что традиционная терапия АГ не приводит к уменьшению проявлений окислительного стресса и дисбаланса других биоэлементов, принимающих участие в патогенезе заболевания. Поэтому для восстановления резервов антиоксидантной защиты организма и с целью предупреждения развития артериальной гипертензии, улучшения здоровья и повышения качества жизни у населения Севера рекомендовано следующее:

использовать сформированный региональный информационный массив данных о концентрации химических элементов в биосубстратах человека для прогнозирования, оценки и управления рисками, сопряженными с недостатком или избытком микроэлементов у человека на персональном и популяционном уровнях;

внедрять инструментальные методы исследования биосубстратов, в частности, элементного состава волос для повышения эффективности и информационной насыщенности профобследования населения;

наряду с традиционными методами профилактики артериальной гипертензии проводить коррекцию элементного статуса у пациентов с использованием биологически-активных добавок и обогащенных микронутриентами пищевых продуктов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке Минобрнауки России, государственное задание ЯргУ, работа № FENZ-2023-0004.

ЛИТЕРАТУРА

- Бикбулатова Л.Н. Элементный статус взрослого населения Ямало-Ненецкого автономного округа. Журнал медико-биологических исследований. 2021; 3: 248–257. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z062>.
- Голубкина Н.А., Корчина Т.Я., Меркулова Н.Н., Песин С.А. Обеспеченность селеном жителей г. Сургута Тюменской области. Экологические системы и приборы. 2004; 3: 48–51.
- Горшунова Н.К., Рахманова О.В. Оксидативный стресс и его разновидности в патогенезе артериальной гипертензии. Современные проблемы науки и образования. 2018; 3: 67. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27701> (дата обращения: 07.04.2019).
- Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Семенов В.А. Диагностика дефицита магния. Концентрация магния в биосубстратах в норме и при различной патологии. Кардиология. 2014; 10: 63–71.

- Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. Под ред. акад. РАН Е.И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 576 с.
- Корчина Т.Я. Донозологическая диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы у населения северного региона. *Экология человека*. 2013; 5: 8–13.
- Корчина Т.Я., Сухарева А.С., Корчин В.И., Лапенко В.В. Обеспеченность витамином D женщин Тюменского Севера. *Экология человека*. 2019; 5: 31–36. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2019-5-31-36>.
- Корчина Т.Я., Терникова Е.М., Корчин В.И. Оценка обеспеченности биоэлементами, входящими в состав ферментативного звена антиоксидантной системы защиты, у пожилых жителей Ханты-Мансийского автономного округа. *Микроэлементы в медицине*. 2022; 23 (1): 35–40. <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2022-23-1-35-40>.
- Корчин В.И., Миняйло Л.А., Корчина Т.Я. Содержание химических элементов в водопроводной воде городов Ханты-Мансийского автономного округа с различной очисткой питьевой воды. *Журнал медико-биологических исследований*. 2018; 6 (2): 188–197. <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2018.2.2.188>.
- Радыш И.В., Скальный А.В. Введение в медицинскую элементологию. Москва: РУДН, 2015; 200 с.
- Рахманова О.В. Выраженность оксидативного, нитрозативного и карбонильного стрессов у пациентов разного возраста, страдающих артериальной гипертензией. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2018; 20(5): 20–25. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-5>.
- Скальный А.В. Микроэлементы. Изд. 4-е, переработанное. М.: «Фабрика блокнотов», 2018; 295 с.
- Тармаева И.Ю., Баглушина С.Ю., Ефимова Н.В. Оценка дисбаланса химических элементов у пациентов с артериальной гипертензией. *Казанский медицинский журнал*. 2016; 97(4): 501–507. <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-501>.
- Тармаева Н.А., Хаптанова В.А., Богданова О.Г. Элементный статус пациентов трудоспособного возраста с артериальной гипертензией. *Микроэлементы в медицине*. 2020; 21(1): 27–36. <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2020-21-1-27-36>.
- Татарникова И.С. Изучение питания и состава тела пациентов с диппинг- и нондиппинг-вариантами суточной регуляции артериального давления при артериальной гипертензии. *Вопросы диетологии*. 2019; 9(1): 18–24. <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2019-1-18-24>.
- Хамитова Р.Я., Сабирзянов А.Р., Зиятдинов В.Б. Региональные факторы риска смертности взрослого населения от ведущих неинфекционных заболеваний. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2017; 4: 203–207. <https://doi.org/10.18821/0869-866X-2017-25-4-203-207>.
- Якубова И.Ш., Мельцер А.В., Ерастова Н.В., Базилевская Е.М. Гигиеническая оценка обеспеченности населения Санкт-Петербурга безопасной, безвредной и физиологически полноценной питьевой водой. *Гигиена и санитария*. 2016; 8: 21–25.
- Banjanin N., Belojevic G. Relationship of dietary magnesium intake and serum magnesium with hypertension: a review Res. 2021 Nov 1; 34 (4): 166–171. <https://doi.org/10.1684/mrh.2021.0492>.
- Bastola M.M., Locatis C., Maisiak R., Fontelo P. Selenium, copper, zinc and hypertension: an analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey (2011-2016). *BMC Cardiovasc. Disord*. 2020; 20(1): 45. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01355-x>.
- Carocci A., Catalano A., Sinicropi M.S., Genchi G. Oxidative stress and neurodegeneration: the involvement of iron. *Biometals*. 2018; 31(5): 715–735. <https://doi.org/10.1007/s10534-018-0126-2>.
- Czerwińska K., Poręba M., Prokopowicz A., Januszewska L., Jaremków A., Markiewicz-Górka I., Martynowicz H., Mazur G., Poręba R., Pawlas K., Gać P. Association Between Serum Selenium Concentration and OPG/RANKL/RANK Axis in Patients with Arterial Hypertension. *Cardiovasc Toxicol*. 2022. Jul; 22(7): 620–630. <https://doi.org/10.1007/s12012-022-09741-x>.
- Dos Santos L., Bertoli S.R., Ávila R.A., Marques V.B. Iron overload, oxidative stress and vascular dysfunction: Evidences from clinical studies and animal models. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj*. 2022; 1866 (9): 130172. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2022.130172>.
- Gać P., Czerwińska K., Macek P., Jaremków A., Mazur G., Pawlas K., Poręba R. The importance of selenium and zinc deficiency in cardiovascular disorders. *Environ Toxicol. Pharmacol*. 2021; 82:103553. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103553>.
- Gać P., Czerwińska K., Poręba M., Prokopowicz A., Martynowicz H., Mazur G., Poręba R. Serum Zinc and Selenium Concentrations in Patients with Hypertrophy and Remodelling of the Left Ventricle Secondary to Arterial Hypertension. *Antioxidants (Basel)*. 2021. Nov 12; 10(11): 1803. <https://doi.org/10.3390/antiox10111803>.
- Galaris D., Barbouti A., Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res*. 2019;1866(12): 118535. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.118535>.
- Grabeklis A.R., Skalny A.V., Mazaletskaya A.L., Skalnaya M.G., Tinkov A.A., Zhegalova I.V., Skalnaya A.A., Notova S.V. Hair mineral and trace element content in children with down's syndrome. *Biological Trace Element Research*. 2019; 188(1): 230–238. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1506-8>.
- Higashi Y. A Good Time to Reconsider the Associations of Calcium and Magnesium with Hypertension. *Circ J*. 2022 Aug 25; 86(9): 1474–1475. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-22-0305>.
- Jursa T., Stein C.R., Smith D.R. Determinants of Hair Manganese, Lead, Cadmium and Arsenic Levels in Environmentally Exposed Children. *Toxics*. 2018; 6:19. <https://doi.org/10.3390/toxics6020019>.
- Lee S.R. Critical Role of Zinc as Either an Antioxidant or a Prooxidant in Cellular Systems. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2018; 20: 9156285. <https://doi.org/10.1155/2018/9156285>.
- Michalska-Mosiej M., Socha K., Soroczynska J., Karpinska E., Lazarczyk B., borawska M.H. Selenium, Zink, Copper, and Total Antioxidant Status in the Serum of Patients with Chronic Tonsillitis. *Biological trace element research*. 2016; 1–5. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0634-2>.

- Nakamura T, Naguro I, Ichijo H. Iron homeostasis and iron-regulated ROS in cell death, senescence and human diseases. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2019; 1863(9): 1398–1409. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.06.010>.
- Paweł G., Karolina C., Małgorzata P., Adam P., Helena M., Grzegorz M., Rafał P. Serum Zinc and Selenium Concentrations in Patients with Hypertrophy and Remodelling of the Left Ventricle Secondary to Arterial Hypertension. *Antioxidants (Basel)*. 2021. Nov 12; 10(11): 1803. <https://doi.org/10.3390/antiox10111803>.
- Shechter M. Magnesium and cardiovascular system. *Magnes Res.* 2010; 23(2): 60–72.
- Skalny A.V., Skalnaya M.G., Tinkov A.A., Serebryansky E.P., Demidov V.A., Skalnaya O.A. Hair concentration of essential trace elements in adult non-exposed Russian population. *Environmental monitoring and assessment*. 2015; 187 (11): 1–8.
- Skalny A.V., Klimenko L.L., Mazilina A.N., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. Selenium in Ischemic Stroke. *Selenium*. Chapter. 2018: 793.
- Sobiecki J.G., Appleby P.N., Bradbury K.E., Key T.J. High compliance with dietary recommendations in a cohort of meat eaters, fish eaters, vegetarians, and vegans: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Oxford study. *Nutr Res.* 2016; 36(5): 464–477. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.12.016>.
- 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*. 2018; 58(8): 3313–3323. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1875-y>.
- Tehrani S.S., Khatami S.H., Saadat P., Sarfi M., Ahangar A.A., Daroie R., Firouzjahi A., Maniati M. Association of serum magnesium levels with risk factors, severity and prognosis in ischemic and hemorrhagic stroke patients. *Caspian journal of internal medicine*. 2020; 11(1): 83–91. <https://doi.org/10.22088/cjim.11.1.83>.
- Xie C., Xian J., Zeng M., Cai Z., Li S., Zhao Y., Shi Z. Regional Difference in the Association between the Trajectory of Selenium Intake and Hypertension: A 20-Year Cohort Study. *Nutrients*. 2021; 13(5): 1501. <https://doi.org/10.3390/nu13051501>.
- Zhang W., Iso H., Ohira T., et al. JACC Study Group. Associations of dietary magnesium intake with mortality from cardiovascular disease: the JACC study. *Atherosclerosis*. 2012; 221: 587–595.
- Zhang X., Li Y., Del Gobbo L.C., Rosanoff A., Wang J., Zhang W., Song Y. Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trials. *Hypertension*. 2016. Aug; 68(2): 324–333. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07664>. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27402922.

ELEMENTAL COMPOSITION OF HAIR IN KHANTY-MANSIYSK RESIDENTS SUFFERING ARTERIAL HYPERTENSION

T.Ya. Korchina, M.I. Sharifov, V.I. Korchin

Khanty-Mansiysk State Medical Academy
Mira st., 40, Khanty-Mansiysk, 628010, Russia

ABSTRACT. Purpose: to study the concentration in hair of trace elements involved in the pathogenesis of arterial hypertension in residents of Khanty-Mansiysk. Materials and methods. We examined 115 adult non-indigenous residents who have been living in the North for more than 10 years: 52 with a clinically confirmed diagnosis of arterial hypertension (AH): 24 men and 28 women and 63 donors without AH: 27 men and 36 women (40,5±8,2 years). The content of chemical elements in the hair was determined by AES-IP and MS-IP. Results. In patients with hypertension, lower concentrations of all studied trace elements were found, except for Fe: having a regulatory effect on blood pressure: Ca (M 1,3 and Me 1,5 times), Mg ($p=0,007$), K ($p=0,023$) and trace elements with antioxidant properties: Cu and Zn (1,1 times), Se ($p<0,001$) against the background of prooxidant properties of Fe (M=1,3 and Me=1,5 times) compared with similar parameters of the control groups. Conclusions: significantly worse availability of trace elements involved in the pathogenesis of hypertension, especially magnesium ($p=0,001$), potassium ($p=0,023$) and selenium ($p<0,001$) was found in patients with hypertension living in the North compared with patients without this pathology. Practical recommendations: to prepare a regional information array of data on the concentration of chemical elements in human trace substrates. This will help to predict, assess and manage the risks associated with a lack or excess of trace elements in humans at the personal and population levels; in order to increase the effectiveness and information saturation of occupational examination of the population, it is necessary to more widely introduce the study of the elemental composition of hair; along with traditional methods of preventing hypertension, it is necessary to correct the elemental status of patients in advance with the help of biologically active additives and micronutrient-enriched food products.

KEYWORDS: patients with arterial hypertension, Sever, trace elements, oxidative metabolism.

REFERENCES

- Bikbulatova L.N. Elemental status of the adult population of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug. *Journal of Biomedical Research*. 2021; 3: 248–257. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z062> [in Russ.]

- Golubkina N.A., Korchina T.Ya., Merkulova N.N., Pesin S.A. Provision with selenium for the residents of the city of Surgut, Tyumen region. Ecological systems and devices. 2004; 3: 48–51. [in Russ.]
- Gorshunova N.K., Rakhmanova O.V. Oxidative stress and its varieties in the pathogenesis of arterial hypertension. Modern problems of science and education. 2018; 3:67. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27701> (date of access: 04/07/2019) [in Russ.]
- Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Grishina T.R., Semenov V.A. Diagnosis of magnesium deficiency. The concentration of magnesium in biosubstrates is normal and in various pathologies. Cardiology. 2014; 10; 63–71 [in Russ.].
- Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D - a paradigm shift. Ed. acad. RAS E.I. Gusev, prof. I.N. Zakharova. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; 576 [in Russ.].
- Korchina T.Ya. Prenosological diagnosis of diseases of the cardiovascular system in the population of the northern region. Human ecology. 2013; 5: 8–13. [in Russ.]
- Korchina T.Ya., Sukhareva A.S., Korchin V.I., Lapenko V.V. Vitamin D supply of women in the Tyumen North. Human ecology. 2019; 5: 31–36. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2019-5-31-36> [in Russ.].
- Korchina T.Ya., Ternikova E.M., Korchin V.I. Evaluation of the availability of bioelements that are part of the enzymatic link of the antioxidant defense system in elderly residents of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug. Microelements in medicine. 2022; 23(1): 35–40. <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2022-23-1-35-40> [in Russ.].
- Korchin V.I., Minyailo L.A., Korchina T.Ya. The content of chemical elements in the tap water of the cities of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug with different purification of drinking water. Journal of Biomedical Research. 2018; 6(2): 188–197. <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2018.2.2.188> [in Russ.].
- Radyshev I.V., Skalny A.V. Introduction to medical elementology. Moscow: RUDN University, 2015; 200 [in Russ.].
- Rakhmanova O.V. The severity of oxidative, nitrosative and carbonyl stress in patients of different ages suffering from arterial hypertension. Health and education in the XXI century. 2018; 20(5): 20–25. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-5> [in Russ.].
- Skalny A.V. Microelements. Ed. 4th, revised. M.: Notepad Factory, 2018; 295 [in Russ.].
- Tarmaeva I.Yu., Baglushina S.Yu., Efimova N.V. Assessment of the imbalance of chemical elements in patients with arterial hypertension. Kazan Medical Journal. 2016; 97(4): 501–507. <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-501> [in Russ.].
- Tarmaeva N.A., Khaptanova V.A., Bogdanova O.G. Elemental status of patients of working age with arterial hypertension. Microelements in medicine. 2020; 21(1): 27–36. <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2020-21-1-27-36> [in Russ.].
- Tatarnikova I.S. Study of nutrition and body composition of patients with dipping and non-dipping variants of daily regulation of blood pressure in arterial hypertension. Questions of dietology. 2019; 9(1): 18–24. <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2019-1-18-24> [in Russ.].
- Khamitova R.Ya., Sabirzyanov A.R., Ziatdinov V.B. Regional risk factors for adult mortality from leading non-communicable diseases. Problems of social hygiene, public health and the history of medicine. 2017; 4: 203–207. <https://doi.org/10.18821/0869-866X-2017-25-4-203-207> [in Russ.].
- Yakubova I.Sh., Meltser A.V., Erastova N.V., Bazilevskaya E.M. Hygienic assessment of the provision of the population of St. Petersburg with safe, harmless and physiologically high-grade drinking water. Hygiene and sanitation. 2016; 8: 21–25. [in Russ.]
- Banjanin N., Belojevic G. Relationship of dietary magnesium intake and serum magnesium with hypertension: a review Res. 2021 Nov 1; 34 (4): 166–171. <https://doi.org/10.1684/mrh.2021.0492>.
- Bastola M.M., Locatis C., Maisiak R., Fontelo P. Selenium, copper, zinc and hypertension: an analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey (2011-2016). BMC Cardiovasc. Disord. 2020; 20(1): 45. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01355-x>.
- Carocci A., Catalano A., Sinicropi M.S., Genchi G. Oxidative stress and neurodegeneration: the involvement of iron. Biometals. 2018; 31(5): 715–735. <https://doi.org/10.1007/s10534-018-0126-2>.
- Czerwińska K., Poręba M., Prokopowicz A., Januszewska L., Jaremków A., Markiewicz-Górka I., Martynowicz H., Mazur G., Poręba R., Pawlas K., Gać P. Association Between Serum Selenium Concentration and OPG/RANKL/RANK Axis in Patients with Arterial Hypertension. Cardiovasc Toxicol. 2022. Jul; 22(7): 620–630. <https://doi.org/10.1007/s12012-022-09741-x>.
- Dos Santos L., Bertoli S.R., Ávila R.A., Marques V.B. Iron overload, oxidative stress and vascular dysfunction: Evidences from clinical studies and animal models. Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj. 2022; 1866 (9): 130172. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2022.130172>.
- Gać P., Czerwińska K., Macek P., Jaremków A., Mazur G., Pawlas K., Poręba R. The importance of selenium and zinc deficiency in cardiovascular disorders. Environ Toxicol. Pharmacol. 2021; 82:103553. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103553>.
- Gać P., Czerwińska K., Poręba M., Prokopowicz A., Martynowicz H., Mazur G., Poręba R. Serum Zinc and Selenium Concentrations in Patients with Hypertrophy and Remodelling of the Left Ventricle Secondary to Arterial Hypertension. Antioxidants (Basel). 2021. Nov 12; 10(11): 1803. <https://doi.org/10.3390/antiox10111803>.
- Galaris D., Barbouti A., Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship. Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res. 2019;1866(12): 118535. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.118535>.
- Grabeklis A.R., Skalny A.V., Mazaletskaia A.L., Skalnaya M.G., Tinkov A.A., Zhegalova I.V., Skalnaya A.A., Notova S.V. Hair mineral and trace element content in children with down's syndrome. Biological Trace Element Research. 2019; 188(1): 230–238. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1506-8>.
- Higashi Y. A Good Time to Reconsider the Associations of Calcium and Magnesium with Hypertension. Circ J. 2022 Aug 25; 86(9): 1474–1475. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-22-0305>.

- Jursa T., Stein C.R., Smith D.R. Determinants of Hair Manganese, Lead, Cadmium and Arsenic Levels in Environmentally Exposed Children. *Toxics*. 2018; 6:19. <https://doi.org/10.3390/toxics6020019>.
- Lee S.R. Critical Role of Zinc as Either an Antioxidant or a Prooxidant in Cellular Systems. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2018; 20: 9156285. <https://doi.org/10.1155/2018/9156285>.
- Michlska-Mosiej M., Socha K., Soroczynska J., Karpinska E., Lazarczyk B., borawska M.H. Selenium, Zink, Copper, and Total Antioxidant Status in the Serum of Patients with Chronic Tonsillitis. *Biological trace element research*. 2016; 1–5. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0634-2>.
- Nakamura T, Naguro I, Ichijo H. Iron homeostasis and iron-regulated ROS in cell death, senescence and human diseases. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj*. 2019; 1863(9): 1398–1409. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.06.010>.
- Paweł G., Karolina C., Małgorzata P., Adam P., Helena M., Grzegorz M., Rafał P. Serum Zinc and Selenium Concentrations in Patients with Hypertrophy and Remodelling of the Left Ventricle Secondary to Arterial Hypertension. *Antioxidants (Basel)*. 2021. Nov 12; 10(11): 1803. <https://doi.org/10.3390/antiox10111803>.
- Shechter M. Magnesium and cardiovascular system. *Magnes Res*. 2010; 23(2): 60–72.
- Skalny A.V., Skalnaya M.G., Tinkov A.A., Serebryansky E.P., Demidov V.A., Skalnaya O.A. Hair concentration of essential trace elements in adult non-exposed Russian population. *Environmental monitoring and assessment*. 2015;187 (11): 1–8.
- Skalny A.V., Klimenko L.L., Mazilina A.N., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. Selenium in Ischemic Stroke. *Selenium*. Chapter. 2018: 793.
- Sobiecki J.G., Appleby P.N., Bradbury K.E., Key T.J. High compliance with dietary recommendations in a cohort of meat eaters, fish eaters, vegetarians, and vegans: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Oxford study. *Nutr Res*. 2016; 36(5): 464–477. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.12.016>.
- 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*. 2018; 58(8): 3313–3323. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1875-y>.
- Tehrani S.S., Khatami S.H., Saadat P., Sarfi M., Ahangar A.A., Daroie R., Firouzjahi A., Maniati M. Association of serum magnesium levels with risk factors, severity and prognosis in ischemic and hemorrhagic stroke patients. *Caspian journal of internal medicine*. 2020; 11(1): 83–91. <https://doi.org/10.22088/cjim.11.1.83>.
- Xie C., Xian J., Zeng M., Cai Z., Li S., Zhao Y., Shi Z. Regional Difference in the Association between the Trajectory of Selenium Intake and Hypertension: A 20-Year Cohort Study. *Nutrients*. 2021; 13(5): 1501. <https://doi.org/10.3390/nu13051501>.
- Zhang W., Iso H., Ohira T., et al. JACC Study Group. Associations of dietary magnesium intake with mortality from cardiovascular disease: the JACC study. *Atherosclerosis*. 2012; 221: 587–595.
- Zhang X., Li Y., Del Gobbo L.C., Rosanoff A., Wang J., Zhang W., Song Y. Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trials. *Hypertension*. 2016. Aug; 68(2): 324–333. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07664>. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27402922.

КРИТИКА И БИБЛИОГРАФИЯ

РЕЦЕНЗИЯ

**на монографию Ю.М. Гармазы, Е.И. Слобожаниной
«ЦИНК В ЖИВОМ ОРГАНИЗМЕ: БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ»**

Авторы монографии «Цинк в живом организме: биологическая роль и механизмы действия», опубликованной в 2021 году, кандидат биологических наук Юлия Михайловна Гармаза и доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент Академии наук Белоруссии, Лауреат Государственной премии Республики Беларусь Екатерина Ивановна Слобожанина являются известными специалистами в области биологии и смежных наук. В своей работе они проводят мультидисциплинарный анализ роли цинка в организме и делают обзор научных теорий и достижений.

В последние годы цинк привлекает большое внимание ученых, и его роль в биологических процессах становится все более ясной. В связи с этим возросла актуальность создания сводного сборника, своего рода краткой и понятной энциклопедии о цинке.

Данную задачу качественно и профессионально решил тандем двух научных специалистов, создав монографию, которая привлекает своей глубиной изученности вопроса об этом микроэлементе.

В своей книге, состоящей из 12 глав, авторы знакомят нас с современными представлениями о цинке, сочетая инновационные подходы биохимии, генетики и медицины. Они подробно описывают механизмы усвоения цинка и его распределение в тканях и органах, влияние на работу ферментов и гормонов, что является важным аспектом в метаболизме организма. Авторы анализируют воздействие этого микроэлемента на активность иммунных клеток, антиоксидантный потенциал и его взаимодействие с витаминами и другими элементами, а также, рассматривают вопрос о гомеостазе цинка, его оптимальном количестве в организме и участии в сигнальных процессах.

В то же время цинк играет роль кофактора для многих ферментов, включая те, которые участвуют в процессе ДНК-синтеза и репарации, поэтому без достаточного количества цинка генетический код может быть поврежден, что в свою очередь способно привести к различным генетическим нарушениям.

К настоящему времени описаны многие симптомы, вызванные дефицитом цинка в организме, однако проблема лабораторной диагностики этого состояния все еще окончательно не решена. В данной монографии собрана информация о современных биомаркерах (уровень содержания цинка, металло-тioneинов и цинк-зависимых ферментов) оценки

метаболического статуса цинка в организме человека и их лабораторно-диагностическая значимость. Они могут быть использованы для диагностики дефицита цинка, а также для мониторинга эффективности его заместительной терапии.

Помимо этого, в книге детально описаны роли металло-тioneинов – белков, способных связывать и транспортировать цинк в организме. Авторами проанализирован их механизм действия и влияния на внутриклеточный цинк.

Одной из ключевых тем, затронутых в монографии, является цинковая терапия. Авторы рассматривают различные методы использования цинка в медицинской практике, его эффективность и возможные побочные эффекты. Они также обсуждают роль цинка в лечении наиболее распространенных заболеваний, таких как диабет, рак и иммунодефицитные состояния.

При знакомстве с книгой становится понятно, что авторами проведен колоссальный анализ литературных источников (порядка 400 книг и статей). Благодаря тщательному отбору и структуризации информации, им удалось кратко (190 страниц) и невероятно ёмко изложить ключевые детали о таком популярном микроэлементе.

Стоит отметить, что наличие в монографии иллюстраций и графиков, помогает читателю более наглядно представить описанные процессы.

Уникальная в своём роде монография представляет собой оптимальный симбиоз теоретических знаний и исследований, подкреплённых научными доказательствами, посвященный роли цинка в биохимических и биофизических процессах, иммунной и репродуктивной системах человека.

Авторы основательно провели анализ последних научных открытий, дополнили своими исследованиями и представили читателю полную и систематизированную картину о важности этого микроэлемента для нашего организма.

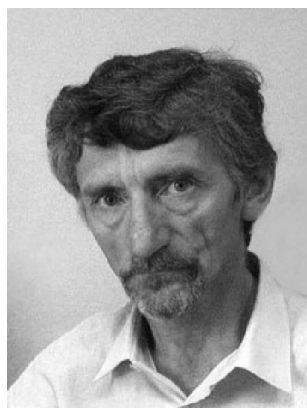
Книга обладает научной применимостью и может быть использована как источник информации для дальнейших исследований и разработки новых подходов к лечению и профилактике заболеваний, связанных с дисбалансом цинка.

Важно следить за тенденциями в мировой науке, как с точки зрения теоретических знаний, так и практических методов диагностики и лечения, поэтому книга будет интересна широкому кругу ученых и практических врачей.

**Аспирант Научно-исследовательского института
организации здравоохранения и медицинского менеджмента**

Департамента здравоохранения города Москвы

А.А. Цибулина



АНАТОЛИЙ ЛЕОНИДОВИЧ ГОРБАЧЕВ **(к 75-летию со дня рождения)**

Член редакционной коллегии журнала «Микроэлементы в медицине», один из специалистов в области северной биоэлементологии – доктор биологических наук Горбачев Анатолий Леонидович встретил очередную дату – 75 лет!

А.Л. Горбачев – инициатор и организатор первых исследований минерального состава объектов окружающей среды (вода, некоторые продукты питания) и элементного состава биосред человека (кровь, моча, волосы) на территории Северо-Востока России (Магаданская область, Якутия). Работы по изучению минерального состава окружающей среды и минерального обмена жителей северного региона были начаты в 1990-е годы в Институте биологических проблем Севера и Международном научно-исследовательском центре «Арктика» ДВО РАН. Пионерами указанных работ явились В.Г. Петропавловский, В.С. Шаповалов, И.П. Старовойтова и другие исследователи.

Со временем биогеохимическое изучение северного региона расширилось, и кроме приморских территорий (г. Магадан и поселки Охотоморья) биогеохимические исследования продолжены в континентальных районах Магаданской области (Центральная Колыма). Все исследования были проведены на высоком методическом уровне. Первые биогеохимические работы выполнены на базе ВНИИ-1 (Магадан). В дальнейшем исследования продолжены в Институте химической физики РАН (Москва).

Определение йодного статуса жителей выполнено в Эндокринологическом научном центре РАМН (Москва). Последующие исследования выполнялись на базе биохимической лаборатории Центра биотической медицины (Москва).

В Центре «Арктика» под руководством Анатолия Леонидовича была организована команда единомышленников, которая явилась идейным ядром северной биоэлементологии. Основой «команды» явились выпускники биологического факультета Магаданского университета. Сегодня многие из них являются известными специалистами в области биоэлементологии и руководителями научных подразделений. А тогда, в конце 1990-х – начале 2000-х годов была проведена большая работа молодой команды, направленная на пионерские исследования минерального состава биосферы большой северной провинции. На базе полученных данных были написаны первые научные публикации, изданы научно-практические рекомендации для региональной медицины, учебное пособие – «Основы биоэлементологии», написана коллективная монография «Эндемический зоб в условиях г. Магадана», защищены первые диссертационные работы.

Начиная с 2000 года, возглавляемый Анатолием Леонидовичем коллектив стал тесно взаимодействовать с Центром биотической медицины (Москва), где под руководством профессора А.В. Скального проводились научно-

практические работы, направленные на диагностику и коррекцию заболеваний, связанных с дисбалансом химических элементов в окружающей среде и организме человека. Для магаданского коллектива это оказался прилив «свежей здоровой крови», поднявшего региональные исследования на качественно новый, научный уровень.

С 2004 года А.Л. Горбачев работает в Институте физиологии природных адаптаций УрО РАН, г. Архангельск (руководитель лаборатории эндокринологии). Параллельно с проведением гормональных исследований им организована группа биоэлементологии, в которой были продолжены биогеохимические исследования Европейского Севера, начатые ранее Ю.Р. Теддером, Л.К. Добродеевой, С.Г. Сухановым и другими учеными.

После завершения работы в Архангельске Анатолий Леонидович вернулся в Магадан (Северо-Восточный государственный университет) и, не изменяя научной идеологии, продолжил элементные исследования северной провинции.

Основной научный вектор был направлен на изучение минерального обмена у представителей малых коренных народов Северо-Востока (эвены, коряки, чукчи), проживающих на севере разное историческое время, и в разной степени адаптированных к экстремальным условиям среды. Практически весь материал по особенностям минерального статуса северных этносов опубликован на страницах нашего журнала.

Преодолевая кадровые и финансовые трудности, развитие северной элементологии продолжается: собран и проанализирован материал по особенностям минерального обмена у этносов севера, изучена роль химических элементов в формировании физического развития в условиях севера и особенностям элементного статуса атлетов различных видов спорта. На базе новых данных издано дополненное учебное пособие по биоэлементологии, написана коллективная монография.

Несмотря на очередную дату, Анатолий Леонидович в хорошей форме: полон энергии и научных замыслов.

**Редакция журнала «Микроэлементы в медицине»
от имени общества медицинской элементологии
поздравляет Анатолия Леонидовича Горбачева
и желает ему доброго здоровья, активного долголетия,
хороших учеников и дальнейших успехов
в области Биоэлементологии !**



ЕВГЕНИЙ ИВАНОВИЧ ВОЛОШИН (к 75-летию со дня рождения)

25 августа 2023 г. исполнилось 75 лет Евгению Ивановичу Волошину – доктору сельскохозяйственных наук, профессору кафедры общего земледелия и защиты растений Красноярского государственного аграрного университета, члену редакционной коллегии журнала «Микроэлементы в медицине».

Евгений Иванович родился в городе Донецке. С 1967 по 1972 гг. учился на факультете агрохимии и почвоведения. После окончания с отличием института работал инженером, старшим инженером стажером почвоведом в изыскательской партии при научно-исследовательском институте горного садоводства и цветоводства, проектно и научно-исследовательском институте «Кубаньгипроводхоз». С 1976 по 1979 гг. Евгений Иванович учился в очной аспирантуре в научно-исследовательском институте овощного хозяйства (г. Мытищи, Моск. обл.), по окончании которой работал младшим, затем старшим научным сотрудником лаборатории агрохимии на Краснодарской овощекartoфельной опытной селекционной станции НИИ овощного хозяйства. Основное направление исследований Е.И. Волошина было посвящено изучению состояния и путей сохранения плодородия почв в агроценозах, эффективности различных удобрений при выращивании картофеля, овощных и кормовых культур. В 1981 г. Евгений Иванович защитил кандидатскую диссертацию на тему «Влияние удобрений на агрохимические свойства орошаемых черноземных почв Кубани, урожайность и качество поздней капусты».

С 1982 по 2004 гг. Е.И. Волошин работал доцентом на кафедре агрохимии Красноярского государственного аграрного университета начальником отдела Центра агрохимической

службы «Красноярский». В 2005 г. Евгений Иванович защитил докторскую диссертацию на тему «Микроэлементы в почвах и растениях южной части Средней Сибири» в Новосибирском государственном аграрном университете.

По результатам исследований Е.И. Волошиным опубликовано более 130 научных и методических работ, в том числе более 40 в различных научных журналах. В монографиях «Состояние плодородия пахотных почв Приенисейской Сибири эффективность удобрений» (1997), «Микроэлементы в агроценозах Красноярского края» (2006), «Проблемы экспериментальной агрохимии. Научно-педагогическая школа академика РАСХН Г.П. Гамзикова» (2013) изложены экспериментальные данные по гумусному состоянию кислотности, азотному, фосфорному, калийному режимам зональных почв, содержанию и распределению в них микроэлементов, факторам эффективности различных видов удобрений в агроценозах.

В настоящее время Евгений Иванович работает профессором на кафедре общего земледелия и защиты растений Красноярского государственного аграрного университета, принимает активное участие в учебной, методической и научно-исследовательской работе, читает лекции и ведет лабораторные занятия по альтернативным системам земледелия, экономическому земледелию, экологически безопасным технологиям в земледелии и др. Для студентов Института агроэкологических технологий подготовлены учебные пособия: «Применение местных удобрений и мелиорантов в земледелии Красноярского края» (2007), «Микроэлементы в системе «почва-растение» в условиях Средней Сибири» (2009), «Эколого-агрохимическое состояние почв Красноярского края» (2010), «Биологические источ-

ники минерального питания растений» (2011), «Сертификация почв земельных участков и грунтов» (2012), «Экологическое земледелие» (2013), «Почвенная и растительная диагностика минерального питания сельскохозяйственных культур» (2014), «Экологически безопасные технологии в земледелии» (2015), «Лесомелиорация» (2015), «Применение органических удобре-

ний в региональном земледелии» (2016). Е.И. Волошин является автором многочисленных рекомендаций по рациональному применению удобрений в земледелии.

За многолетнюю научно-педагогическую деятельность Евгений Иванович награждался грамотами администрации и Законодательного собрания Красноярского края.

**Редакционная коллегия и редакция журнала «Микроэлементы в медицине»,
сердечно поздравляют Евгения Ивановича Волошина с 75-летием,
желают ему здоровья, благополучия,
плодотворной научной и организаторской деятельности
и дальнейших успехов на благо отечественной и мировой науки!**

СОДЕРЖАНИЕ

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ – TOPICAL PAPERS

А.А. Губочкина, О.А. Легонькова БИОРЕЗОРБИРУЕМЫЕ КОСТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ: СОСТОЯНИЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.....	3
А.А. Gubochkina, O.A. Legonkova BIORESORBABLE BONE MATERIALS USED IN THE RUSSIAN FEDERATION	15
Ю.А. Рахманин, Н.А. Егорова, Р.И. Михайлова, И.Н. Рыжова, М.Г. Кочеткова, А.А. Степанов ЛЕЧЕБНОЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД, СОДЕРЖАЩИХ КРЕМНИЙ, В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ОБЗОР) ЧАСТЬ 3. ХАБАРОВСКИЙ КРАЙ, ЕВРЕЙСКАЯ АВТОНОМНАЯ ОБЛАСТЬ, КАМЧАТСКИЙ КРАЙ, РЕСПУБЛИКА БУРЯТИЯ	19
Yu.A. Rakhmanin, N.A. Egorova, R.I. Mihajlova, I.N. Ryzhova, M.G. Kochetkova, A.A. Stepanov THERAPEUTIC AND PREVENTIVE USE OF MINERAL WATERS CONTAINING SILICON IN THE RUSSIAN FEDERATION (LITERATURE REVIEW) PART 3. KHABAROVSK REGION, JEWISH AUTONOMOUS REGION, KAMCHATSKY REGION, REPUBLIC OF BURYATIA	26

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ – ORIGINAL PAPERS

С.В. Нотова, Е.В. Кияева, Т.В. Казакова, О.В. Маршинская, Д.В. Поляница НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЦИНКА И МЕДИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА (ОБЗОР)	28
S.V. Notova, E.V. Kiyaeva, T.V. Kazakova, O.V. Marshinskaia, D.V. Polyanitsa ZINC AND COPPER METABOLIC DISORDERS IN TYPE 2 DIABETES (REVIEW).....	33
В.Н. Цыган, О.Л. Борискина, А.А. Яковенко ГИПОНАТРИЕМИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ САРКОПЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕМОДИАЛИЗ	34
V.N. Tsigan, O.L. Boriskina, A.A. Yakovenko HYPONATREMIA AND INDICES OF SARCOPENIA IN PATIENTS RECEIVING CHRONIC HAEMODIALYSIS TREATMENT.....	39
А.А. Тиньков, А.Р. Грабеклис, Т.В. Коробейникова, Ю.В. Зайцева, Е.А. Флерова, А.Л. Мазалецкая, Н.Ф. Костина, А.А. Степанов СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПАТТЕРНОВ КУМУЛЯЦИИ ТОКСИЧНЫХ И ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ВОЛОСАХ ЖЕНЩИН ИЗ ГОРОДОВ ТВЕРЬ, ЯРОСЛАВЛЬ И ВОЛОГДА.....	40
A.A. Tinkov, A.R. Mazaletskaia, T.V. Korobeinikova, A.R. Grabeklis, Yu.V. Zaitseva, E.A. Flerova, N.F. Kostina, A.A. Stepanov COMPARATIVE ANALYSIS OF TOXIC AND ESSENTIAL TRACE ELEMENT ACCUMULATION PATTERNS IN HAIR OF WOMEN FROM TVER, YAROSLAVL, AND VOLOGDA CITIES	49

<i>Т.Я. Корчина, М.И. Шарифов, В.И. Корчин</i> ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ВОЛОС У ЖИТЕЛЕЙ Г. ХАНТЫ-МАНСИЙСКА, СТРАДАЮЩИХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	52
<i>T.Ya. Korchina, M.I. Sharifov, V.I. Korchin</i> ELEMENTAL COMPOSITION OF HAIR IN KHANTY-MANSIYSK RESIDENTS SUFFERING ARTERIAL HYPERTENSION.....	59

КРИТИКА И БИБЛИОГРАФИЯ – CRITICISM AND BIBLIOGRAPHY

Рецензия на монографию Ю.М. Гармазы, Е.И. Слобожаниной «ЦИНК В ЖИВОМ ОРГАНИЗМЕ: БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ».....	62
---	----

ЮБИЛЕИ – JUBILEE

Анатолий Леонидович Горбачев (к 75-летию со дня рождения)	63
Евгений Иванович Волошин (к 75-летию со дня рождения).....	65