

## ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

**МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ****Е.Д. Намиот<sup>1\*</sup>, Г.Д. Морозова<sup>1</sup>, А.А. Цибулина<sup>2</sup>, И.И. Лапин<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет),

Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> АНО «Центр биотической медицины»,

Российская Федерация, 105064, Москва, ул. Земляной Вал, д. 46

**РЕЗЮМЕ.** В последнее время значительно вырос интерес к изучению роли химических элементов в развитии различных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых. В связи с мультифакториальностью и сложным патогенезом сердечно-сосудистых заболеваний можно предполагать наличие связи между уровнями микроэлементов в организме и риском развития заболевания. Имеется множество данных о роли цинка, меди, селена, железа, кальция в различных механизмах развития артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, атеросклероза, инсулинорезистентности. Цель работы – анализ литературных источников, в которых приведены клиническое применение различных микроэлементов, способы оценки эффективности коррекции и выявления нарушений элементного состава. Рассмотрены непосредственные клинические испытания, в которых тем или иным образом фигурировал элементный статус у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями или имеющих осложнения со стороны сердца и сосудов. Для поиска использовался один из крупнейших регистров клинических исследований [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Поиск выполнялся по словам “Cardiovascular Disease” в поле “Condition or disease” и “trace elements”, “micronutrient”, “disorders”, “component” в поле “other”. Сохранились испытания, в которых микроэлементы использовались в качестве профилактики, и/или оценивался элементный статус на фоне сердечно-сосудистых патологий. В окончательную выборку вошли 104 клинических испытания, которые были разделены в зависимости от фазы и статуса, а затем исследуемой патологии. В ходе исследования обнаружено, что наибольшее число клинических испытаний направлено на предотвращение развития сердечно-сосудистых заболеваний (26%). Острый коронарный синдром и диабет оказались среди наиболее часто исследуемых патологий (17 и 12% соответственно). Среди наиболее часто исследуемых элементов рассматривались кальций (21%), хром (10%), а также селен (10%). Результаты указывают на превалирование стандартных методов терапии в клинической практике, тогда как роль микроэлементов часто воспринимается второстепенной. Исследователи отмечают значительную разницу между доклинической и клинической стадиями, что связано с непоследовательностью в оценке эффекта новой терапии, а также критериями, которые не могут быть экстраполированы на реальную врачебную практику.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** микроэлементы, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, сыровотка, цинк, медь.

**ВВЕДЕНИЕ**

В последнее время значительно вырос интерес к изучению роли химических элементов в развитии различных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых. Микро- и макроэлементы могут выступать в качестве биологических катализаторов, входя в состав ферментов, а также стабилизировать различные молекулы протеинов. С другой стороны, при превышении допустимого лимита элементы могут накапливаться в организме, приводя к различным нежелательным

последствиям (Donoju et al., 2018). Таким образом, как дефицит, так и избыток элементов способны приводить к нарушению деятельности организма. В связи с мультифакториальностью и сложным патогенезом сердечно-сосудистых заболеваний можно предполагать наличие связи между уровнями микроэлементов в организме и риском развития заболевания (Benstoem et al., 2015; Al-Fartusie, Saja, 2017).

Инфаркт миокарда является одной из самых распространенных причин летального исхода в

\* Адрес для переписки:  
Намиот Евгения Дмитриевна  
E-mail: [enamiot@gmail.com](mailto:enamiot@gmail.com)

мире. В 2019 г. было показано, что внутрибольничная смертность при сочетании инфаркта с подъемом ST-сегмента и кардиогенного шока отмечалась более чем в 60% случаев (Науроğlu et al., 2019). Для данного заболевания выделяют набор факторов риска, который включает в себя ожирение, гиперлипидемию, артериальную гипертензию и генетическую предрасположенность. В основе некроза сердечной мышцы лежит наличие атеросклеротической бляшки в одной из артерий, кровоснабжающих сердце (Suh Dae Chul et al., 2003; Bui et al., 2009). Развитие значимого стеноза (например, более 70%) приводит к снижению перфузии, гипоксии и дальнейшему развитию необратимых повреждений клеток, вплоть до некроза (Gutierrez et al., 2021).

В свою очередь, в развитии атеросклероза важная роль отводится эндотелиальному повреждению, например, свободными радикалами, а также наличию гиперлипидемии. Окисление липопротеинов низкой плотности и их отложение в эндотелиальном слое является ключевым этапом развития атеросклеротической бляшки (Gaziano et al., 2010). Одним из важнейших ферментов, регулирующих процесс липидного окисления и образования пероксидов, является Cu/Zn-зависимая супероксиддисмутаза (Naim Uddin et al., 2022). При дефиците цинка снижается активность данного фермента, следовательно, увеличивается количество образования липидных пероксидов и других свободных радикалов, участвующих в повреждении эндотелия. Дефицит цинка при этом связан с повышением железа и натрия в сыворотке, что может являться еще одним механизмом развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне снижения цинка (Lakhal-Littleton, 2019; Naim Uddin et al., 2022).

В последнее время все чаще отмечается именно взаимодействие элементов между собой, как фактор риска развития заболеваний. Одним из таких соотношений является индекс Cu/Zn, повышение которого указывает на наличие воспаления (Giacconi et al., 2017). Считается, что медь является провоспалительным металлом за счет вхождения в состав, например, церулоплазмина, который является белком острой фазы воспаления. Однако участие меди в образовании активных форм кислорода может быть двояким. С одной стороны, медь входит в состав Cu/Zn-зависимой супероксиддисмутазы, участвующей в деградации свободных радикалов. С другой стороны, достаточно давно изучена способность ме-

ди формировать  $\text{OH}^{\bullet}$ -радикалы, которые потенциально способны повреждать эндотелий (Varvara et al., 2005; Muzammal et al., 2019; Liu et al., 2020). В последнее время все большее внимание стали уделять связи меди с протеином COMMD1, одним из транспортеров металла. Показано, что данный белок способен активировать NF- $\kappa$ B путь, тем самым индуцируя воспаление (Weiskirchen, Penning, 2021).

Селен, как и цинк, традиционно воспринимается как элемент, ингибирующий образование свободных радикалов и оказывающий протективное действие на эндотелий (Nève, 1996). В одном из исследований установлено, что при повышении концентрации селена в сыворотке на 50% риск развития острого коронарного синдрома снижается на 24% (Flores-Mateo et al., 2006). Защитное действие селена во многом связано с его вхождением в селенозависимые глутатионпероксидазы и селенопротеины, участвующие в нейтрализации перекиси водорода и других свободных радикалов (Nève, 1996). Кроме того, продемонстрировано антагонистическое действие селена на нейротоксичное действие ртути (Khan, Wang, 2009; Ribeiro et al., 2022).

В одной из недавних работ показано, что наименьший риск развития инфаркта миокарда, гипертензии и инсульта найден именно в группе испытуемых с высоким уровнем селена и низким уровнем ртути в крови (OR = 0,57 для гипертензии, 0,44 для инсульта и 0,27 для инфаркта миокарда). Такие результаты подтверждают высокую вероятность взаимодействия ионов ртути с селеном (Hu et al., 2017). Стоит отметить, что уровни селена снижаются не только при острых состояниях, например, инфаркт миокарда, но и при длительно текущих сердечно-сосудистых патологиях: артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности (Hu et al., 2017; Yang et al., 2022).

Роль железа в развитии сердечно-сосудистых заболеваний не считается полностью изученной. Многочисленные клинические исследования показывают, что развитие железодефицитной анемии почти всегда выступает в качестве маркера плохого прогноза (von Haehling et al., 2015). Низкие уровни железа также ассоциированы с нарушением работы митохондрий и развитием реперфузионного повреждения. Среди кардиологических пациентов инфаркт с подъемом ST-сегмента является самой частой патологией, связанной с дефицитом железа (Cosentino et

al., 2020). Однако перегрузка железом способна также вызывать реперфузионное повреждение. Данное явление связывают со специфическим типом клеточной смерти – ферроптозом (Wu et al., 2021). Экспериментально показано повышенное накопление железа и образование липидных пероксидов, что в дальнейшем приводило к ферроптозу. Более того, именно данный тип клеточной смерти тесно связывают с ремоделированием миокарда, в частности, левого желудочка, после перенесенного инфаркта. Данный факт доказывается улучшением динамики заболевания и меньшей гипертрофией левого желудочка при применении хелатирующих агентов (Behrouzi et al., 2020; Koma et al., 2022).

В организме человека присутствует достаточно сложная система ингибирования минерализации, состоящая из пирофосфатов, гликопротеина фетуина-А и других белков, препятствующих отложению минералов в тканях. Действительно, кальциноз органов (например, почек) значительно снижает их функцию, что делает необходимым наличие вышеописанных систем (Reid et al., 2017). Одним из возможных и также самых частых элементов, способных откладываться в тканях, является кальций. С возрастом или в случае генетической предрасположенности повышается риск минерализации за счет отклонения в функции системы ингибирования. Следовательно, повышается риск накопления кальция, в том числе в сосудах, что часто является дефинитивным признаком сосудистых патологий (Guessous et al., 2011; Joshi et al., 2016; Reid et al., 2016). Более того, кальций способен откладываться в мышцах, что делает сердце потенциальной мишенью для депозитов кальция.

В целом роль кальция в развитии сердечно-сосудистых патологий является малоизученной. Помимо вышеописанного механизма некоторые авторы приводят в пример способность кальция повышать свертываемость крови (за счет специфических рецепторов на тромбоцитах), увеличивая риск тромбообразования (Furie, Furie, 2008). В свою очередь, появление тромбов в коронарных артериях нарушает кровоснабжение миокарда и ведет к ишемическим повреждениям. Некоторые исследования указывают также на наличие связи между кальцием, артериальным давлением и липидным профилем. Одним из косвенных доказательств корреляции уровня кальция с сосудистыми патологиями является наличие связи между первичным гиперпаратиреозом, ас-

социированным с гиперкальциемией, и несостоятельностью сосудов (Walker et al., 2009).

В качестве фактора риска инфаркта миокарда часто выступает артериальная гипертензия (Gonçalves, Abreu, 2020). Таким образом, именно развитие артериальной гипертензии стало одним из возможных механизмов связи уровня натрия с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. С другой стороны, ограничение поступления натрия (менее 2,3 г/день) в организм неизбежно ассоциировано с повышенной инсулиновой резистентностью, а также активацией ренин-ангиотензиновой и симпатической систем (Alderman, 2006). Более того, не до конца понятно, является ли натрий причиной развития гипертензии и сердечно-сосудистых патологий или следствием (Cogswell et al., 2016; O'Donnell et al., 2020).

Подавляющее число исследований указывает на необходимость изучения и установления связи между микроэлементным составом и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Во многих отдельных патологиях, таких как коронарная болезнь сердца или инфаркт миокарда, микроэлементы, исходя из результатов исследований, могут выступать в качестве серьезных факторов риска, находясь на одном уровне с традиционно принятыми факторами (Tan et al., 2009; Gać et al., 2021). Кроме того, различные химические элементы можно использовать не только изолированно для сердечно-сосудистых заболеваний, но и для заболеваний, тесно связанных с сердечно-сосудистыми осложнениями. Так, в исследовании 2018 г. обнаружено значительное увеличение ионов цинка, кальция и магния в слюне у пациентов с сахарным диабетом второго типа. При этом магний выделен как элемент, наиболее точно предсказывающий риск сердечно-сосудистых заболеваний (Marín Martínez et al., 2018).

В другом исследовании обнаружены значимые тканевые различия в элементном составе у людей с метаболическим синдромом, напрямую связанным с сердечно-сосудистыми патологиями. Тканевое содержание цинка было снижено в печеночной ткани, но при этом повышено в сердце (Akdas et al., 2020). Низкие уровни цинка как в сыворотке, так и в волосах и ногтях ассоциированы с коронарной болезнью сердца (Meng et al., 2021). В работе 2019 г. низкие концентрации селена в сыворотке ассоциированы с более высокими степенями Нью-Йоркской классификации и увеличенным вдвое риском смертельного исхода от сердечной недостаточности (Bomer et al., 2020). У па-

циентов с аортальным стенозом выявлено увеличение концентрации меди в сыворотке при сниженных значениях железа (Al-Taesh et al., 2021).

Вышеописанные работы отличаются различными субстратами, в которых оценивались микроэлементы. На сегодняшний день высоко ценятся малоинвазивные процедуры, но необходимо понимать, что большинство протоколов для оценки микроэлементов четко разработано только для выявления сывороточных концентраций. Одним из малоинвазивных методов можно считать определение концентрации микроэлементов в моче. На сегодняшний момент методики детекции микроэлементаго состава в моче варьируют, в особенности в области референсных интервалов. В одной новейшей методике описан специфический изотоп цинка, показавший значения более точные, чем при исследовании сыворотки (Rebekah, et al., 2019). Однако стоит отметить, что общее число работ, посвященных микроэлементному составу в моче у кардиологических больных достаточно невелико (Tinkov et al., 2021; Wang Sibо et al., 2022).

Таким образом, несмотря на большое количество работ, элементный статус остается крайне новым и актуальным направлением в медицине и, в частности, в кардиологии. Не до конца понятным является реальное клиническое применение различных микроэлементов, способы оценки эффективности коррекции и выявления нарушений элементного состава.

Цель работы – рассмотреть непосредственные клинические испытания, в которых тем или иным образом фигурировал элементный статус у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями или имеющих осложнения со стороны сердца и сосудов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиска проводили с помощью одного из крупнейших регистров клинических исследований [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Поиск выполняли по словам “Cardiovascular Disease” в поле “Condition or disease” и “trace elements”, “micronutrient”, “disorders”, “component” в поле “other”. Дополнительных критериев, таких как пол, возраст, а также тип испытания, не было. Загружали такие поля, как “NCT number”, “Status”, “Phase”, “Study Start Date”, “Primary Completion Date”, “Study Type”, “Enrollment”, “Condition”, “Age”, “Results”. Изначальный запрос включал в себя 576 клинических испытаний. Сортировку и отбор подходя-

щих клинических испытаний выполняли вручную с помощью MS Excel. Были удалены испытания, не включающие сердечно-сосудистые заболевания/осложнения и/или не фокусирующиеся на микроэлементах. Сохраняли испытания, в которых микроэлементы использовались в качестве превенции, и/или оценивался элементный статус на фоне сердечно-сосудистых патологий.

В окончательную выборку вошли 104 клинических испытания, из которых 17 относились к категории “Observational” и заключались только в наблюдении за пациентами. Для каждого из 104 исследований выделили соответствующие микроэлементы и субстрат, в котором они были оценены. Также отдельно создали категории заболеваний для каждого из испытаний. В случае, если заболевание встречалось только один раз, использовали то же название, что и в поле “Condition or disease”. При определении метода исследования микроэлементов также сформировали отдельную группу “Imaging”, которая включала в себя любые функциональные исследования (например, МРТ). Из 104 исследований результаты были опубликованы только у четырех, два из которых имели статус “Terminated”, а оставшиеся – “Completed”.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На начальном этапе все испытания были разделены в зависимости от фазы и статуса. Большинство из клинических исследований не могло быть разделено по фазе (53%), при этом первая фаза составила всего 4%. Вторая, третья и четвертая фазы были распределены относительно равномерно между клиническими исследованиями (вторая – 14%, третья – 13%, четвертая – 15%). Более 50% всех исследований были завершены, однако среди “Recruiting” и “Active” процент испытаний не превысил 20%. Для заметного числа испытаний статус оказался неизвестен (15%), что свидетельствует об отсутствии какой-либо информации от клиник, проводящих исследования. Описанные результаты проиллюстрированы на рис. 1.

Большая часть клинических исследований были завершены (55%). Однако количество новых исследований оказалось не таким большим. Так, в статусе “Active” было всего 5%, в статусе “Not yet recruiting” – 2%, а в статусе “Recruiting” – 15%. При этом количество испытаний, находящихся в первой фазе составило всего 4%. Стоит отметить, что значительная часть испытаний не могли быть разделены в зависимости от фазы – 53%.

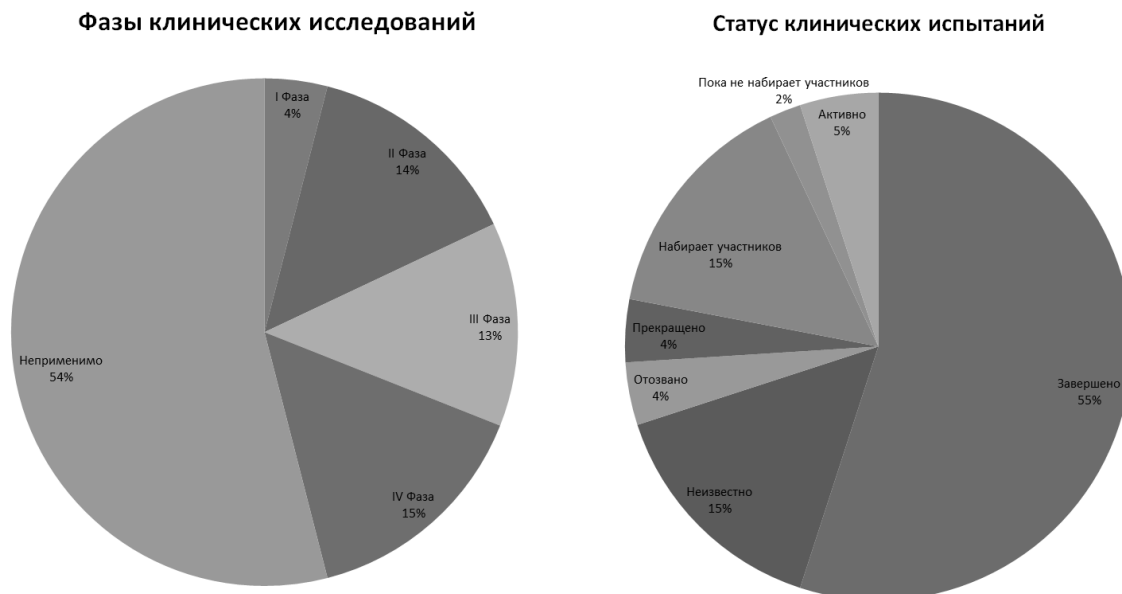


Рис. 1. Фазы и статусы клинических испытаний



Рис. 2. Заболевания в клинических испытаниях с микроэлементами

На следующем этапе клинические испытания разделили в зависимости от исследуемой патологии. В данную работу, кроме сердечно-сосудистых заболеваний, также включили болезни, которые тесно связаны с развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистых заболеваний: синдром Уильямса, сахарный диабет (как

первого, так и второго типа), болезнь Шагаса и ковидная инфекция. Отдельно вынесли категорию испытаний, фокусирующихся на предотвращении развития сердечно-сосудистых патологий, которая в итоге оказалась наиболее многочисленной (26%). На втором месте – острый коронарный синдром (17%), что при более де-

тальном изучении выборки оказалось связано с изучением различных стентов, поверхность которых сделана из соответствующих микроэлементов.

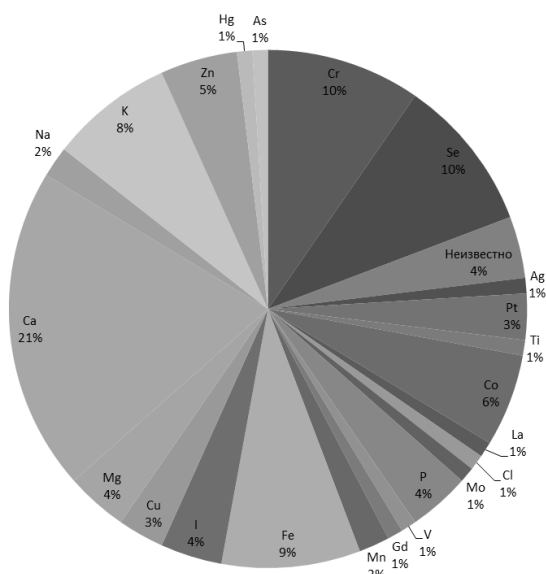
Третья, наиболее значимая, категория посвящена клиническим испытаниям у больных сахарным диабетом с отдельным фокусом на сердечно-сосудистых осложнениях (12%). Атеросклероз, гипертензия и сердечная недостаточность (как систолическая, так и диастолическая) составляли примерно одинаковую долю от всех клинических испытаний (6, 7 и 5% соответственно).

Стоит отметить большую частоту относительно редких заболеваний, таких как синдром Уильямса (1%), болезнь Шагаса (1%) и врожденные пороки сердца (4%). Также были выделены клинические испытания, в которых в качестве заболевания изучали остановку сердца (NCT01390506) и внезапную сердечную смерть (NCT01774812). Ишемический инсульт, так же,

как и сердечные аритмии, составили крайне малую часть всех испытаний (1 и 2% соответственно). Микроэлементный состав и осложнения ковидной инфекции также встречались редко – 2% (рис. 2). Наиболее многочисленная группа фокусировалась на предотвращении развития сердечно-сосудистых заболеваний и составила 26%. На втором и третьем месте по частоте встречаемости – острый коронарный синдром (17%) и сахарный диабет (12%). Гипертензия присутствовала в качестве диагноза в 7% испытаний, а атеросклероз – в 6%. При этом кальцификация сосудов, в частности коронарных, исследовалась только в 2% всех испытаний. Больные с сердечной недостаточностью встречались в 5% случаев.

Далее для каждого клинического испытания определен изучаемый элементный состав и субстрат, в котором обнаружены данные микроэлементы. Полученные результаты представлены на рис. 3.

Микроэлементы в клинических испытаниях



Исследуемый субстрат в клинических испытаниях

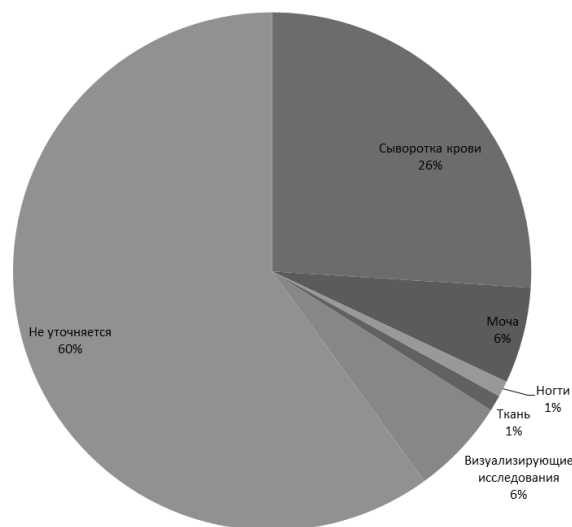


Рис. 3. Элементный состав и субстраты для его оценки

Наиболее часто исследовали уровни кальция (21%), как в сыворотке, так и в моче. При детальном изучении клинических исследований данный факт был связан с превалированием клинических испытаний с витамином D в качестве биологической добавки. В данных случаях кальций определяли при оценке эффективности проводимой терапии; он входил в критерии включения и исключения из выборки, а также являлся самостоятельной интервенцией в составе кальция карбоната. Как хром, так и селен встречались в 10% всех клинических испытаний. Превалирование хрома,

скорее всего, связано с его вхождением в состав стандартных стентов, чаще всего в составе с кобальтом (6%). С другой стороны, во многих клинических испытаниях хром рассматривали в качестве самостоятельной биологической добавки или отдельно оценивали его количество в организме. Также значительную часть испытаний составили такие элементы, как железо (9%) и калий (8%). При этом цинк и медь встречались достаточно редко (5 и 3% соответственно). Натрий также рассматривался крайне редко, по сравнению с остальными элементами – 2%.

Таблица. Клинические испытания с опубликованными результатами

НСТ номер	Статус	Фаза	Заболевание	Микроэлемент	Исследования
НСТ02933034	Завершено	I Фаза/II Фаза	Ишемическая кардиомиопатия	Mn/Gd-MPT	АЛТ, АСТ, QT, Qtc, ЧСС, ДАД, САД, СКФ, общий билирубин, креатинин
НСТ00696410	Завершено	I Фаза	Сердечная недостаточность/кардиомиопатия	Zn (добавки)	Изменение показателей миелопероксидазы, супероксиддисмутазы, изопростана в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем
НСТ02564796	Терминировано	II Фаза	Цианотический порок сердца/анемия/цианоз/врожденный порок сердца	Fe (лекарство)	Количество необходимых трансфузий, насыщение кислородом, количество госпитализаций, прибавка в весе, время до выписки
НСТ01978535	Терминировано	I Фаза/II Фаза	Синдром постуральной ортостатической тахикардии	Fe (лекарство)	Сердечно-сосудистые показатели – интервал изменения частоты сердечных сокращений во время 10-минутного наклонного теста

В подавляющем большинстве клинических испытаний элементный состав не рассматривали отдельно (60%). Чаще всего оценивали изменения клинических показателей, например, объем фракции выброса или воспалительные маркеры. В 26% испытаний конкретный элемент смотрели в сыворотке и всего в одном испытании в качестве субстрата использовали ногти (НСТ00318734). В моче элементы оценивали также часто, как и с помощью визуализационных методов – 6%. Такое преобладание методов функциональной диагностики отчасти связано с оценкой кальцификации аорты или коронарных сосудов в качестве способа определения эффективности проводимой терапии. В четырех клинических испытаниях мочу использовали для оценки кальция, а в одном – для оценки селена (НСТ01554345). Самый частый элемент в клинических испытаниях – кальций (21%), что связано с преобладанием исследований витамина D в условиях сердечно-сосудистых патологий. Селен и хром занимали 10% всех испытаний каждый. Увеличение количества клинических испытаний с хромом связано, скорее всего, с появлением новых протезных конструкций, тестируемых при остром коронарном синдроме.

Железо занимает 9% от всех испытаний, при этом медь, магний и цинк составляют не более 5% каждый. В большей части клинических испытаний не определялись отдельные элементы в субстратах – 60% (моча, волосы, ногти, кровь, ткани). Не было найдено ни одного клинического испытания, оценивающего элементный состав в волосах. Чаще всех остальных в качестве субстрата использовали сыворотку – 26%. Моча значилась в качестве субстрата только в 6% всех клинических испытаний.

Всего четыре клинических испытания в конечной выборке имели опубликованные результаты, два – имели статус “Completed”, ни одно из клинических испытаний с результатами не достигло уровня выше второй фазы.

Общая информация по заболеваниям, способам определения элементного состава и самим микроэлементам приведена в таблице. Во всех испытаниях эффективность (или отсутствие побочных эффектов) оценивали с помощью косвенных клинических показателей (например, частота сердечных сокращений) и не оценивали непосредственное количество элемента в субстратах.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования обнаружено, что наибольшее число клинических испытаний направлено на предотвращение развития сердечно-сосудистых заболеваний (26%, рис. 2). Острый коронарный синдром и диабет были среди наиболее часто исследуемых патологий (17 и 12% соответственно, рис. 2). В контексте острого коронарного синдрома микроэлементы чаще рассматриваются в качестве прогностических факторов за счет корреляции с маркерами воспаления и специфичными для миокарда показателями. Так, в одном из исследований выявлена положительная корреляция уровней меди и железа с тропонином I, а также, специфично для меди, положительная корреляция со всеми остальными маркерами повреждения миокарда. Цинк и селен отрицательно коррелировали со значениями тропонина T, вследствие чего все четыре упомянутых металла были предложены в качестве оценки степени повреждения миокарда и следовательно дальнейшего прогноза (Altekin et al., 2005; Cebi et al., 2011).

Диабетическое поражение эндотелия сосудов является значительным фактором риска развития острого коронарного синдрома и других сердечно-сосудистых осложнений. Согласно исследованию 2011 г., уровни молибдена значительно повышены у пациентов с сахарным диабетом второго типа, однако непосредственно в клинических испытаниях молибден фигурировал всего в 1% всех исследований (рис. 3) (Flores et al., 2011). Высокие уровни молибдена, а также меди доказано коррелируют с развитием диабетических осложнений (Hasan, 2009; Flores et al., 2011). С другой стороны, многие исследования отмечают противогипергликемическое действие молибдена, ванадия, йода, селена, хрома и цинка, что связано с активацией рецепторов к инсулину в тканях (Vincent, 2000; Siddiqui et al., 2014; Dubey, Thakur, 2020). Полученные противоречивые результаты свидетельствуют об отсутствии последовательности в доклинических и клинических испытаниях, в результате чего исследования одной из областей не всегда подтверждаются, на что указывает низкая частота ванадия, марганца, меди и йода в клинических исследованиях (< 5%, рис. 3).

Среди наиболее часто исследуемых элементов выделены кальций (21%), хром (10%), а также селен (10%). Стоит отметить, что клинические испытания с кальцием делились либо на

оценку кальцификации аорты и коронарных артерий, либо на использование витамина D в предотвращении развития сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на длительное существование шкалы оценки кальцификации, ее точный вклад в развитие атеросклероза в основном прослеживается только на начальных этапах (Thomas et al., 2018). Более того, выдвинута гипотеза о том, что кальцификация сосудов является естественным процессом, предлагающая идею существования некальцинированных атеросклеротических бляшек (Wexler et al., 1996; Thomas et al., 2018). Вместе с тем анализ многочисленных проспективных исследований показал, что кальций является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (Reid et al., 2017).

Кальций также может быть рассмотрен в контексте изучения витамина D. Установлено, что низкие уровни витамина D связаны с эндотелиальной дисфункцией, гипертрофией левого желудочка и фиброзом, а также снижением секреции инсулина и инсулиновой чувствительности (Achinger, Ayus, 2005; Chin et al., 2017; Szymczak-Pajor, Sliwińska, 2019). Витамин D представляет собой достаточно выгодную терапевтическую цель, что связано с легкостью корректирования уровней витамина. В одном из исследований рассмотрены 55 816 случаев гипертензии, при этом наблюдали обратную связь данного диагноза с уровнями 25(OH)D витамина. В том же исследовании отметили, что при корректировке уровней витамина D артериальное давление снижалось как минимум на 12% (Kienreich et al., 2013). Таким образом, кальций в данном случае являлся одним из показателей для оценки терапии витамином D.

Селен входил в число самых часто встречаемых микроэлементов в пищевых добавках для предотвращения развития сердечно-сосудистых заболеваний. В первую очередь, действие селена связано с селенопротеинами, где наиболее часто речь идет о глутатионпероксидазе. За счет ингибирования окисления ЛПНП и ЛПОНП глутатионпероксидазы способны замедлять развитие атеросклероза, однако их эффект на уже существующее повреждение сосудистой стенки не изучен (Rees et al., 2013; Venstoem et al., 2015). В число изученных селенопротеинов также входят тиоредоксинредуктазы, йодтирониндейодиназы и специфичные для сердечной мышцы протеины, которые участвуют в элиминации активных форм кислорода и других радикалов,



предотвращая повреждение сердечной мышцы (Benstoem et al., 2015). Однако стоит отметить, что ни одно из клинических испытаний с селеном не опубликовало свои результаты, что может указывать на разочаровывающие результаты пищевых добавок селена в реальной клинической практике (см. таблицу). Более того, в одном из исследований указано, что селен могли использовать как прогностический маркер смертности только в группе обследуемых с острым коронарным синдромом, тогда как при других сердечно-сосудистых заболеваниях уровень данного металла не влиял на исход (Lubos et al., 2010).

В процессе данной работы выявлено, что среди 576 клинических исследований всего четыре имели опубликованные результаты, при этом в двух случаях испытания терминированы на первой и второй стадии (см. таблицу). Активный статус имело всего 5% клинических испытаний, а набирало новых участников только 15%, тогда как в первой фазе находилось всего 4% (см. рис. 1). Такие результаты указывают на превалирование стандартных методов терапии в клинической практике, тогда как роль микроэлементов часто воспринимается второстепенной.

Огромное количество исследований указывает на вдохновляющие результаты, полученные на доклиническом этапе, которые потом оказываются неприменимы в условиях клиники (Hummel et al., 2007; Boussekine et al., 2014; Zeng et al., 2018; Veronese, Barbagallo, 2021; Dziedzic et al., 2022; Deng et al., 2023).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Achinger S.G., Ayus J.C. The role of vitamin D in left ventricular hypertrophy and cardiac function. *Kidney International*. 2005; 67: S37–S42.
- Akdas S., Turan B., Durak A., et al. The relationship between metabolic syndrome development and tissue trace elements status and inflammatory markers. *Biological Trace Element Research*. 2020; 198(1): 16–24.
- Alderman M.H. Evidence relating dietary sodium to cardiovascular disease. *Journal of the American College of Nutrition*. 2006; 25(sup3): 256S–261S.
- Al-Fartusie F.S., Saja N.M. Essential trace elements and their vital roles in human body. *Indian J Adv Chem Sci*. 2017; 5(3): 127–136.
- Al-Taesh H., Çelekli A., Sucu M., et al. Trace elements in patients with aortic valve sclerosis. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2021; 15: 1753944720985985.
- Altekin E., Coker C., Şişman A.R., et al. The relationship between trace elements and cardiac markers in acute coronary syndromes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2005; 18(3): 235–242.
- Behrouzi B., Weyers J.J., Qi X., et al. Action of iron chelator on intramyocardial hemorrhage and cardiac remodeling following acute myocardial infarction. *Basic Research in Cardiology*. 2020; 115(3): 1–18.
- Benstoem C., Goetzenich A., Kraemer S., et al. Selenium and its supplementation in cardiovascular disease – what do we know? *Nutrients*. 2015; 7(5): 3094–3118.
- Benstoem C., Goetzenich A., Kraemer S., et al. Selenium and its supplementation in cardiovascular disease – what do we know? *Nutrients*. 2015; 7(5): 3094–3118.
- Bomer N., Grote Beverborg N., Hoes M.F., et al. Selenium and outcome in heart failure. *European journal of heart failure* 2020; 22(8): 1415–1423.
- Boussekine S., et al. Protective effect of selenium supplementation on antioxidant defence and cardiovascular diseases in alloxan diabetic rats. *Int J Biosci*. 2014; 4: 1–10.

Во многих других сферах авторы также отмечают значительную разницу между доклинической и клинической стадией, что связано с непоследовательностью в оценке эффекта новой терапии, а также критериями, которые не могут быть экстраполированы на реальную врачебную практику (Sulaiman, Wang, 2017; Feyzizadeh, Balalzadeh, 2017).

На сегодняшний день наиболее перспективным направлением в клинических исследованиях является именно первичная профилактика, тогда как роль микроэлементов в лечении заболеваний остается значительно ограниченной.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ клинических испытаний, в которых изучалась связь элементного статуса с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, подтвердил актуальность и значимость рассмотрения микроэлементов в контексте терапии и профилактики данной патологии. Наибольшее количество клинических испытаний направлено именно на предотвращение развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В клинической практике роль микроэлементов часто рассматривают недостаточно глубоко. Между результатами доклинической и клинической стадий исследований отмечаются значительные различия, что затрудняет внедрение более широкого применения микроэлементов в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

- Bui Q.T., Prempeh M., Wilensky R.L. Atherosclerotic plaque development. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2009; 41(11): 2109–2113.
- Cebi A., Kaya Y., Gungor H., et al. Trace elements, heavy metals and vitamin levels in patients with coronary artery disease. *International Journal of Medical Sciences*. 2011; 8(6): 456.
- Chin K., Appel L.J., Michos E.D. Vitamin D, calcium, and cardiovascular disease: a “D” vantageous or “D” etrimental? An era of uncertainty. *Current atherosclerosis reports*. 2017; 19: 1–11.
- Cogswell M.E., Mugavero K., Bowman B.A., et al. Dietary sodium and cardiovascular disease risk—measurement matters. *The New England journal of medicine*. 2016; 375(6): 580.
- Cosentino N., Campodonico J., Pontone G., et al. Iron deficiency in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *International journal of cardiology*. 2020; 300: 14–19.
- Deng H., Yao X., Cui N., et al. The protective effect of zinc, selenium, and chromium on myocardial fibrosis in the offspring of rats with gestational diabetes mellitus. *Food & Function*. 2023; 14(3): 1584–1594.
- Donoiu I., Militaru C., Obleagă O., et al. Effects of boron-containing compounds on cardiovascular disease risk factors—a review. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018; 50: 47–56.
- Dubey P., Thakur V., Chattopadhyay M. Role of minerals and trace elements in diabetes and insulin resistance. *Nutrients*. 2020; 12(6): 1864.
- Dziedzic E.A., et al. No Association of Hair Zinc Concentration with Coronary Artery Disease Severity and No Relation with Acute Coronary Syndromes. *Biomolecules*. 2022; 12(7): 862.
- Feyzizadeh S., Badalzadeh R. Application of ischemic postconditioning's algorithms in tissues protection: response to methodological gaps in preclinical and clinical studies. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2017; 21(10): 2257–2267.
- Flores C.R., Puga M.P., Wrobel K., et al. Trace elements status in diabetes mellitus type 2: possible role of the interaction between molybdenum and copper in the progress of typical complications. *Diabetes research and clinical practice*. 2011; 91(3): 333–341.
- Flores-Mateo G., Navas-Acien A., Pastor-Barriso R., et al. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2006; 84(4): 762–773.
- Furie B., and Furie B.C. Mechanisms of thrombus formation. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359(9): 938–949.
- Gać P., Czerwińska K., Macek P., et al. The importance of selenium and zinc deficiency in cardiovascular disorders. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2021; 82: 103553.
- Gaziano T.A., Bitton A., Anand S., et al. Growing epidemic of coronary heart disease in low-and middle-income countries. *Current problems in cardiology*. 2010; 35(2): 72–115.
- Giacconi R., Costarelli L., Piacenza F., et al. Main biomarkers associated with age-related plasma zinc decrease and copper/zinc ratio in healthy elderly from ZincAge study. *European journal of nutrition*. 2017; 56(8): 2457–2466.
- Gonçalves C., Abreu S. Sodium and potassium intake and cardiovascular disease in older people: A systematic review. *Nutrients*. 2020; 12(11): 3447.
- Guessous I., Bochud M., Bonny O., Burnier M. Calcium, vitamin D and cardiovascular disease. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2011; 34(6): 404–417.
- Gutierrez J., Khasiyev F., Liu M., et al. Determinants and outcomes of asymptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021; 78(6): 562–571.
- Hasan N.A. Effects of trace elements on albumin and lipoprotein glycation in diabetic retinopathy. *Saudi Med J*. 2009; 30(10): 1263–1271.
- Hayiroğlu M.İ., Keskin M., Uzun A.O., et al. Predictors of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with cardiogenic shock. *Heart, Lung and Circulation*. 2019; 28(2): 237–244.
- Hu X.F., Eccles K.M., Chan H.M. High selenium exposure lowers the odds ratios for hypertension, stroke, and myocardial infarction associated with mercury exposure among Inuit in Canada. *Environment International*. 2017; 102: 200–206.
- Hummel M., Standl E., Schnell O. Chromium in metabolic and cardiovascular disease. *Hormone and metabolic research*. 2007; 39(10): 743–751.
- Joshi P.H., Patel B., Blaha M.J., et al. Coronary artery calcium predicts cardiovascular events in participants with a low life-time risk of cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2016; 246: 367–373.
- Khan M.A., Wang F. Mercury□selenium compounds and their toxicological significance: Toward a molecular understanding of the mercury□selenium antagonism. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*. 2009; 28(8): 1567–1577.
- Kienreich K., Tomaschitz A., Verheyen N., et al. Vitamin D and cardiovascular disease. *Nutrients*. 2013; 5(8): 3005–3021.
- Komai K., Kawasaki N.K., Higa J.K., et al. The Role of Ferroptosis in Adverse Left Ventricular Remodeling Following Acute Myocardial Infarction. *Cells*. 2022; 11(9): 1399.
- Lakhal-Littleton S. Iron deficiency as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Pharmaceuticals*. 2019; 12(3): 125.
- Liu J., Wang Y., Zhao H., et al. Arsenic (III) or/and copper (II) exposure induce immunotoxicity through trigger oxidative stress, inflammation and immune imbalance in the bursa of chicken. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2020; 190: 110127.
- Lubos E., Sinning C.R., Schnabel R.B., et al. Serum selenium and prognosis in cardiovascular disease: results from the AtheroGene study. *Atherosclerosis*. 2010; 209(1): 271–277.
- Marín Martínez L., Molino Pagán D., López Jornet P. Trace elements in saliva as markers of type 2 diabetes mellitus. *Biological trace element research*. 2018; 186(2): 354–360.
- Meng H., et al. Reduced serum zinc ion concentration is associated with coronary heart disease. *Biological Trace Element Research*. 2021; 199(11): 4109–4118.
- Muzammal R., Liu L., Wang Q., et al. Copper environmental toxicology, recent advances, and future outlook: a review. *Environmental Science and Pollution Research*. 2019; 26(18): 18003–18016.

- Naim Uddin S.M., et al. Low serum concentration of zinc, selenium, calcium, potassium and high serum concentration of iron, sodium are associated with myocardial infarction. *Aging and Health Research*. 2022; 2(1): 100063.
- Nève J., Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 1996; 3(1): 42–47.
- O'Donnell M., Mente A., Alderman M.H., et al. Salt and cardiovascular disease: insufficient evidence to recommend low sodium intake. *European heart journal*. 2020; 41(35): 3363–3373.
- Rebekah E.T. Moore, et al. Assessment of coupled Zn concentration and natural stable isotope analyses of urine as a novel probe of Zn status. *Metallomics*. 2019; 11(9): 1506–1517.
- Rees K., Hartley L., Day C., et al. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 1.
- Reid I.R., Birstow S.M., Bolland M.J. Calcium and cardiovascular disease. *Endocrinology and metabolism*. 2017; 32(3): 339–349.
- Reid I.R., Gamble G.D., Bolland M.J. Circulating calcium concentrations, vascular disease and mortality: a systematic review. *Journal of internal medicine*. 2016; 279(6): 524–540.
- Ribeiro M., Zephyr N., Silva J.A.L., et al. Assessment of the mercury-selenium antagonism in rainbow trout fish. *Chemosphere*. 2022; 286: 131749.
- Siddiqui K., Bawazeer N., Joy S.S., et al. Variation in macro and trace elements in progression of type 2 diabetes. *The scientific world journal*. 2014; 2014: 461591.
- Suh Dae Chul, et al. Pattern of atherosclerotic carotid stenosis in Korean patients with stroke: different involvement of intracranial versus extracranial vessels. *American journal of neuroradiology*. 2003; 24(2): 239–244.
- Sulaiman A., Wang L. Bridging the divide: preclinical research discrepancies between triple-negative breast cancer cell lines and patient tumors. *Oncotarget*. 2017; 8(68): 113269.
- Szymczak-Pajor I., Śliwińska A. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance. *Nutrients*. 2019; 11(4): 794.
- Tan C., Chen H., Xia C. The prediction of cardiovascular disease based on trace element contents in hair and a classifier of boosting decision stumps. *Biological trace element research*. 2009; 129(1): 9–19.
- Thomas I.C., Forbang N.I., Criqui M.H. The evolving view of coronary artery calcium and cardiovascular disease risk. *Clinical cardiology*. 2018; 41(1): 144–150.
- Tinkov A.A., Bogdański P., Skrypnik D., et al. Trace element and mineral levels in serum, hair, and urine of obese women in relation to body composition, blood pressure, lipid profile, and insulin resistance. *Biomolecules*. 2021; 11(5): 689.
- Varvara G., et al. Copper–zinc superoxide dismutase activity in healthy and inflamed human dental pulp. *International Endodontic Journal*. 2005; 38(3): 195–199.
- Veronese N., Barbagallo M. Magnesium and micro-elements in older persons. *Nutrients*. 2021; 13(3): 847.
- Vincent J.B. Quest for the molecular mechanism of chromium action and its relationship to diabetes. *Nutrition reviews*. 2000; 58(3): 67–72.
- von Haehling S., Jankowska E.A., van Veldhuisen D.J., et al. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2015; 12(11): 659–669.
- Walker M.D., Fleischer J.G., Rundek T., et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009; 94(10): 3849–3856.
- Wang Sibó, et al. Association between urinary thallium exposure and cardiovascular disease in US adult population. *Chemosphere*. 2022; 294: 133669.
- Weiskirchen R., Penning L.C. COMMD1, a multi-potent intracellular protein involved in copper homeostasis, protein trafficking, inflammation, and cancer. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2021; 65: 126712.
- Wexler L., Brundage B., Crouse J., et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications: a statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1996; 94(5): 1175–1192.
- Wu X., Li Y., Zhang S., Zhou X. Ferroptosis as a novel therapeutic target for cardiovascular disease. *Theranostics*. 2021; 11(7): 3052.
- Yang L., Qi M., Du X., et al. Selenium concentration is associated with occurrence and diagnosis of three cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2022; 70: 126908.
- Zeng X., Liu J., Du X., et al. The protective effects of selenium supplementation on ambient PM 2.5-induced cardiovascular injury in rats. *Environmental Science and Pollution Research*. 2018; 25: 22153–22162.

## TRACE ELEMENTS IN THE THERAPY AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

*E.D. Namio<sup>1\*</sup>, G.D. Morozova<sup>1</sup>, A.A. Tsibulina<sup>2</sup>, I.I. Lapin<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
Trubetskaya str., 8/2, Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>2</sup>ANO «Ctnter for Biotic medicine»,  
Zemlyanoy Val str., 46, Moscow, 105064, Russian Federation

**ABSTRACT.** Recently, there has been a significant increase in interest in studying the role of chemical elements in the development of various diseases, including cardiovascular. Due to the multifactorial nature and complex patho-

genesis of cardiovascular diseases, it can be assumed that there is a connection between the levels of trace elements in the body and the risk of developing the disease. There is a lot of data on the role of zinc, copper, selenium, iron, and calcium in various mechanisms of hypertension, chronic heart failure, myocardial infarction, atherosclerosis, and insulin resistance. It is necessary to consider the clinical use of various trace elements, ways to assess the effectiveness of correction and detection of violations of elemental composition. Thus, in this work, direct clinical trials were considered, in which the elemental status appeared in one way or another in patients with CVD or having complications from the heart and blood vessels. One of the largest registers of clinical trials was used for the search [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). The search was performed using the words "Cardiovascular Disease" in the "Condition or disease" field and "trace elements", "micro-nutrient", "disorders", "component" in the "other" field. Trials were maintained in which trace elements were used as an intervention and/or the elemental status was assessed against the background of cardiovascular pathologies. The final dataset included 104 clinical trials. Clinical trials were divided depending on the phase and status, and then based on the pathology studied. The study found that the largest number of clinical trials were aimed at preventing the development of cardiovascular diseases (26%). Acute coronary syndrome and diabetes were among the most frequently studied pathologies (17% and 12%, respectively). Among the most frequently studied elements, calcium (21%), chromium (10%), and selenium (10%) were isolated. The results indicate the prevalence of standard therapies in clinical practice, while the role of trace elements is often perceived as secondary. The researchers note a significant difference between the pre-clinical and clinical stages, which is due to inconsistency in assessing the effect of the new therapy, as well as criteria that cannot be extrapolated to real medical practice.

**KEYWORDS:** trace elements, cardiovascular diseases, arterial hypertension, serum, zinc, copper.