

МАТЕРИАЛЫ 1-ГО СЪЕЗДА РОСМЭМ

ПРОБЛЕМЫ ПИТАНИЯ И КОРРЕКЦИИ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА ЖИТЕЛЕЙ РЕГИОНОВ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

Н.А. Агаджанян, Г.А. Егорова

Российский университет дружбы народов, Москва

Муниципальное учреждение Поликлиника №1 Комитета Здравоохранения Мэрии, Якутск

Сложные условия экономического и социального развития государства проявились, в частности, и в крайне высоких показателях заболеваемости и смертности, низких уровнях рождаемости, состояния здоровья матери и детей, качества питания, особенно незащищенных слоев населения, в углублении социальной дифференциации.

Комитетом здравоохранения Мэрии г. Якутска уделяется большое внимание вопросам разработки новых технологий укрепления здоровья и профилактики неинфекционных заболеваний. Созданный Центр Общественного здоровья при Поликлинике №1 г. Якутска в 2002 г. разрабатывает методики мониторинга функциональных резервов, донозологической диагностики на ранних стадиях развития адаптивного синдрома. Одним из перспективных направлений деятельности Центра совместно с Центром Биотической Медицины (ЦБМ) г. Москвы является выявление и оценка отклонений в обмене макро- и микроэлементов, а также их коррекция. Экологические условия жизни населения республики, изменение традиционного уклада и питания коренного населения, огромное разнообразие новых фармакологических и парафармакологических средств, новых продуктов питания, обрушившееся на население республики, привели к значительным сдвигам в их элементном «портрете».

Так, на базе ЦБМ выполняется аналитическое определение элементного состава волос и ногтей, которое коррелирует с уровнем окружающей среды, помогает диагностировать ряд профессиональных болезней, дать прогнозную оценку их возникновения. На основании полученных данных проводится картирование медико-географических зон республи-

ки по макро- и микроэлементному составу для разработки региональных рекомендаций к коррекции микроэлементного статуса для последующего создания муниципальных программ и корректировки Концепции государственной политики Республики Саха (Якутия) в области здорового питания.

В результате исследований микроэлементного статуса детей и взрослых на примере отдаленного северного Эвенко-Бытантайского района, представленного однородной группой обследования – эвенками, выявлены у детей гипомикроэлементозы – снижение Mg, Se, Zn, и соответственно накопление в организме тяжелых металлов – Pb, Cd, что отражается на показателях заболеваемости, снижении сопротивляемости, адаптационной способности организма детей, ухудшении показателей роста и развития.

У взрослого трудоспособного населения данного района отмечаются гипермикроэлементозы – повышение Fe, Mn, что связано с хронической алкогольной интоксикацией, понижение уровня селена, что проявляется развитием иммунодефицитных состояний, также выявлены в организме эвенков избыточное накопление токсикантов, тяжелых металлов – Pb, Al, Fe, Cr. Проводится работа по установлению взаимосвязи между содержанием микроэлементов в объектах внешней среды – почве, воде, продуктах питания.

Подобная методология может помочь в решении комплекса проблем и выделить тот «набор» заболеваний, которые в значительной степени индуцированы неблагоприятными факторами окружающей среды, прежде всего, загрязнением природной среды.

ФУЛЛЕРЕНЫ КАК ОСНОВА СОЗДАНИЯ ОРИГИНАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

FULLERENES AS A BASIS FOR DESIGN OF NOVEL ANTICANCER DRUGS

И.С. Буренин, Н.И. Полянская, З.В. Кузьмина

I.S. Burenin, N.I. Polyanskaya, Z.V. Kuz'mina

ГУ Российской онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Abstract

Fullerenes are the third, after diamond and graphite, allotropic carbon form. It is believed that these molecules are hydrophobic and, hence, not water-soluble. However, Andrievsky et al. were able, for the first time, to synthesize the water-soluble forms of fullerenes C₆₀HyFn by introducing water into their structure. As a result, compounds with powerful antioxidant action were received. In this work, influence of C₆₀HyFn on growth of transplantable mouse ovary and prostate tumors was studied (70 female mice C3H and 60 male mice ACI, respectively). One group of mice were given daily 25 ?g water-soluble C₆₀HyFn just after tumor transplantation for 50 days, either in a drinking water or by intravenous injection or intraperitoneally. Another group of animals were treated with C₆₀HyFn by the same way but two weeks prior to tumor transplantation. It is appeared that irrespective of methods and protocols of drug injection, C₆₀HyFn exerted significant anticancer effect reducing tumor growth by 70% and increasing by 1.5 times the animal lifespan.

Фуллерены - третья после алмаза и графита аллотропная форма углерода (Нобелевская премия 1996 г. за их открытие), которая естественным образом существует в природе. Начиная с 60-ти атомов углерода, фуллерены - замкнутые сфероподобные сетки, состоящие только из атомов углерода. Чтобы понять простейшую модель фуллерена, например C₆₀, следует представить себе покрышку футбольного мяча, в каждом углу которого находятся атомы углерода, связанные между собой т.н. псевдоароматическими связями. Общепринято, что такие молекулы гидрофобны и не способны самопроизвольно растворяться в воде. Все это тормозило использование фуллеренов в нативном виде в качестве лекарственных пре-

паратов при различных патологиях, в том числе при злокачественных новообразованиях. В 1993 г. Андриевскому Г.В. с сотрудниками (Институт терапии АМН Украины) впервые удалось получить водные растворы фуллеренов (FWS - fullerene water solution) посредством «встраивания» в их естественную структуру воды, что зафиксировано в многочисленных публикациях и патентах.

FWS – молекулярно-коллоидные растворы, сочетающие свойства истинных растворов и коллоидных систем. Все это обусловлено особенностью единственной молекулы фуллерена, которая обладает свойствами и молекулы, и колloidной частицы.

В эксперименте изучали воздействие фуллеренов на динамику роста перевиваемых опухолей (рак яичников мышей и рак предстательной железы крыс). Стратегия этих исследований была обусловлена задачей выяснения противоопухолевого действия гидратированных фуллеренов (HyFn) в виде водных, молекулярно-коллоидных растворов.

Принимая во внимание отсутствие гено- и цитотоксических свойств фуллеренов (что было ранее показано Андриевским Г.В. с сотр.), обоснованием для подобного рода исследований послужили факты очень мощного антиоксидантного действия HyFn. В свою очередь, подавление процессов перекисного окисления биологических молекул, как известно, коррелирует с торможением воспалительных процессов, а антиоксидантная терапия является совершенно оправданной при лечении очень широкого круга патологических состояний.

В наших исследованиях противоопухолевое действие HyFn изучалось в течение 50 дней. HyFn вводили животным за 2 недели до перевивки опухоли или сразу же после перевивки. Водный раствор C₆₀HyFn (25 мкг) вводили животным в виде питья, внутривенно или внутрибрюшинно.

Независимо от способа введения препарата отмечен противоопухолевый эффект: торможение роста опухоли составляло свыше 70%. Одновременно мы наблюдали 1,5-кратное увеличение сроков жизни животных, получавших НуFn.

Полученный противоопухолевый эффект гидратированных фуллеренов требует дальнейшего изучения, так как на их основе возможно создание принципиально новых, высокоэффективных соединений, обладающих мощными антиоксидантными и противоопухолевыми свойствами.

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. ПРАКТИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ. ОБЗОР

Ж.Ю. Горелова, С.Б. Александровский, О.И. Орлова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Россия

Резюме

Тема тезисов посвящена связи заболеваний желудочно-кишечного тракта и дефицита микроэлементов при патологии. Показано применение микроэлементов в комплексной и профилактической терапии при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (гастродуоденит, гастроинтестинальный синдром, язвенная болезнь и др.).

Abstract

The subject of the theses was devoted to a link between alimentary canal diseases and a microelement's shortage during pathology. There was shown an application of microelements in a complex and prophylactic therapy during alimentary canal diseases (gastrroduodenitis, gastrointestinal syndrome, peptic ulcer).

По последним эпидемиологическим исследованиям известно, что увеличился рост заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей: на 100000 населения приходится 14000 детей с патологией желудочно-кишечного тракта. Это связано со многими причинами: возросло количество детей, находящихся на искусственном и смешанном вскармливании (у данных групп детей заболевания пищеварительного тракта составляют 47,3% и 15,2% соответственно; ухудшение экологических и медико-социальных условий – снижение материального уровня, неукомплектованность медицинских штатов в районных поликлиниках, недостаточный уровень знаний населения в вопросах рационального питания).

В научных исследованиях было показано, что клиника гастродуоденита и язвенной болезни сопровождается изменением баланса микроэлементов и характеризуется развитием дисбаланса эссенциальных микроэлементов при развитии хронического гастродуоденита с последующим их дефицитом, накоплением условно-эссенциальных микроэлементов при эрозивном гастродуодените, а затем усилением накопления токсических микроэлементов в период язвообразования.

По различным данным, у обследуемых детей с гастродуоденитами наблюдается дисбаланс кремния – 65%, магния – 53%, цинка – 35-75%, меди – 35%, железа – 31%, хрома – 40%, а у детей с аллергическими проявлениями отмечается дисбаланс: цинка – 65-89%, магния – 85-96%, кобальта – 32-63%.

Приоритет цинка из приведенной статистики определяется его функциями: угнетение факторов агрессии (соляная кислота, пепсин) и стимуляция защитных свойств (лизоцим), уменьшение воспалительной инфильтрации слизистой гастродуоденальной зоны, усиление процессов регенерации. Данный подход к терапии гастроэнтерологических больных достаточно эффективен и обоснован клиническими наблюдениями.

Так, использование в лечении сульфата цинка и молочно-кислого лактобактерина позволило получить положительные результаты на 9-й день терапии, а в контрольной группе – на 14-й день лечения. Заживление без рубцов было получено у 42% пациентов, в контрольной группе – у 13%.

Связь микроэлементов и заболеваний желудочно-кишечного тракта объясняется тем, что слизис-

тая оболочка желудка и кишечника содержат металлотионеины, которые образуют комплексные соединения с металлами, тем самым регулируя всасывание, секрецию и реабсорбцию различных металлов.

В связи с перечисленными выше фактограмами, влияющими на формирование заболеваний желудочно-кишечного тракта, необходимо проводить профилактику данных заболеваний уже в раннем возрасте: адекватная диетотерапия, минеральные комплексы в сочетании с биологически активными веществами.

В комплексной терапии использовались препараты черники – экстракт черники фирмы «Альтеро-Холдинг». В результате ее специфического воздействия на слизистую кишечника увеличивается слиязеобразование эпителием кишечника, одного из факторов защиты, что способствует, по наблюдению ряда авторов, адгезии лакто- и бифидобактерий, а дубильные вещества вызывают осаждение белков из слизи и уплотняют поверхностный слой слизистой оболочки.

Образовавшаяся плотная белковая пленка защищает клетки тканей от различных раздражителей, благодаря чему уменьшаются боли и воспалительные реакции. Антоцианозиды черники защищают вены и артерии, стабилизируя фосфолипиды эндотелиальных клеток и стимулируя синтез коллагена

и мукополисахаридов, которые придают структурную целостность стенкам артерий, тем самым снижая признаки воспалительной реакции; в результате этих воздействий уменьшается проницаемость сосудов, «осколки» крупных молекул, поддерживающих аллергическую реакцию, не попадают в кровяное русло.

Проявления дисбиотических изменений желудочно-кишечного тракта, сопровождающих воспалительные заболевания, например, такие как хронический гастродуоденит, эрозивный гастродуоденит, язвенная болезнь 12-перстной кишки, корректировались препаратами: «Эуфлорин – Л», «Эуфлорин – В» производства НПО «Бифилюкс».

Минеральный баланс восполнялся комплексом «Дуовит», производства фирмы KRKA Словения, в возрастной дозировке. Во всех случаях отмечалась положительная динамика в течении заболевания, которая выражалась в снижении проявлений атопического дерматита, уменьшении болевого абдоминального синдрома и нормализации стула.

Приведенные выше данные требуют дальнейшего научного изучения контролируемыми методами, с целью повышения эффективности комплексной терапии и профилактики гастроэнтерологической патологии.

ДИСБАЛАНС МИКРОЭЛЕМЕНТОВ (МЭ) В КРОВИ БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ЛЕГКИХ

В.В. Деньгин, Г.К. Барашков, Б.М. Корнев, Е.Н. Попова

V.V. Denguine, G.K. Barashkov, B.M. Kornev, E.N. Popova

Московская Медицинская Академия им. И.М. Сеченова, Кафедра терапии и профзаболеваний, ул. Россолимо, 11(5), 119021, Москва, Россия
Moscow Medical Academy, Department on Therapy and Occupational Pathology, Rossolimo 11(5), 119021, Moscow, Russia

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Саркоидоз, патогенез, микроэлементы, литий, вольфрам, молибден, алюминий
KEY WORDS: Sarcoidosis, pathogenesis, microelements, lithium, wolfram, molybdenum, aluminium

Резюме

При саркоидозе, этиология которого неизвестна, выявлено повышение содержания в крови ряда металлов — лития, вольфрама, молибдена, алюминия, преимущественно в виде синергических сочетаний (литий-кальций; вольфрам-кобальт). Эти металлы

могут играть роль в патогенезе пневмофиброза — процесса, определяющего скорость прогрессирования и прогноз саркоидоза. Вместе с тем, исследование содержания металлов может способствовать выявлению случаев скрытой интоксикации и тем самым диагностике пневмокониоза, протекающего под маской саркоидоза.

Abstract

Sarcoidosis is one of the diseases of unknown etiology, the progression and prognosis of which depends on pneumofibrosis. The increase of blood content of some metals — lithium, wolfram, molybdenum, aluminium — was revealed. These are presented mostly in synergistic associations (lithium – calcium; wolfram — cobalt). Study of blood metal contents can reveal hidden metal intoxication that can be masked by sarcoidosis.

Введение

Этиология многих, даже хорошо изученных заболеваний легких до настоящего времени остается неизвестной. Одно из таких заболеваний — саркоидоз — проявляется интерстициальным воспалением и фиброзом (фиброзирующий альвеолит) и образованием гранулем (напоминающих туберкулезные, но не содержащих казеозного некроза) в ткани легких. Интоксикация некоторыми металлами клинически протекает весьма сходно с саркоидозом, что позволяет предполагать их патогенетическое значение в развитии интерстициального фиброза и гранулем. Мы изучили содержание ряда микроэлементов в крови больных саркоидозом легких с целью определить металлы, которые могут иметь при саркоидозе патогенетическое значение.

Материал и методы

Проведено исследование относительного содержания микроэлементов в крови 9 больных саркоидозом, наблюдавшихся в нашей клинике в 2002–2004 гг. Заболевание у всех больных характеризовалось

хроническим течением; обследование проведено при клиническом обострении. Во всех случаях был изучен профессиональный анамнез и исключена профессиональная интоксикация исследуемыми веществами. В лекарственном анамнезе обследуемых не отмечено приема препаратов лития, алюминийсодержащих препаратов.

У обследуемых натощак забирали 1 мл цельной крови из вены в пробирки с добавленным гепарином (200 ед. гепарина на 1 мл крови) и герметично их закрывали. Пробоподготовку проводили в течение 1 часа после взятия. Если такой возможности не было, пробу хранили в холодильнике при -20°C . В таком случае пробы перед пробоподготовкой размораживались до комнатной температуры в течение 1 часа.

В стеклографитовые тигли брали из пробирок по 1 мл цельной крови и озоляли мокрым методом смесью конц. HNO_3 и H_2O_2 (1:3) на мармите с температурой поверхности около 80°C . Остаток переводили в раствор 5% HNO_3 (3 – 5 мл). В полученном анализе определяли концентрацию ТМ атомно-эмиссионным методом на ICP-OES- спектрометре «Optima 3000» фирмы Perkin Elmer. Статистический анализ проводили стандартными методами.

Результаты определения содержания микроэлементов сопоставляли с нормальными значениями для жителей Московского региона (Барашков и др., 2003).

Результаты и обсуждение

При подозрении на поражение легких микроэлементами Американской коллегией пульмонологов предложен следующий алгоритм диагностического поиска (Таблица 1). Предлагаемые в нем методы ис-

Таблица 1. Алгоритм диагностического поиска.

- Анамнез контакта с металлом
- Выявление клинических проявлений
- Исследование рентгенограммы легких
 - Грануломатоз
 - Интерстициальное поражение легких
- Бронхоскопия с биопсией и БАЛ
 - Биоптат
 - Гистологическое исследование (Гранулемы? Инфильтрация интерстиция лимфоцитами?)
 - Изучение содержания микроэлементов в биоптате
 - Бронхоальвеолярный лаваж
 - Лимфоцитоз (особенно CD4+ Т лимфоциты)
 - Пробы на сенсибилизацию лимфоцитов к микроэлементам
 - Посевы для исключения инфекций
- Исследование крови, мочи на содержание микроэлементов

(Copyright ©2003 American College of Chest Physicians)

следования достаточно специфичны, но проводятся далеко не везде. Наибольшую ценность из них представляет определение содержания металлов в биоптате легких. Однако наиболее доступным клинически для оценки содержания металлов в ткани легких представляется их определение в цельной крови.

Повышения содержания исследуемых веществ до токсического уровня не было выявлено ни в одном случае. В крови обследуемых обнаружено высокое (2 нормы и выше; рис. 1) содержание лития ($8,96 \pm 13,31$ норм), вольфрама ($3,15 \pm 4,59$ норм), молибдена ($2,77 \pm 4,13$ норм) и алюминия ($1,96 \pm 2,20$ норм). Несколько меньшее (около полутора норм) повышение отмечено для кобальта, меди, цинка — металлов, патогенетическая роль которых в развитии пневмофиброза хорошо известна. Еще меньше ($1 - 1,5$ нормы) повышалась концентрация в крови марганца, кадмия, железа (рис. 2).

Механизм действия лития в организме изучен недостаточно (Скальный и др., 2004), однако известно, что он стимулирует высвобождение магния из клеточных депо. Возможно, этим объясняется выявленное нами несколько меньшее повышение уровня магния в крови ($1,26 \pm 0,88$ нормы). Кроме того, литий обладает синергическим эффектом с кальци-

ем, а при саркоидозе выявлено усиление метаболизма кальция, вплоть до его отложения в канальцах почек (Корнев, 2002). Можно предположить, что повышение уровня лития связано с метаболизмом кальция, но проверить это предположение не удалось.

Вольфрам — одна из хорошо изученных причин развития пневмофиброзов; чаще всего его действие происходит синергично с кобальтом (уровень которого у наших обследуемых также оказался повышен — $1,66 \pm 2,18$ нормы). Токсическое действие вольфрама может быть очень многообразным (табл. 2). Тем не менее, развивающиеся при поражении легких патологические реакции можно разделить на два основных типа — грануломатозное и интерстициальное воспалительно-фиброзное поражение. Патологический процесс далеко не всегда приводит к развитию заболевания; например, при одном из наиболее типичных грануломатозных заболеваний — бериллиозе — сенсибилизация к бериллию развивается только в 2–16% случаев контакта с ним, а заболевание еще реже — в 7–11% случаев. Это заставляет обратить особое внимание на механизмы патогенеза поражения легких микроэлементами.

В состав большинства окислительно-восстановительных ферментов входят переходные металлы,

Рис. 1.

Относительное содержание микроэлементов при саркоидозе

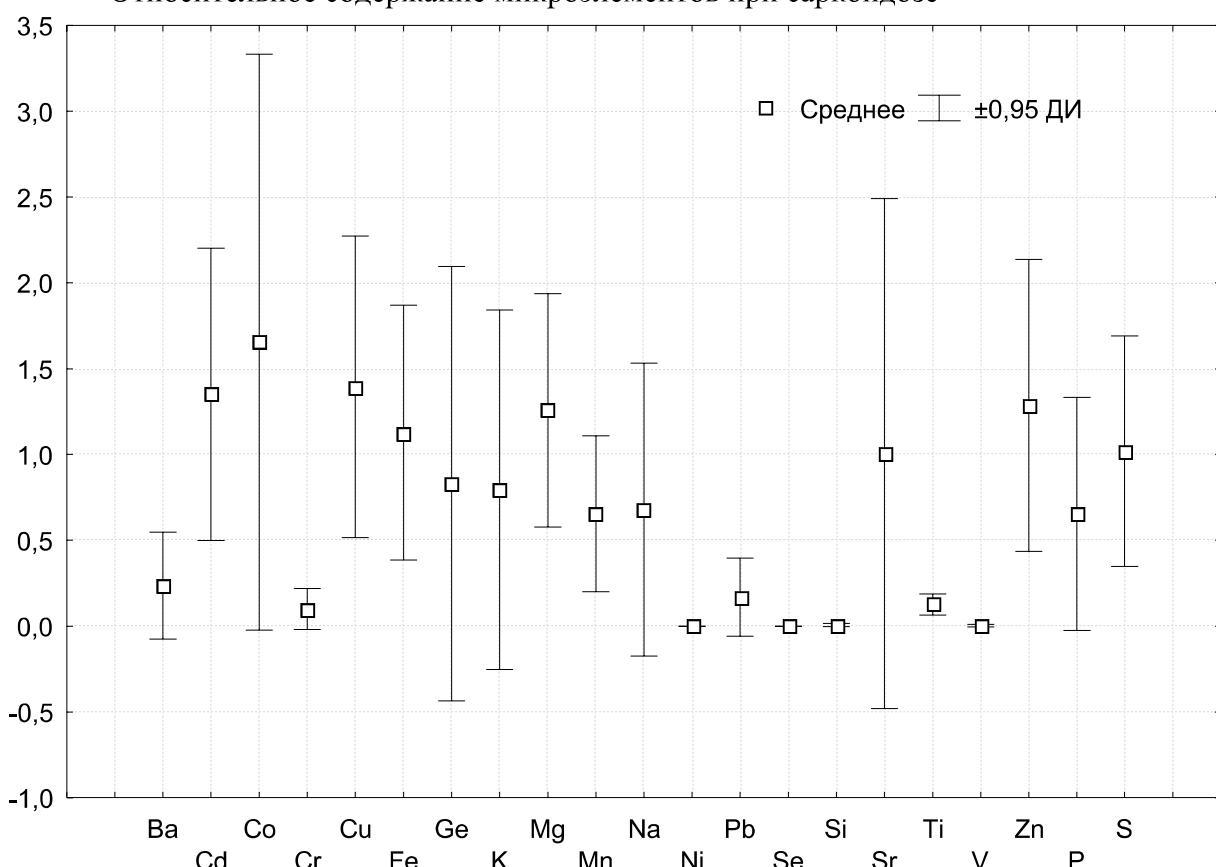
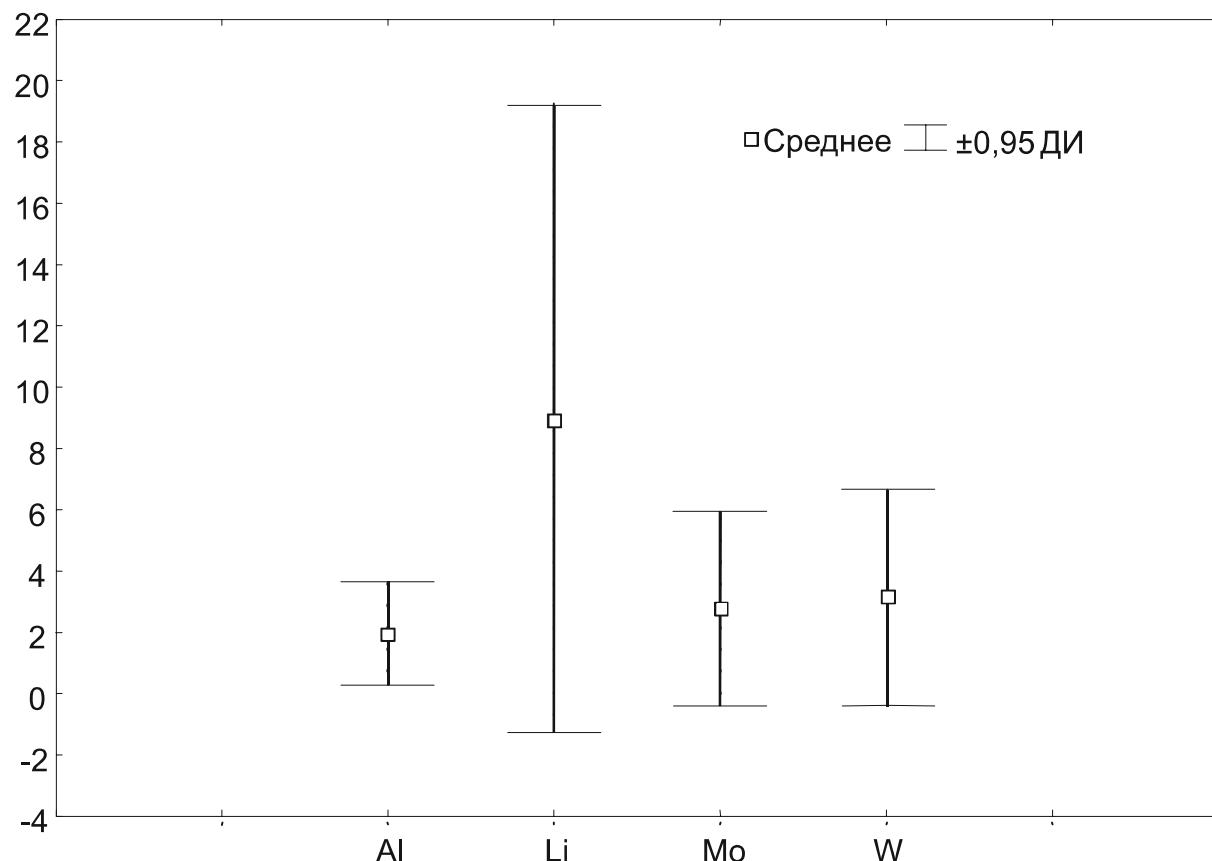


Таблица 2. Поражение легких металлами.

Металл	Органы-мишени	Морфология	Тип иммунной реакции
Алюминий	Легкие, кожа (редко)	Неказеозная гранулема, пневмосклероз	Гиперчувствительность замедленного типа, пролиферация лимфоцитов
Барий	Легкие	Гранулема инородных тел	?
Бериллий	Легкие, кожа, лимфатическая система	Неказеозная гранулема, пневмосклероз	Гиперчувствительность замедленного типа, пролиферация лимфоцитов
Кобальт	Легкие, кардиомиопатия	Гигантоклерочный пневмонит, пневмосклероз, облитерирующий бронхиолит	Гиперчувствительность замедленного типа, пролиферация лимфоцитов
Редкоземельные металлы	Легкие	Неказеозная гранулема, пневмосклероз	?

Рисунок 2. Относительное содержание микроэлементов при саркоидозе.



степень окисления которых изменяется ($\text{Cu}^+ - \text{Cu}^{2+}$, $\text{Fe}^{2+} - \text{Fe}^{3+}$). При этом они выделяют или поглощают неспаренные электроны. Возможно образование свободных радикалов (например, супероксид, перекись водорода, гидроксил-радикал), вызывающих перекисное окисление липидов, окисление липопротеинов и других биологических субстратов, что в итоге приводит к некрозу пораженной ткани. Кроме того, в очаге некроза свободные радикалы стимулируют выработку цитокинов, вызывающих воспалительную реакцию (рис. 3). Особенno важное значение свободно-радикальным реакциям придается в патогенезе поражения легких кобальтом и вольфрамом (Nemery et al., 1990). Воспалительная реакция в интерстиции легких может привести либо к устранению повреждающего фактора и разрешению воспаления (саногенная реакция; наблюдается, например, при инфекционных пневмониях), либо к персистированию воспаления с развитием на его месте склероза. Кроме того, при активном участии макрофагов в ткани легких образуются гранулемы — скопления макрофагов и образующихся из них клеток, окружающие частицы инородных тел (в том числе мик-

роэлементов). Макрофаги частично фагоцитируют инородные частицы и пытаются элиминировать их либо через секрет бронхов, либо через кровь в мочу. Это создает предпосылки для выявления микроэлементов, попавших в организм аэрогенным путем, в крови и в моче. С клинической точки зрения определение металлов в крови представляется наиболее практическим и в то же время достаточно чувствительным методом оценки описанных выше реакций.

Интоксикация молибденом приводит к чрезмерной активации в организме ксантинооксидазы, что проявляется эпидемической молибденовой подагрой, повышением содержания мочевой кислоты и молибдена в сыворотке крови, полиартралгиями, артозами, гипотонией, анемией и лейкопенией. Следует отметить, что ксантинооксидаза имеет важное значение в механизме деструкции свободных радикалов, поэтому молибден можно считать при интерстициальных воспалительных заболеваниях легких (в том числе саркоидозе) саногенным фактором. Возможно, повышение концентрации молибдена отражает активацию защитных систем и может иметь значение для более благоприятного прогноза

Рисунок 3. Патогенез пневмосклероза.



заболевания. Из клинических наблюдений известно, что при подагре воспалительные заболевания протекают более мягко.

Интоксикация алюминием клинически проявляется бронхитами и пневмонитом (алюминоз), приводящим к развитию пневмофиброза. Однако содержание алюминия в крови у обследованных нами больных повышалось не до уровня, способного вызвать клинически значимое заболевание. Возможно, алюминий оказывается только одним из кофакторов, или даже только «свидетелем» развития интерстициального поражения легких.

В целом, с патогенетической точки зрения, при саркоидозе можно выделить ряд синергических сочетаний металлов (литий-кальций; вольфрам-кобальт). Хотя концентрации металлов в нашем исследовании не достигали уровня, сопровождающегося клиническими проявлениями, возможно, даже субклиническое повышение концентраций синергических металлов окажется значимым в развитии и прогнозе этого загадочного заболевания.

Выходы

В целом, исследование содержания микроэлемен-

тов при саркоидозе легких позволяет: 1) исключить профессиональные заболевания и случаи скрытой экологической интоксикации микроэлементами; 2) получить новые данные по патогенезу саркоидоза; 3) выбрать методы лечения и дозировать лекарственные препараты; 4) оценить эффективность проводимого лечения; 5) оценить прогноз заболевания у данного больного.

Литература

- Барашков Г.К., Балкаров И.М., Зайцева Л.И., Кондахчан М.А., Константинова Е.А., 2003. Диапазон содержания тяжелых металлов (ТМ) в цельной крови взрослых россиян центра страны. Микроэлементы в медицине, 4 (3):1–5.
 Скальный А.В., Рудаков И.А., 2004. Биоэлементы в медицине. М., Мир.
 Корнев Б.М., 1999. Саркоидоз как системное заболевание. Автореферат диссертации д.м.н. Москва.
 Nemery B, Nagels J, Verbeken E, Dinsdale D, Demedts M., 1990. Rapidly fatal progression of cobalt-lung in a diamond polisher. Am Rev Respir Dis 141: 1373–1378.
 Rafnsson V et al. 1998. Association between exposure to crystalline silica and risk of sarcoidosis. Occup Environ Med Oct;55(10):657-60.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФЕРРОКОМПЛЕКСОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ

IRON PREPARATIONS USAGE FOR IRON DEFICIENCY CORRECTION IN CHILDREN

**В.М.Коденцова, А.В.Трофименко, О.А.Вржесинская,
Н.А.Бекетова, О.Г.Переверзева, Л.А.Харитончик**

**V.M.Kodenzova, A.V.Trofimenko, O.A.Vrzhesinskaya,
N.A.Beketova, O.G.Pereverzeva, L.A.Kharitonchik**

ГУ НИИ питания РАМН, Устьинский пр., 2/14, Москва 109240 Россия
 Institute of Nutrition at Russian Academy of Medical Sciences, Ustinsky pr., 2/14, Moscow 109240 Russia

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витаминный статус, обеспеченность железом, дети, кровь, гемоглобин, феррокомплексы, эффективность, безопасность.

KEY WORDS: vitamin status, iron sufficiency, children, blood, hemoglobin, iron supplements, effectiveness, safety.

РЕЗЮМЕ

Проведено сравнительное изучение влияния приема феррокомплекса, содержащего 10 мг железа

(сульфат), витамины С и Е и комплексон ЭДТА, и феррокомплекса, содержащего 34,5 мг железа (сульфат), фолиевую кислоту, витамин В₁₂ и серин. Прием обоих комплексов оказывал положительный эф-

фект на показатели гемограммы и феррокинетики, не приводя к увеличению концентрации малонового диальдегида в сыворотке крови, дефицит витаминов B_2 и B_6 сохранился у каждого второго-третьего ребенка. Полученные результаты указывают на целесообразность использования для коррекции железодефицитных состояний феррокомплексов в сочетании с витаминно-минеральными комплексами.

ABSTRACT

The comparative study of intake of ferrocomplexes containing 10 mg of iron (sulfate), vitamin C, E, EDTA and 34,5 mg of iron (sulfate), folic acid, vitamin B_{12} , serin has been carried out. Intake of both complexes positively effects on iron sufficiency indexes and doesn't increase malone dialdehyde blood serum level. Vitamin B_2 and B_6 deficiency remains in every second-third child. The obtained results demonstrate necessity of the combined administration of ferrocomplexes and vitamin-mineral complexes for iron deficiency correction.

Для коррекции железодефицитных состояний обычно используют комбинированные препараты, включающие наряду с железом витамины (Авцын и др., 1991, Насолодин и др., 1996, van Stuijvenberg, 1997, Насолодин и др., 1998, Насолодин и др., 1999, Beard, 2000). Введение в такие комплексы витаминов оправдано их участием в обмене веществ, в том числе эритропоззе (витамины B_2 , B_6 , B_{12}), кроме того, при адекватной обеспеченности организма витаминами железо усваивается лучше. Вместе с тем, для большинства населения нашей страны характерен сочетанный недостаток нескольких витаминов (Хотимченко и др., 1999, Спиречев, 1996). В связи с этим, целью данной работы явилось комплексное изучение влияния приема феррокомплексов разного состава на показатели обеспеченности витаминами и железом детей при одновременной оценке влияния их приема на перекисное окисление липидов.

Таблица 1. Содержание железа и витаминов в феррокомплексах и процент удовлетворения суточной потребности детей за счет их потребления.

Витамин	ФК-1 (2 таблетки)		ФК-2 (1 капсула)	
	мг/сут	% РНП	мг/сут	% РНП
Железо	20 (сульфат)	167	34,5 (сульфат)	230
С	60	100	-	-
Фолиевая кислота	-	-	0,5	250
B_{12}	-	-	0,3	10000
Е	10	100	-	-
Другие компоненты	ЭДТА (20 мг)	-	Серин (129 мг)	-

Примечание: РНП – рекомендуемая возрастная норма потребления (Нормы, 1999).

Материалы и методы

Под наблюдением в марте-апреле 2001 г. в течение последующих 6 нед. находилось 18 детей 4-15 лет, проживающих в Москве. Контингент обследованных детей был подобран проф. Л.С.Трофименко (каф. питания детей и подростков РМАПО). Обследование проводили на базе Морозовской ДКГБ Москвы и ГУ НИИ детской гематологии МЗ РФ.

Дети были разделены на 2 группы. Дети 1-й группы – 10 человек (4 девочки, 6 мальчиков) 4-15 лет (средний возраст 9 ± 1 год) ежедневно получали по 2 таблетки феррокомплекса (ФК-1) «Ферринат» (регистрационное удостоверение № 000956.Р.643.06.99. от 03.06.99) производства ООО «Инат-Фарма» (РФ), содержащего в 1 таблетке 10 мг железа в форме сульфата, 30 мг аскорбиновой кислоты, 5 мг витамина Е и 10 мг комплексона ЭДТА. Суточная доза ФК-1 помимо железа содержала витамины С и Е в размере, соответствующем их рекомендуемому суточному потреблению (Нормы, 1991).

Дети 2-й группы – 8 человек (3 девочки, 5 мальчиков) 9-14 лет (средний возраст 11 ± 1 год) ежедневно получали по 1 капсуле феррокомплекса (ФК-2) «Актиферрин-композитум» («Меркль ГмбХ», ФРГ), содержащего 34,5 мг железа в форме сульфата, 0,5 мг фолиевой кислоты, 0,3 мг витамина B_{12} и 129 мг серина. ФК-2 содержал фолиевую кислоту в дозе, в 2,5 раза превышающей суточную потребность детей, и витамин B_{12} в лекарственной дозе, в 100 раз превышающей его рекомендуемое потребление (табл. 1).

Об обеспеченности витаминами С, B_2 , B_6 , А, Е судили по их уровню в сыворотке крови (Спиречев и др., 2001), о процессах ПОЛ – по содержанию вторичных продуктов окисления липидов в сыворотке крови в пересчете на малоновый диальдегид (МДА) (Андреева и др., 1988, Клебанов, 2001).

Для статистической обработки использовали t-критерий Стьюдента и Вилкоксона.

В качестве показателей обеспеченности железом (Коровина и др., 1998) определяли уровень гемоглобина крови (нижняя граница нормы для девочек – 120 г/л, для мальчиков – 130 г/л), гематокрита (ниже 35% – дефицит), концентрацию в сыворотке крови железа (нижняя граница нормы 10,6 мкмоль/л) и ферритина (ниже 20 мкг/л – латентный дефицит, ниже 7 мкг/л – выраженный дефицит), общую железосвязывающую способность (ОЖСС; дефицит – более 72 мкмоль/л), количество эритроцитов (норма для мальчиков 4-5, для девочек – $3,9\text{--}4,7 \times 10^{12}/\text{л}$, среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците (норма 27-35 пг), цветовой показатель (норма 0,85-1,05), средний объем эритроцитов (норма 80-97 мкм³).

Результаты и обсуждение

Прием обоих ФК приводил к улучшению средних по группе показателей обеспеченности железом в той или иной мере (табл. 2). Наблюдалось достоверное увеличение уровня гемоглобина, он приблизился к нижней границе нормы, хотя и не достиг ее у более чем половины (50-80%) обследованных детей. Количество эритроцитов в крови также досто-

верно повысились. Перестали обнаруживаться дети, у которых снижено количество эритроцитов (табл. 3). Несмотря на более низкое (в 1,7 раза) содержание железа в ФК-1 по сравнению с ФК-2, его прием приводил к достоверному снижению ОЖСС и увеличению гематокрита, сниженная величина которого стала встречаться в 1,8 раза реже (у 40%). При приеме ФК-2 наблюдалось уменьшение среднего объема эритроцитов, сниженный показатель стал встречаться у 25% детей вместо 13% при первичном обследовании. При применении ФК-2 сниженный уровень гемоглобина и сывороточного железа стал выявляться в 2 раза реже (табл. 3).

Прием обоих ФК сопровождался некоторым снижением концентрации ферритина в сыворотке крови (табл. 2), причем его сниженный уровень стал встречаться в 1,5-1,8 раза чаще и выявлялся у 60-88% обследованных.

Учитывая, что не всосавшееся из рациона железо может увеличивать продукцию свободных радикалов (Sempos et al., 1997, Lund et al., 1999, Поляк-Блажи, 2002, Kodentsova, Vrzhesinskaya, 2002), у обследованных детей было изучено содержание МДА

Таблица 2. Влияние приема в течение 6 недель феррокомплексов на показатели обеспеченности железом детей (M ? m, в скобках - пределы колебаний).

Показатель	ФК-1		ФК-2	
	1	2	1	2
Сывороточное железо, мкмоль/л сыворотки крови	12,9?1,9 (4,7-21,8)	10,7?1,1 (4,3-17,2)	9,5?1,9 (5,4-18,4)	11,8?1,3 (8,3-20,0)
ОЖСС, мкмоль/л	58?3 (42-70)	48?3 ^{a,b} (31-64)	53,9?2,1 (43,0-62,3)	60,9?3,2 (47,4-69,8)
Сывороточный ферритин, нг/мл	35,4?7,4 (1,4-73,1)	26,1?7,9 (6,9-79,0)	19,4?5,7 (1,3-42,0)	14,7?2,4 (7,9-29,0)
Hb, г/л	112?5 (98-136)	123?3 ^{a,b} (109-141)	113?1 (106-117)	120?3 ^a (107-131)
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,2?0,1 (3,5-4,7)	4,6?0,2 ^a (4,0-5,5)	4,2?0,1 (3,8-4,5)	4,4?0,1 ^a (4,0-4,8)
Цветовой показатель	0,81?0,03 (0,66-1,0)	0,82?0,02 (0,70-0,89)	0,82?0,01 (0,76-0,89)	0,83?0,01 (0,78-0,89)
Гематокрит, %	33,2?1,2 (29,3-39,7)	35,8?0,9 ^a (31,6-40,4)	36,6?0,8 (32,1-38,4)	35,8?1,1 (36,1-40,3)
Средний объем эритроцитов, мкм ³	77?2 (67-86)	78?2 (68-84)	83?1 (78-85)	80?1 ^{a,b} (76-84)
Среднее содержание Hb в эритроците, пг	27,0?1,2 (22,1-35,0)	27,5?0,7 (23,0-29,8)	27,6?1,0 (22,0-31,6)	27,2?0,4 (24,2-28,2)

Примечание: 1 – исходное обследование; 2 – повторное обследование; а – достоверное отличие ($P < 0,05$) по Вилкоксону; б – достоверное отличие ($P < 0,05$) по t-критерию Стьюдента.

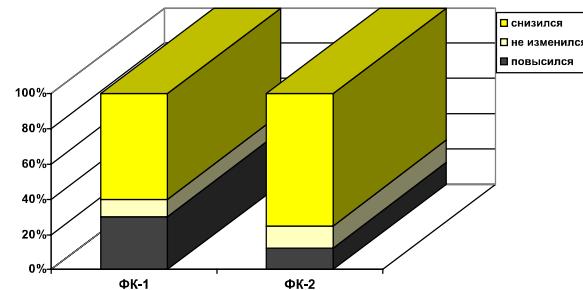
в плазме крови. Хотя средняя концентрация МДА в сыворотке крови в результате приема ФК-1, содержащего железо в сочетании с аскорбиновой кислотой, не изменилась (табл. 4), уровень МДА повысился у каждого третьего ребенка (рисунок). Прием ФК-2 сопровождался достоверным снижением концентрации МДА в среднем по группе и индивидуально у 75% детей, что свидетельствует об улучшении их антиоксидантного статуса.

Изучение обеспеченности детей витаминами показало, что, несмотря на наличие в ФК-1 витаминов С и Е в дозах, обеспечивающих суточную потребность в этих витаминах, повышения их концентрации в плазме крови не произошло (табл. 4). Частота выявления недостаточности витамина Е не изменилась, составив 50% как при первичном, так и при повторном обследовании. Недостаточность витамина С, выявляемая исходно у 1 ребенка, после приема ФК-1 уже не обнаруживалась (табл. 3). Хотя ФК-1 и не содержал других витаминов, обеспеченность витамином В₆ достоверно улучшилась, несколько повысилась концентрация витаминов А и В₂ в сыворотке крови. Недостаточность витамина А, исходно выявляемая у 20% детей, перестала встречаться. Дефицит витаминов В₂ и В₆ стал обнаруживаться в 1,4-2 раза реже.

Повторное обследование детей, принимавших ФК-2, обнаружило достоверное повышение концентрации ретинола в сыворотке крови, недостаточность витамина А, исходно выявляемая у 25% обследованных детей, стала встречаться в 2 раза реже. Дефицит витамина С перестал выявляться. Обеспеченность другими витаминами не изменилась.

Обсуждая полученные результаты, следует отме-

Рис. 1. Влияние приема ФК на уровень МДА в плазме крови детей.



тить, что исходное обследование детей показало, что при сравнительно хорошей обеспеченности детей витаминами С и А для большинства из них (около 80%) характерна недостаточность витаминов В₂ и В₆. Несмотря на выраженный положительный эффект на показатели гемограммы и феррокинетики у детей в ходе приема ФК и отсутствие негативного влияния на антиоксидантный статус организма, дефицит этих витаминов группы В сохранился у каждого второго-третьего ребенка. Поскольку дефицит витаминов способствует возникновению и развитию железодефицитных состояний, обеспеченность витамином В₂ влияет на всасывание и транспорт железа, а в эритропоэзе участвует витамин В₆, обнаруживается прямая корреляция между содержанием витамина А в рационе и концентрацией гемоглобина в крови, представляется весьма целесообразным использовать для коррекции железодефицитных состояний ФК в сочетании с витаминно-минеральными комплексами. Комбинированный прием этих комплексов позволит ликвидировать существующую

Таблица 3. Относительное количество детей (в %) с недостаточностью витаминов и сниженными показателями обеспеченности железом до (1) и после (2) приема феррокомплексов.

Показатель	ФК-1		ФК-2	
	1	2	1	2
Витамин С	10	0	25	0
Витамин А	20	0	25	13
Витамин Е	50	50	38	25
Витамин В ₂	78	55	88	88
Витамин В ₆	89	44	33	33
Fe	40	50	75	38
Ферритин	40	60	50	88
Hb	70	80	100	50
Эритроциты	30	0	25	0
Цветовой показатель	80	40	75	63
Гематокрит	70	40	13	50
Средний объем эритроцитов	50	40	13	25
Среднее содержание Hb в эритроцитах	40	30	50	13

недостаточность витаминов и усилить действие ФК.

Авторы выражают благодарность Н.А.Финогеновой за помощь в организации исследований.

Литература

- Авицын А.П., Жаворонников А.А., Риш М.А., Строчкива Л.С. 1991. Микроэлементозы человека. М: Медицина. 496 с.
- Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. 1988. Модификация метода определения перекисей липидов в teste с тиобарбитуровой кислотой // Лабораторное дело. № 11. С.41-43.
- Клебанов Г.И. 2001. Антиоксиданты. Антиоксидантная активность. Методы исследования // Росс. журнал гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. Т. 11, № 4, приложение 14, С. 143-148.
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. 1998. Железодефицитные анемии у детей// Руководство для врачей. Владимир: Посад. 63 с.
- Насолодин В.В., Воронин С.Н., Широков В.Л. и др. 1998. Витамины и микроэлементы в профилактике железодефицитных состояний // Вопросы питания. № 5-6. С. 6-9.
- Насолодин В.В., Русин В.Я., Дворкин В.А. и др. 1996. Взаимосвязь витаминов с микроэлементами и их роль в профилактике железодефицитных состояний // Гигиена и санитария. Т.6. С. 26-29.
- Насолодин В.В., Широков В.Л., Люсин А.В. 1999. Взаимодействие микроэлементов в процессе их обмена в организме // Вопр. питания. Т.68. № 4. С.10-13.
- Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР. МЗ СССР. М.1991. С. 125-126.
- Поляк-Блажи М. Роль железа в канцерогенезе, антиканцерогенный эффект соединений железа. I. Связь железа с канцерогенезом. Микроэлементы в медицине 2002; 3, № 1: 20-28.
- Спиричев В.Б. 1996. Обеспеченность витаминами детей в России // Вопросы питания. № 5, С. 45-53.
- Спиричев В.Б., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. и др. 2001. Методы оценки витаминной обеспеченности населения / Учебно-методическое пособие.- М. ПКЦ Альтекс. 68 с.
- Хотимченко С.А., Алексеева И.А., Батурина А.К. 1999. Распространенность и профилактика дефицита железа у детей и беременных женщин: влияние алиментарного фактора // Росс. педиатр. журнал. №1.С. 21-29.
- Beard J.L. 2000. Effectiveness and strategies of iron supplementation during pregnancy // Am. J. Clin. Nutr. V.71, № 5, P. 1288S-1294S.
- Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. 2002. A possible negative effect of iron-containing supplements for iron insufficiency correction // Микроэлементы в медицине. Т.3. Вып. 3. С. 54-55.
- Lund E.K., Wharf S. G., Fairweather-Tait S.J., Johnson I.T. 1999. Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers // Am. J. Clin. Nutr. V.69. P. 250-255.
- Sempos C.T., Gillum R.F., Looker A.C. 1997. Iron and heart disease.// В кн.: Preventive Nutrition. Ed. Bendich A., Deckelbaum R.J. New Jersey, Humana Press P. 181-192.
- van Stuijvenberg M.E., Kruger M., Badenhorst C.J. e.a. 1997. Response to an iron fortification programme in relation to vitamin A status in 6-12-year-old school children// Int J Food Sci Nutr 48, № 1, С.41-49.

Таблица 4. Влияние приема в течение 6 недель феррокомплексов на показатели обеспеченности витаминами и перекисного окисления липидов у детей (M ? m, в скобках - пределы колебаний).

Концентрация в плазме крови	ФК-1		ФК-2	
	1	2	1	2
C, мг/дл	0,93?0,13 (0,34-1,57)	0,95?0,09 (0,61-1,49)	0,94?0,20 (0,23-1,64)	1,30?0,21 (0,57-2,29)
A, мкг/дл	35?3 (24-59)	43?3 (31-57)	35?3 (20-48)	44?4 ^a (28-63)
E, мг/дл	0,85?0,05 (0,69-1,06)	0,80?0,05 (0,57-1,04)	0,93?0,13 (0,52-1,54)	0,96?0,09 (0,55-1,34)
B ₂ , нг/мл	2,7?0,8 (0,3-7,9)	6,6?1,8 (0,2-18,7)	2,7?0,6 (0,7-6,7)	2,9?0,6 (0,9-6,4)
B ₆ , нг/мл	6,7?0,7 (3,8-10,6)	9,1?0,8 ^a (5,6-12,8)	9,9?1,5 (7,4-17,4)	10,4?1,2 (6,9-14,3)
MDA, нмоль/мл	7,80?0,45 (5,89-10,01)	7,03?0,35 (5,64-8,72)	7,42?0,40 (5,38-8,71)	6,49?0,36 ^a (5,47-8,29)

Примечание: 1 – исходное обследование; 2 – повторное обследование; а – достоверное отличие ($P < 0,05$) по Вилкоксону; б – достоверное отличие ($P < 0,05$) по t-критерию Стьюдента.

ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ КАДМИЯ ХЛОРИДА

ONTOGENETIC ASPECTS OF DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS INDUCED BY CADMIUM CHLORIDE

Ю.В.Кравченко, Г.Ю.Мальцев, А.В.Васильев, Г.И.Боряев

Y.V.Kravchenko, G.Y.Maltzev, A.V.Vasiliev, G.I.Boryaev

ГУ НИИ питания РАМН, Пензенская ГСХА, ООО Фирма «Биокор»

ABSTRACT

Our investigation showed ontogenetic differences of adaptive reactivity of enzyme antioxidant defense system in the most important organs and tissues of rats under conditions of oxidative stress induced by cadmium. We used cadmium as a toxic agent noted for its specificity to thiols. Adult animals showed sufficiently high reactivity and lability of stress-proof antioxidant mechanisms. Strongly marked oxidative stress was found in old rats. Ontogenetic differences of Se redistribution in a body under influence of cadmium administration were found. The discovered decrease of Se concentration in the liver of young animals and the increase of its concentration in the liver of old animals correlated positively with the changes of GPx activity. Preventive administration of selenopyran (9-phenyl-simmetrical octa-hydroselenoxanthene) to old animals reduced the oxidative stress intensity. Animals of all age groups showed higher selenium concentration in the tissues and the increase in the selenium-dependent GPx activity.

В формировании устойчивости к свободнорадикальным повреждениям большая роль принадлежит функционированию ферментативного звена антиоксидантной защиты. В свою очередь, структура ферментов-антиоксидантов предусматривает наличие большого числа сульфидрильных групп, определяющих как пространственную конформацию протеинов (супероксиддисмутаза), так и входящих в состав активного центра (глутатионредуктаза). Кадмий относится к тяжелым металлам, способным быстро реагировать с сульфидрильными группами в водной среде [1], а также замещать цинк в активных центрах ферментов (супероксиддисмутаза) [2].

Целью данной работы было выявление аспектов токсичности кадмия, обусловленных его тиолспецифичностью, и особенностей краткосрочной адапта-

ции антиоксидантной системы к введению токсиканта у крыс на этапах онтогенеза. Одновременно проводилась оценка эффективности органического сelenосодержащего соединения селенопирана (СП) – 9-фенил-симметричного октагидроселеноксантина [3].

Материалы и методы

Для исследования использовали животных возраста 60 (молодые), 90 (половозрелые) дней и 24 месяцев (старые). В течение 7-дневного эксперимента животные находились на стандартном полусинтетическом рационе. Первая группа – контрольная (К); животным второй группы (Cd) в последние 4 дня эксперимента внутрижелудочно вводили водный раствор CdCl₂ в дозе 4 мг/кг живой массы. Животные третьей группы (Se+Cd) в течение 7 дней интрагастрально получали масляный раствор СП в дозе 0,021 мг/100 г живой массы (5,5 мкг Se/100 г живой массы), а CdCl₂ вводился аналогично второй группе, за 6 часов до введения селенопирана.

На 8 день животных декапитировали, в плазме, эритроцитах, гомогенатах печени, слизистой тонкого кишечника, миокарда и аорты определяли содержание продуктов перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты. Содержание диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови оценивали методом Z. Placer (1968) в модификации В.Б. Гаврилова и соавт. [4], ДК в эритроцитах, гомогенатах тканей – методом Z. Placer (1968) в модификации Ю.А. Владимирова и соавт. [5] и В.Б. Гаврилова и соавт. [4], малонового диальдегида (МДА) в плазме и гомогенатах тканей – методом M. Michara и соавт. [6], МДА в эритроцитах – методом L. Ernster и соавт. [7]. В гемолизатах эритроцитов и гомогенатах тканей определяли активность глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО)

соответственно методами J. Tilbotson (1971) и G. Mille (1959) в модификации Г.Ю. Мальцева и соавт. [8], супероксиддисмутазы (СОД) методом M. Niashikimi (1972) в модификации Г.Ю. Мальцева и А.В. Васильева [9], адаптированным для анализатора открытого типа ФП-901 («Labsystems»). На основании данных по содержанию продуктов ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов для каждой исследуемой системы органов был рассчитан общий антиоксидантный индекс (АОИ) [10] - АОИ_{крови} (кровь), АОИ_{ccc} (сердечно-сосудистая система), АОИ_{пищ} (пищеварительная система). Концентрацию селена в плазме, печени и семенниках определяли флуориметрическим методом.

Статистическая обработка данных: достоверность отличий значений определяли с помощью двустороннего t-теста Стьюдента; отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Хлорид кадмия при введении животным различного возраста вызывал неоднозначные сдвиги в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» изучаемых органов.

Всасывание кадмия происходит при участии белка-переносчика, секретируемого поджелудочной железой, в верхних отделах тонкой кишки, непосредственно в воротную вену [11; 12], именно поэтому в печени прооксидантный эффект от введения кадмия был выражен довольно сильно, а в эпителии слизистой оболочки тонкой кишки подобных изменений не отмечалось. Так, содержание ДК_{печ} (печени) повышалось на 13% у молодых и на 117% у старых животных. Концентрация МДА_{печ} имела другую тенденцию: повышаясь у молодых и взрослых животных на 30% и 16% соответственно, у старых в значительной степени снижалась – на 25%. Было обнаружено достоверное увеличение концентрации ДК_{пл} (плазмы) у молодых и старых животных на 43% и 110% соответственно. Ткани миокарда и аорты подвергаются токсическому действию кадмия опосредованно, после соединения его с белками и поступления в кровь. У молодых животных наблюдалось повышение МДА аорты в 2 раза. У старых крыс, напротив, достоверно снижалось содержание МДА_{аорты}, но увеличивалась концентрация ДК_{миок} (миокарда) на 19%, параллельно с ростом этого продукта в печени и плазме ($r = 0,643$, $p < 0,05$ и $r = 0,679$, $p < 0,05$ соответственно), что с большой долей вероятности является свидетельством поступления ДК в миокард в составе липопротеидов.

Изменение активности основных ферментов антиоксидантной системы (AOC) различных органов носило разнонаправленный характер.

Зафиксировано повышение активности СОД_{киш} (кишечника) на 22% у молодых животных, СОД_{киш} на 25% и СОД_{аорты} на 33% у взрослых, СОД_{миок} на 19% у старых.

Отмечалось значительное падение активности ГПО_{киш} на 38,6% и ГПО_{печ} на 26% у молодых, ГПО_{эр} (эритроцитов) на 17% у взрослых, ГПО_{миок} на 24% у старых крыс. Повышалась активность фермента в миокарде молодых животных на 56%, в кишечнике и печени взрослых – на 40% и 65% соответственно, в кишечнике и печени старых – на 26,7% и 41% соответственно. У старых особей изменение активности ГПО печени положительно коррелировало с концентрацией селена в органе ($r = 0,773$, $p < 0,01$), свидетельствуя о важной роли селенозависимой фракции ГПО в этом возрасте.

Тиолспецифичность кадмия в наибольшей степени проявилась в отношении фермента, содержащего цистеин в активном центре – глутатионредуктазы. Его активность достоверно снижалась в печени и кишечнике молодых крыс (на 37% и 47% соответственно), у взрослых – в печени, кишечнике, эритроцитах и аорте (на 14%, 35%, 32% и 47% соответственно). У старых особей, напротив, активность ГР достоверно возрастала – в печени на 25,5%, кишечнике на 43% и эритроцитах на 23%.

Введение селенопирана приводило к уменьшению интенсивности ПОЛ у старых животных по сравнению с группой (Cd): содержание ДК в печени, тонкой кише, плазме было меньше на 44%, 24% и 25% соответственно, а содержание МДА в плазме и аорте – на 16% и 20% соответственно. У молодых и взрослых крыс СП предотвращал повышение активности СОД_{киш} и падение активности ГР_{печ}, отмеченное в группе (Cd), а у молодых крыс активность ГР_{эр} даже повышалась на 54% по сравнению с группой (Cd).

При введении кадмия индекс АОИ_{пищ} (рис. 1) у молодых животных уменьшался почти в 10 раз за счет снижения активности ГР_{киш}, ГПО_{киш} и ГР_{печ}, и в результате повышения концентрации ДК и МДА печени. Показательно то, что у взрослых и старых крыс введение кадмия привело к росту АОИ_{пищ} – у взрослых за счет увеличения активности СОД_{киш}, ГПО_{киш} и ГПО_{печ}, а у старых – ГПО_{печ} и ГР_{киш}.

Значение индекса АОИ_{крови} молодых животных при введении кадмия повышалось за счет снижения концентрации МДА_{эр} и некоторого увеличения активности СОД_{эр}. У старых крыс сохранялась тенденция изменения показателей, отмеченная для системы пищеварения – введение кадмия приводило к снижению значения АОИ_{крови} (в основном в связи с ростом концентрации ДК плазмы и снижением активности ГПО_{эр}).

При подсчете интегрального индекса АОИ_{ccc} достоверных различий между группами (K) и (Cd) всех возрастных групп выявлено не было – это предполагает наличие адаптационных резервов АОС сердечно-сосудистой системы, вне зависимости от возраста обеспечивающих стабильность работы при прооксидантной агрессии.

Интересно, что введение антиоксиданта (СП) повлияло на значение АОИ только у животных 24-месячного возраста: АОИ_{пищ} увеличивался достоверно как за счет роста активности ГПО_{печ} и ГР_{киш}, так и снижения концентрации ДК_{печ} и ДК_{киш}. Значение АОИ_{крови} также возрастало – защитное действие селенопирана в данном случае реализовалось путем снижения концентрации продуктов ПОЛ плазмы. В органах сердечно-сосудистой системы данная тенденция сохранялась – введение СП положительно сказалось на величине АОИ_{ccc} за счет повышения в составе индекса удельного веса ГПО_{мнок}, СОД_{мнок}, ГР_{аорты} и снижения концентрации МДА_{аорты}.

Интересным оказалось перераспределение селена в органах экспериментальных животных при введении кадмия (таблица 1). Содержание селена в плазме не изменялось у молодых и взрослых особей, но резко снижалось у старых крыс (в 1,8 раза), а в печени уменьшалось только у молодых животных (в 1,9

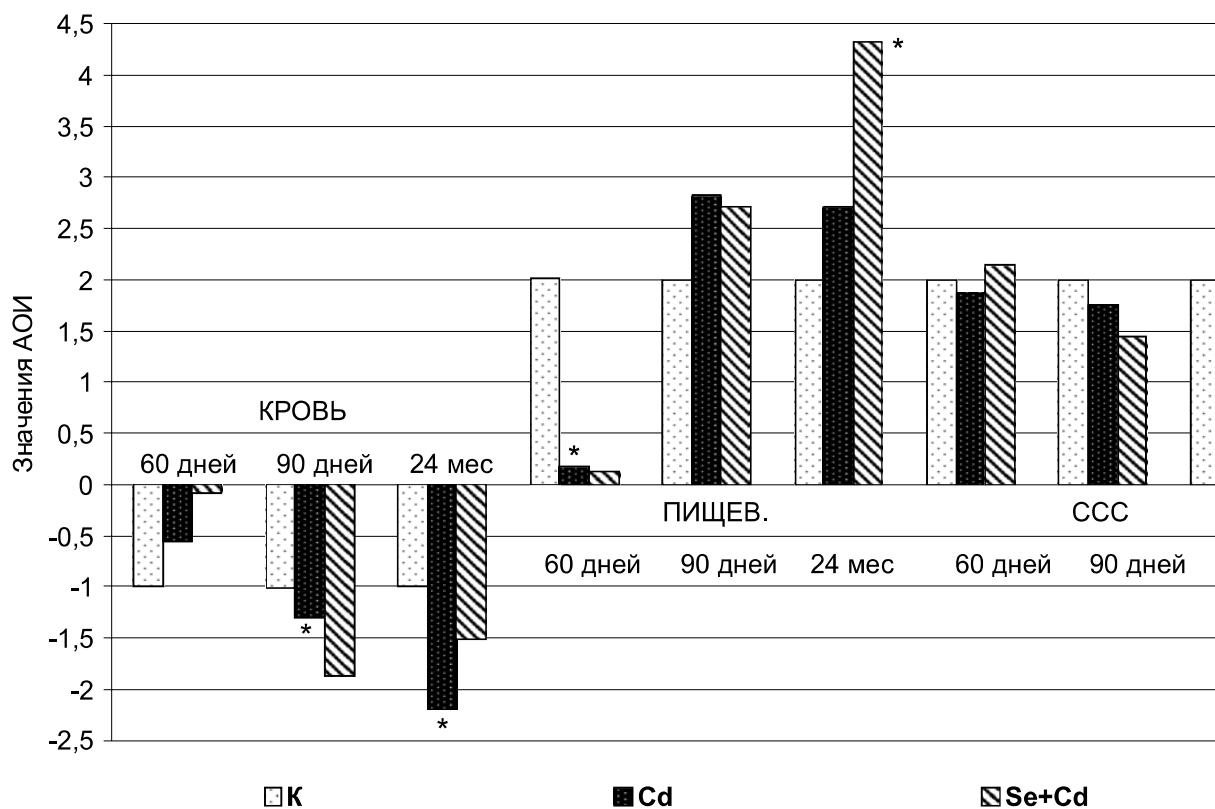
раза). В семенниках взрослых крыс количество селена достоверно увеличивалось (в 1,4 раза), тогда как у старых и молодых животных снижалось в 1,2 и 1,3 раза соответственно.

Концентрация селена в печени у животных всех возрастных групп при введении СП повышалась по сравнению с группой (Cd). В семенниках молодых и взрослых крыс концентрация селена даже превышала контрольные значения. Селен плазмы достоверно возрастал только у молодых крыс, а в возрасте 24 месяцев введение селенопирана даже не предотвращало его снижения, вызванного кадмием.

Таким образом, настоящее исследование позволило выявить, что адаптация АОС различных органов к токсическому воздействию в процессе онтогенеза изменяется, и более успешно протекает у крыс возраста 90 дней. У молодых животных в период полового созревания адаптационные реакции АОС характеризуются неустойчивостью и разнонаправленностью, а у старых крыс выявлена устойчивость НАДФ-зависимой системы восстановления окисленного глутатиона к введению кадмия.

Исследование позволило выявить онтогенетические различия перераспределения селена в организме при введении кадмия и подтвердить эффектив-

Рисунок 1. Интегральный индекс АОИ при токсическом воздействии на этапах онтогенеза.



* - достоверность различий между группами, уровень значимости $p < 0.05$

ность селенопирана как донора селена: повышалось как содержание селена в тканях, так и активность ГПО у молодых (аорта), взрослых (миокард и эритроциты) и старых (печень, эритроциты) крыс.

Профилактическое введение экспериментальным животным селенопирана уменьшало проявления окислительного стресса, что выражалось в повышении интегрального индекса антиоксидантной защиты у молодых (системы крови) и старых (пищеварительная, сердечно-сосудистая системы, кровь) животных.

Литература

1. Figueiredo-Pereira M., Yakushin S., Cohen G. 1998. Disruption of the intracellular sulfhydryl homeostasis by cadmium-induced oxidative stress leads to protein thiolation and ubiquitination in neuronal cells // J. Biol. Chem. Vol.273. No.21. P.12703-12709.
2. Vallee, B.L., Ulmer D. 1972. Biochemical effects of mercury, cadmium, and lead // Annu.Rev.Biochem. Vol.41. P. 91-129.
3. Селен в биосфере 2001. / под ред. А.Ф. Блинохвата. / Пенза. С.154-181.
4. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. 1983. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. № 3. С. 33-35.
5. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. 1972. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука. С. 237-238.
6. Michara M., Uchiyama M. 1980. Thiobarbituric acid value of fresh homogenate of rats as a parameter of lipid peroxidation in aging, CCl₄ intoxication and Vit E deficiency // Biochem. Med. Vol.23. P.302-311.
7. Ernster L, Nordenbrandt K. 1967. Microsomal lipid

Таблица 1. Изменение концентрации селена в тканях крыс при токсическом воздействии на этапах онтогенеза ($M \pm m$).

Возраст	Показатель	Se		Se
		семенников	печени	
	Ед.изм.	нг/г	нг/г	нг/мл
60 дней	K, n=8	81,0±8,50	912±77,0	185±16,3
	Cd, n=8	61,0*±3,00	488***±68,0	182±11,5
	Se+Cd, n=7	†90,0**±7,00	†819*±118	†287**±25,4
90 дней	K, n=6	82,0±3,00	562±42,0	399±24,5
	Cd, n=6	117***±6,00	635±65,0	375±30,7
	Se+Cd, n=6	147±36,0	698±44,0	369±23,3
24 месяца	K, n=6	93,0±4,00	751±12,0	666±11,8
	Cd, n=6	74,0**±4,00	814±40,0	373***±23,8
	Se+Cd, n=6	†95,0***±2,00	948±50,0	378±35,2

* - достоверность различий между группами, уровень значимости $p<0.05$

** - достоверность различий между группами, уровень значимости $p<0.01$

*** - достоверность различий между группами, уровень значимости $p<0.001$;

† - указана достоверность различий между группами «Cd» и «Se+Cd»

- peroxidation // Methods Enzymol. Vol.10. P.575-576.
8. Мальцев Г.Ю., Орлова Л.А. 1994. Оптимизация определения глутатионредуктазы эритроцитов человека на полуавтоматическом анализаторе // Вопр. мед. химии. № 2. С.59-61.
 9. Мальцев Г.Ю., Васильев А.В. 1994. Способ определения активности каталазы и супероксиддисмутазы эритроцитов человека на анализаторе открытого типа // Вопр. мед. химии. № 2. С.56-58.
 10. Мальцев Г.Ю., Васильев А.В. 1999. Антиоксидантный индекс в мониторинге лечебного питания // Вопросы питания. № 2. С.41-43.
 11. Manca D, Ricard AC, Trottier B, Chevalier G. 1991. Studies on lipid peroxidation in rat tissues following administration of low and moderate doses of cadmium chloride // Toxicology. Vol.67. P. 303-323.
 12. Hussain T, Shukla G, Chandra S. 1987. Effects of cadmium on superoxide dismutase and lipide peroxidation in liver and kidney of growing rats, *in vivo* and *in vitro* studies // Pharmacol. Toxicol. Vol.60. P.355-358.

ВОЗРАСТНО-ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ДИСБАЛАНСА У ДЕТЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

AGE-SEX RELATED DIFFERENCES OF MICROELEMENT DISBALANCE IN SAINT-PETERSBURG CHILDREN

**В.Г. Маймулов, И.Ш. Якубова, Т.С. Чернякина,
С.М. Ловцевич, Ю.Г. Кузмичев, А.С. Поляшова, А.В. Скальный**

**V.G. Maimulov, I.Sh. Yakubova, T.S. Chernyakina,
S.M. Lovtsevich, Yu.G. Kuzmichev, A.S. Polyashova, A.V. Skalny**

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова
Нижегородская государственная медицинская академия
АО «Центр биотической медицины», Москва

Резюме

В статье представлены результаты обследования волос на содержание 23 микроэлементов у детей, проживающих в г. Санкт-Петербурге в возрасте от 4 до 17 лет. Наибольшее значение в дисбалансе микроэлементов для питерских детей имеет дефицит эссенциальных микроэлементов. Колебания средних значений концентраций микроэлементов отражают с одной стороны изменчивость приоритетных экотоксикантов в атмосферном воздухе характерных для местопроживания детей, с другой стороны, статус питания детей, имеющий свои особенности в конкретной возрастной группе. У детей младшего возраста дефицит микроэлементов имел более выраженный характер, чем у подростков. Нарушенный баланс микроэлементов свидетельствует о наличии у детей дисфункции системы неспецифической резистентности и напряжении симпатоадреналовой системы.

Abstract

The article presents the results of hair analysis for the content of 23 microelements in children from 4 to 17 years old, living in Saint-Petersburg. The most important role in microelement disbalance in Saint-Petersburg children is played by essential microelement deficiency. The ranges in mean microelement concentrations reflect, on the one hand, changeability of primary exotoxins in the atmospheric air, characteristic for children residence, and on the other hand, nutritional status of children, which has its specific characteristics in each particular group. Young children showed more marked deficiency than adolescents. The disturbed disbalance of microelements suggests disorders in the system of non-specific resistance and strain in sympathoadrenal system in children.

Санкт-Петербург является крупным промышленным центром со своими специфическими эколого-

гигиеническими проблемами. Неблагоприятные условия среды проживания находят свое отражение в ухудшении здоровья детского населения, которое в силу своей моррофункциональной незрелости отличается повышенной чувствительностью к недостаточному или избыточному поступлению химических элементов. В связи с этим, изучение микроэлементного состава организма детей является информативным неинвазивным методом диагностики донозологических состояний, адекватно отражающим влияние комплекса факторов окружающей среды на здоровье [1,2].

Многоэлементный анализ волос на содержание 23 химических элементов (Al, As, Be, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, P, Pb, Se, Si, Sn, Ti, V, Zn) провели у 325 детей 4-17 лет г. Санкт-Петербурга в АНО «Центр биотической медицины» (директор – к.м.н. М.Г. Скальная) в г. Москве методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанный аргоновой плазмой (АЭС-ИСП). Все дети были разделены на три возрастные группы: 1 группа – дети дошкольного возраста (4-6 лет), 2 группа – дети младшего школьного возраста (7-10 лет), 3 группа – подростки (11-17 лет).

Таблица. Эффекты антагонизма и синергизма взаимоотношений минеральных элементов в волосах детей г. Санкт-Петербурга.

Минеральные элементы эссенциальные / токсичные	Доля детей (%)
Ca - Sn	71,4
Ca - Al	24,7
Ca - Pb	23,4
Ca - Ni	19,5
Fe - Pb	26,8
Fe - Ni	19,5
P - As	14,0
Mg - Be	3,4
Zn - Pb	50,9
Zn - Cd	50,9
Cu - Cd	42,4
Cu - Pb	24,2
Cu - Sn	80,3
Cr - V	17,9
Se - As	14,0
Se - Cd	37,7
Se - Pb	32,5

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2002. За норматив был принят интервал от 25 до 75 центиля для детей от 1 до 18 лет, который соответствует средним значениям концентрации данного химического элемента в популяции. Провели оценку содержания минеральных элементов (МЭ) в волосах детей, определив следующие интервалы: 1- пониженное (ниже 25 центиля), 2- нормальное (25-75 центиль), 3 – повышенное (выше 75 центиля) [3].

Изучаемые МЭ были условно разделены на 2 группы: эссенциальные и токсичные. В ходе анализа выявлена тенденция: в волосах детей при снижении концентрации нескольких эссенциальных МЭ одновременно увеличивается концентрация токсичных МЭ, что подтверждает известный факт их синергизма и антагонизма [4].

Полученные результаты свидетельствовали о микроэлементном дисбалансе как у детей дошкольного, так младшего и старшего школьного возраста.

Наибольшее значение в дисбалансе МЭ для питерских детей имеет дефицит эссенциальных элементов. Набор токсичных МЭ в волосах детей соответствовал приоритетным загрязнителям атмосферного воздуха.

Колебания средних значений концентраций МЭ, по всей вероятности, отражают с одной стороны, изменчивость приоритетных экотоксикантов в атмосферном воздухе, характерных для микротерриторий проживания детей, с другой – статус питания детей, имеющий особенности в конкретной возрастной группе.

Сравнительный анализ содержания в волосах детей дошкольного и младшего школьного возраста эссенциальных элементов выявил различия по цинку ($p = 0,0121$), магнию ($p = 0,0028$), калию ($p = 0,0485$), меди ($0,0264$) и кальцию ($p = 0,0001$). Одновременно отмечалось статистически значимое различие по нагруженности такими токсичными элементами, как алюминий ($p = 0,0405$) и никель ($p = 0,001$).

Провели сравнительный анализ содержания химических элементов в волосах мальчиков и девочек разных возрастных групп. Полученные результаты у детей дошкольного возраста выявили статистически значимые различия по марганцу ($p = 0,0052$), при этом среди мальчиков дефицит наблюдался у 42,9%, среди девочек - 26,5% имели дефицит, а 38,2% преддефицит данного элемента, и по никелю ($p = 0,01$), нормальное содержание которого отметили у 28,6% мальчиков и 52,9% девочек. Марганец является компонентом супероксиддесмутазы и вместе с цинком определяет активность данного фермента, играющего определенную роль в защите организма от вред-

ных воздействий перекисных радикалов. В данном случае антиоксидантная защита девочек показала более слабое звено, что проявлялось высокими затратами марганца. Среди младших школьников отметили различия по калию ($p = 0,0485$), который наблюдался у 30,8% девочек и свидетельствовал о более сильном напряжении у них симптоадреналовой системы, и цинку ($p = 0,0017$) с более выраженным дефицитом у мальчиков (36,2%) и преддефицитом у девочек (у 34,6%).

У подростков города Санкт-Петербурга наблюдалось статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение доли детей с нормальным содержанием в волосах таких эссенциальных элементов, как кальций, натрий, фосфор, магний, марганец и медь при одновременном уменьшении доли детей с повышенными концентрациями токсичных элементов: алюминия, бериллия, кадмия, никеля и свинца. Следует отметить, что повышенные концентрации титана не представляют угрозу для здоровья и связаны с широким использованием бижутерии и пирсингов из цветного титана. Однако в 3 раза увеличилась доля детей с пониженными концентрациями калия и натрия, что может свидетельствовать о напряжении симптоадреналовой системы, и осталась достаточно высокая доля детей, имеющих преддефицит и дефицит селена (63,6%), что может приводить к значительному снижению защитных сил организма.

Нормализация минерального обмена у подростков объясняется несколькими причинами: во-первых, это завершение процессов роста и развития, во-вторых, увеличение физической активности, способствующей лучшей усвоемости всех микронутриентов, а также более ускоренному обмену веществ. Кроме того, относительно лучшие показатели минерального обмена по отношению к дошкольникам и младшим школьникам были подтверждены результатами проведенной диспансеризации.

Анализ сопряженности эссенциальных и токсичных элементов в волосах детей Санкт-Петербурга выявил антагонизм взаимоотношений кальция и оло-

ва. У детей, имеющих дефицит кальция, отмечены высокие концентрации олова. Увеличение содержания данного элемента в волосах имеет сезонную зависимость и может быть связано с повышенным потреблением консервов в осенне-весенний период, но также нельзя исключить действие выхлопных газов автотранспорта [2,4]. На фоне дефицита кальция, олово, имеющее схожую структуру, быстро включается в процессы остеогенеза, вызывая различные деформации костной ткани, которые даже при длительном и интенсивном лечении исправить уже практически невозможно [4]. Увеличение концентраций других токсичных металлов: алюминия, свинца и никеля - на фоне дефицита кальция имело меньшее значение. Сопряженными оказались также высокие концентрации кадмия при дефиците селена (у 37,7% детей), цинка (у 50,9%) и меди (у 42,4%). Дефицит цинка и железа при одновременно высоких концентрациях свинца выявлен у 50,9% и 26,8% детей соответственно.

Полученные данные позволяют разрабатывать целенаправленные профилактические мероприятия, направленные на коррекцию микроэлементного дисбаланса у детей разного возраста и пола г. Санкт-Петербурга.

Литература

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
2. Агаджанян Н.А., Велданова М.В., Скальный А.В. Экологический портрет человека и роль микроэлементов. – М., 2001. – 236 с.
3. Скальный А.В. Референтные значения концентрации химических элементов в волосах, полученных методом ИСП-АЭС (АНО Центр Биотической медицины) // Микроэлементы в медицине, - 2003. - № 4. – Т. 1. – С. 55-56.
4. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение). – 2-е изд. – Москва: КМК, 2001. – 96 с.

АНЕМИЯ ПРИ АЛЮМИНИЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

ALUMINIUM TOXICITY ANAEMIA IN CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS ON THE PROGRAM HAEMODIALYSIS

**Ю.С. Милованов, Л.В.Козловская, М.А.Кондахчан.,
Л.И.Иванова., Г.К.Барашков, Л.Ю.Милованова**

**Yu.S. Milovanov, L.V.Kozlovskaya, M.A.Kondahchan,
L.I.Ivanova, G.K.Barashkov, L.Yu.Milovanova**

Московская Медицинская Академия им. И.М. Сеченова, ул. Россолимо, 11(5), 119021, Москва, Россия
I.M.Sechenov's Moscow Medical Academy, ul. Rossolimo 11(5), 119021, Moscow, Russia

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, алюминий, трансферрин
KEY WORDS: chronic renal failure, haemodialysis, aluminium, transferrin

РЕЗЮМЕ

Для алюминиевой интоксикации у больных хронической почечной недостаточностью (ХПН) на программном гемодиализе характерна микроцитарная анемия. Al и Fe конкурируют за транспорт трансферрином. При 45%-ом насыщении трансферрина железом связывание алюминия уменьшается из-за уменьшения свободных связывающих участков в молекуле трансферрина. Поэтому на программном ГД хронической алюминиевой интоксикации подвержены в первую очередь больные ХПН с железодефицитом. Достигнуть адекватной коррекции анемии у таких больных невозможно без устранения алюминиевой интоксикации и сопутствующего ей относительного дефицита железа.

ABSTRACT

For an aluminum intoxication at patients chronic renal failure (CRF) program haemodialysis (HD) the microcytic anemia is characteristic. Al and Fe compete for transport with transferrin. At 45% saturation of transferrin with iron linkage of aluminium decreases because of reduction of free connecting sites in a molecule transferrin. Therefore patients with CRF on program HD with deficiency of iron are the first subjects of chronic aluminum intoxication. To correct anemia in such patients adequately we must eliminate aluminum intoxication and accompanying relative iron deficiency.

Введение

Алюминиевая интоксикация является одним из осложнений программного гемодиализа (ГД), особенно частым в первые десятилетия проведения этого вида почечной заместительной терапии, пока не была установлена связь между ее развитием и повышением содержания алюминия (Al) в диализирующем растворе. Клинически алюминиевая интоксикация проявляется острой деменцией, тяжелой осеомаляцией и микроцитарной анемией [1].

Основной причиной, вызывающей хроническую алюминиевую интоксикацию у больных хронической почечной недостаточностью (ХПН) на программном гемодиализе (ГД), является свободное перемещение Al из диализирующего раствора в кровь, где он связывается с белками и транспортируется в клетки всех органов и тканей, включая мозговую ткань [1, 2].

Условием для реализации этого механизма должно быть повышение концентрации Al в диализате > 5 мкг/л (содержание Al в диализате $? .5$ мкг/л в настоящее время рекомендуют считать безопасным пределом) [1, 3].

Исследования, проведенные в десятках центров ГД в 1995- 2002 гг., свидетельствуют о превышении допустимых норм контаминации диализата Al практически во всех странах [2].

Защитные механизмы, направленные против аккумуляции Al (почечная экскреция и гастроинтести-

нальный барьер) у больных ХПН либо отсутствуют, либо сильно истощены в результате использования фармакологических доз алюминиевых солей для энтерального связывания фосфатов [1, 4].

К факторам риска хронической алюминиевой интоксикации у больных ХПН на ГД терапии относят ряд погрешностей в диете (потребление цитрат-содержащих фруктовых соков), некоторые виды медикаментозной терапии (лечение кортикоидами) и сопутствующую патологию (сахарный диабет) [1, 4].

В настоящее время установлено, что Al, вмешавшись в синтез гема и влияя на метаболизм Fe, усугубляет свойственную больным ХПН анемию, делая ее резистентной к эритропоэтину [1, 5, 6].

В задачи настоящего исследования входило изучить частоту и характер анемии у больных ХПН на программном ГД на фоне повышенных значений Al в сыворотке в сравнении с диализными больными, у которых сывороточная концентрация Al не превышала предельно допустимых значений.

Материал и методы

Работа основана на анализе особенностей течения и исходов лечения анемии у 45 больных ХПН, которые находились на программным ГД в клинике nefрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева за период с 1998 по 2003 год.

У всех 45 больных ХПН, вошедших в исследование, при поступлении на лечение программным ГД регистрировалась анемия: гемоглобин (Hb) $< 10.0 \text{ г/дл}$.

Всем больным после начала лечения ГД проводилась коррекция анемии рекомбинантным эритропоэтином (рекомоном) в дозе 60 МЕ/кг массы тела в не-

делю подкожно и железом (венофером) 100-200 мг внутривенно.

Среди 45 обследованных больных ХПН с анемией выделены 2 группы. В I группу включены 10 больных, поступивших на лечение ГД с умеренно выраженным дефицитом Fe (табл. 1). II группа больных была контрольной, ее составили 35 человек, у которых при поступлении и в процессе дальнейшего лечения дефицит Fe не отмечался.

У всех больных, наряду с традиционными клиническими и биохимическими исследованиями, проводилось определение сывороточных уровней железа, трансферрина и насыщения трансферрина железом.

Содержание Al и Fe в сыворотке оценивалось с помощью метода атомно-эмиссионной спектроскопии на приборе Оптима 3000 фирмы Перкин-Элмер.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на ЭВМ с использованием программы SPSS 10 для Windows.

Результаты и обсуждение

Как видно из таблицы 1, при поступлении на лечение ГД обе группы больных были сопоставимы по уровню Hb. У больных (I группа) с дефицитом Fe на момент начала диализного лечения среднее содержание Al в сыворотке уже было выше, чем у больных (II группа) без дефицита Fe, однако не превышало предельно допустимых концентраций. Во время лечения ГД у большинства больных I группы, несмотря на внутривенное введение 200 мг/неделю венофера сохранялось низкое насыщение трансферрина Fe. При этом у этих же больных отмечалось отчетливое нарастание концентрации Al в сыворотке. Выявлена обратная корреляционная зависимость ($r = -0.560$; $p < 0.05$) между повышенным содержа-

Таблица 1. Формы анемии у больных ХПН на программном ГД в зависимости от сывороточного уровня алюминия.

Группы больных	Hb (г/дл)		КНТ (%)		Al в сыворотке (мкг/л)	
	При поступлении	Через 6 мес. от начала ГД	При поступлении	Через 6 мес. от начала ГД	При поступлении	Через 6 мес. от начала ГД
I группа (n=10)	9.8±2.5	10.1±2.1	20.1±2.3	22.2±3.4	3.1±1.4	5.7±2.1
II группа (n=35)	9.6±1.6	11.9±1.9	28.0±2.1	35.3±2.8	2.0±0.4	2.1±0.9*

Условные обозначения: ХПН – хроническая почечная недостаточность, ГД – гемодиализ, Hb – гемоглобин, КНТ – коэффициент насыщения трансферрина железом.

* – достоверность различий ($p < 0.05$) между показателями I и II групп

нием Al в сыворотке и низким уровнем насыщения трансферрина Fe. Кроме того, установлено, что степень насыщения трансферрина Fe влияет на связывание Al трансферрином. При этом, чем выше было насыщение трансферрина Fe, тем более низким отмечалось содержание Al в сыворотке ($r = -0.459$; $p < 0.05$). Полученные результаты согласуются с данными Jorge [3] и Eschbach [5].

У больных II группы насыщение трансферрина Fe сохранялось в пределах верхней границы нормы, а содержание Al в сыворотке оставалось на нормальном уровне.

У всех 10 больных I группы выявлялась микроцитарная анемия, которая у 8 из них была гипохромной.

Клинически микроцитарная гипохромная анемия у всех больных проявлялась резистентностью к эритропоэтину: не удавалось достигнуть целевых значений Hb (> 11 г/дл), несмотря на использование высоких доз рекормона (300 МЕ/кг/неделю).

У всех 10 больных I группы для удаления избытка Al из организма использовали десферал. Препарат вводили внутривенно капельно из расчета 5 мг/кг в виде 10% раствора после каждого ГД повторными курсами: в течение 3 мес. с 4-недельным перерывом. Комплекс десферал-Al хорошо проникает для синтетических диализных мембран и удалялся при диализе.

Из 10 больных I группы у 6 терапия десфералом осложнялась нарастанием дефицита Fe (насыщение трансферрина Fe $< 20\%$). Для коррекции дефицита Fe пациентам, получающим терапию десфералом, дополнительно вводили внутривенно венофер из расчета 100 мг/2раза/неделю.

У всех 10 больных после нормализации сывороточного уровня Al и коррекции дефицита Fe отмечалась повышение чувствительности к рекормону, что позволило достичь целевого уровня Hb у всех и сохранять его в пределах этих значений во время последующего лечения.

Таким образом, для хронической алюминиевой интоксикации характерна микроцитарная анемия. Алюминиевая интоксикация усиливает относительный дефицит Fe (насыщение трансферрина Fe $< 20\%$), поскольку Al конкурирует с Fe за транспорт трансферрином. С другой стороны, при насыщении трансферрина Fe $> 45\%$ связывание Al уменьшается, возможно, за счет уменьшения свободных связывающих участков в молекуле трансферрина. Поэтому хронической алюминиевой интоксикации подвержены в первую очередь больные ХПН с железодефицитом при длительном лечении ГД.

Десферал, применяемый в клинической практике для лечения хронической алюминиевой интоксикации у больных ХПН на программном ГД, активно связывает не только Al, но и Fe. Больным ХПН на программном ГД, получающим десферал, необходимо вводить достаточное количество Fe для профилактики относительного дефицита Fe [6].

Литература

1. Рябов С.И., (Ред.) 1997. Лечение хронической почечной недостаточности. Санкт-Петербург, 445 с.
2. Vanholder R., Cornelis R., Dhondt A., Lameire N. 2002. The role of trace elements in uraemic toxicity. *Nephrol. Dial. Transplant.*, v. 17, 2-8.
3. Jorge B., Cannata-A., Jose L., Fernandez-M. 2002. The clinical impact of aluminium overload in renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.*, v.17, 9-12.
4. Аксенова М.Е. 2000. Тяжелые металлы: механизмы нефротоксичности. *Нефрология и диализ*. 2(1), 39-43.
5. Eschbach J. W., Varma A., Stivelman J. C. 2002. Is it time for a paradigm shift? Is erythropoietin deficiency still the main cause of renal anaemia? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2-7.
6. European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. 2000. Appendix I: *Nephrol. Dial. Transplant.*, v.15, 57-63.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИСБАЛАНСА МИКРОЭЛЕМЕНТОВ

CLINICAL VALUE OF DISBALANCE OF MICROELEMENTS

**Н.А. Мухин, Л.В. Козловская, Г.К. Барашков, Л.И. Зайцева,
В.В. Фомин**

**N.A. Mukhin, L.V. Kozlovskaya, G.K. Barashkov, L.I. Zaitseva,
V.V. Fomin**

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, ул. Россолимо, 11, стр.5, Москва, 119021, Россия.
E-mail: barachbig@mtu-net.ru
Sechenov's moscow medical academy, ul. Rossolimo, 11, bld.5, 119021 Moscow, Russia

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микроэлементы, дисбаланс, взаимодействие МЭ, профессиональные и внутренние болезни

KEY WORDS: microelements, imbalance, interaction of ME, occupational & internal disease

Резюме

Проводимые в клиниках ММА им. И.М. Сеченова многоэлементные анализы крови показали важность этих данных для диагностики, мониторинга и прогноза разных профессиональных и внутренних заболеваний. Выявлены диапазоны колебаний содержания в цельной крови 35 важнейших биоэлементов и определено, какие из них являются элементами плазмы и кровяных клеток. Выявлена зависимость распределения элементов только от радиуса ионов. На примере изменений многоэлементного состава крови при разных патологических состояниях, таких как болезнь Вильсона-Коновалова, хроническая почечная недостаточность, гемохроматоз, литиевая и свинцовая нефропатия и артериальная гипертензия, саркоидоз, рак простаты и др. показано, что диагностическое значение имеют не абсолютные данные по одному элементу, а относительные данные по соотношению элементов. На основании собственных и литературных данных составлена схема взаимодействия нескольких эссенциальных элементов в метаболизме.

Abstract

Multielement analyses of blood performed in clinics of Sechenov's MMA have shown importance of these data for diagnostics, monitoring and the forecast of different professional and internal diseases. Ranges of fluctuations of the maintenance in whole blood of 26 major bio-elements are revealed and determined in plasma and blood cells. Dependence of distribution of

elements in the blood only from radius of ions is revealed. By the example of changes of multielement structure of blood at different pathological conditions, such as Wilson's - Konovalov's disease, chronic renal failure, haemochromatosis, lithium and lead nephropathy and arterial hypertension, sarcoidosis, cancer of prostate, etc. It is shown that diagnostic value of the absolute data on one element is limited, and the relative data on a parity of elements must be used. On the basis of our and literature data the circuit of interaction several essential elements in a metabolism is proposed.

Со времени оформления бионеорганики в научную дисциплину, то есть с 1950 г., количество работ в медицине, использующих данные по содержанию металлов в организме человека и об их роли в метаболизме, постоянно увеличивалось и сейчас достигло нескольких сотен в год. Почти десятилетие эти данные использовались и используются в клиниках ММА им. И.М.Сеченова, в первую очередь, для диагностики профессиональных и внутренних болезней. Сейчас многоэлементный анализ крови и других биологических жидкостей все больше применяется также для мониторинга и прогноза хода заболевания и его лечения. Среди них – болезнь Вильсона-Коновалова, саркоидоз, гемохроматоз, хроническая почечная недостаточность, рак простаты, литиевая и свинцовая нефропатия, артериальная гипертензия и ряд других.

Поскольку без знания диапазона изменений содержания элементов в соответствующем регионе их определение в крови в значительной степени невозможно.

вательно, для центральной части России такой диапазон был установлен (Барашков и др., 2003а). Кроме того, для принятия решения о выборе средств для исправления нарушений металл-лигандного гомеостаза (МЛГ) и мониторинга лечения необходимо знать, в какой фракции крови находится элемент, требующий коррекции. В специальном исследовании это также было установлено с расчетом K_p – коэффициента распределения 35 элементов между плазмой и цельной кровью (Барашков и др., 2003б) (рис.1).

Выяснилось, что в клетках накапливаются 6 элементов, в частности, Fe, Zn, Mn и K. Элементами плазмы оказались 9, в том числе Ca, Cu, Na и Se. Выявлены закономерности их распределения между плазмой и клетками, которым подчиняются все определяемые элементы. Значимым фактором, определяющим K_p , оказался радиус иона элемента. При этом накопление d- и p-металлов в плазме показало прямую зависимость от увеличения ионного радиуса, тогда как s-металлы (щелочные) и полуметаллы показали обратную зависимость – с увеличением ионного радиуса увеличивалось их содержание в клетках крови.

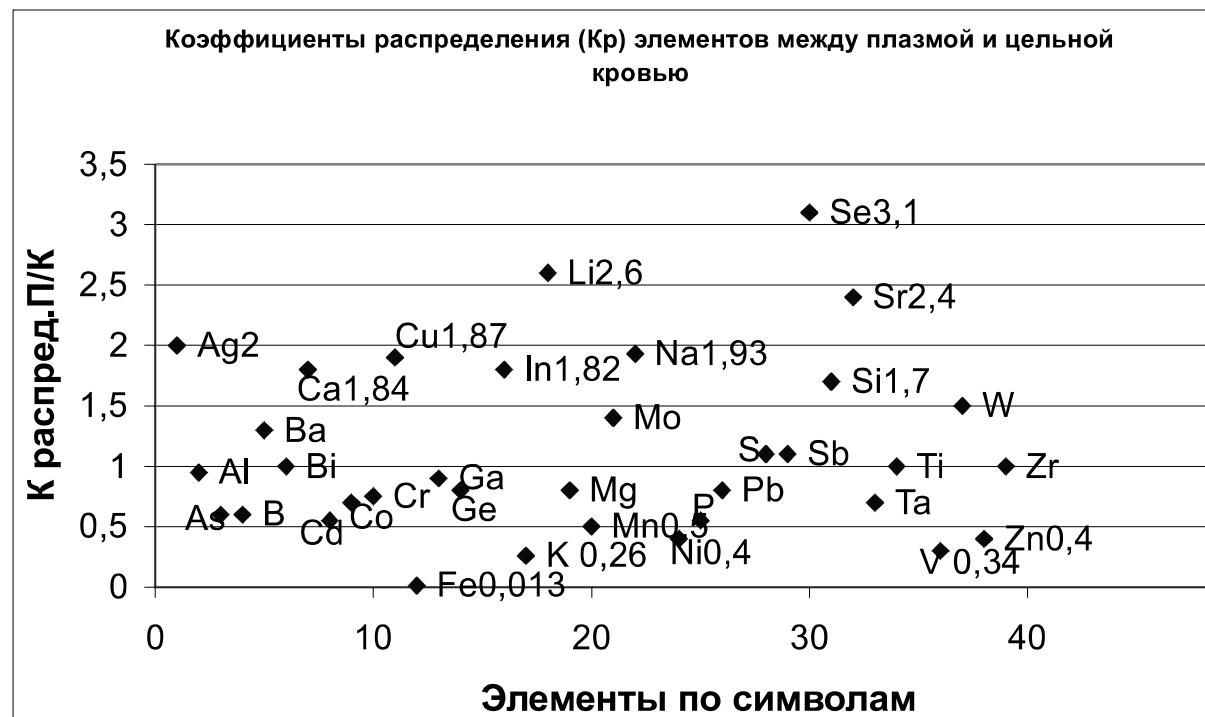
Выявленные закономерности помогают в выборе лекарственных средств для коррекции нарушений металл-лигандного гомеостаза: удаления избыточного количества или, наоборот, восполнения недостатка сопровождающих патологические состояния эссенциальных металлов. Три примера иллюстрируют наши подходы к лечению конкретных заболе-

ваний, связанных с обменом Cu, Pb и Se, хотя их можно было бы привести на порядок больше. В частности, ряд болезней сопровождается нарушением обмена Al, Be, Fe, K, Li, Co, W, Zn.

Болезнь Вильсона-Коновалова («гепатоцеребральная дистрофия» ГЦД) характеризуется генетическим дефектом синтеза медьсодержащего белка церулоплазмина (ЦП). Биохимическими признаками при этом заболевании являются снижение концентрации ЦП в плазме до нижней границы нормы в сочетании со связыванием меди альбумином и усиление экскреции меди с мочой. Определение меди в цельной крови при этой болезни малоинформативно. Главным диагностическим тестом является высокое содержание меди в биоптатах ткани печени, а также изменение соотношения микроэлементов при анализе отдельных фракций крови. Без лечения избыточная медь плазмы оказывает сильный токсический эффект, повреждая базальную мембрану почечных канальцев и канальцевый эпителий, и заканчивается в конце концов склерозированием почечной ткани с постепенной потерей функции почек. Болезнь без лечения приводит к цирротическим изменениям печени, вторичному поражению головного мозга и к смерти больного. Лечение заключается в приеме мягкого комплексона «купренила» и солей Zn, как антагониста Cu^{2+} .

Однако при длительном лечении d-пеницилламином («купренилом») при медьюэлиминирующей терапии могут возникнуть побочные эффекты, связанные

Рис.1 Распределение химических элементов в цельной крови и плазме.



ные с хелатобразующими свойствами препарата. В результате он может связывать, кроме избытка меди, также эссенциальные элементы со сходным зарядом и ионным радиусом, например, цинк, железо, марганец и кальций. Побочные эффекты могут быть вызваны снижением синтеза гема, активности дыхательной цепи, синтеза НК и α -глобулинов крови. У больных ГЦД при медьюминизирующей терапии может возникать поражение почек в виде нефротического синдрома, синдрома Гудспасчера и интерстициального нефрита (Рахимова и др., 2004). Поэтому лечение ГЦД должно сопровождаться периодическим мониторингом соотношения микроэлементов в крови, наряду с оценкой экскреции МЭ с мочой. На рис.2 показана элементограмма крови у больного ГЦД, принимающего «купренил». Видно, что в крови содержится больше нормы ($n = 1$), кроме Си, еще несколько МЭ.

Свинцовые интоксикации при современном развитии автомобилизации и авиации выступают причиной многообразных патологических состояний. Механизм действия ионов свинца заключается в способности образовывать комплексы с большими константами устойчивости. В качестве лигандов используются дисульфидные, сульфидрильные и фосфатные группы, карбоксильные и имидазольные группы, производные амино- и органических кислот. Pb нарушает синтез белков и гема, связывает рецепторы мембран клеток, приводя к нарушению функции мембран. Все это приводит к различным патологическим состояниям. В табл. 1 собраны клинические варианты хронической свинцовой интоксикации.

Выявлены факторы, предрасполагающие к хронической свинцовой интоксикации. Это – гипофосфатемия, железодефицитные состояния, избыток витамина Д и инсоляция. При лечении необходимо

контролировать не только удаление свинца с помощью препаратов с хелатными свойствами (комплексонов), но и наличие элементов с антагонистическими или синергистскими свойствами.

Для коррекции избытка Pb используются сульфатные минеральные воды, альгинаты, пектин, желчегонные средства, поливитамины, пищевые кислоты, серосодержащие аминокислоты, препараты Ca, Mg, P, Zn, Fe, Se, восстановленный глутатион и комплексы – Д-пеницилламин, ЭДТА, унитиол, производные 2,3-димеркарбоксилат (Скальный, Рудаков, 2004).

О причине побочных эффектов влияния статинов на обмен селена указали Moosmann и Behl (2004). Около 25 млн. человек в мире пользуются этими препаратами против накопления холестерина в крови. Статины ингибируют активность одного из ферментов мевалонатного пути синтеза холестерина, что приводит к лечебному результату. Однако при этом иногда проявляются побочные эффекты в виде миопатии и идиопатической полинейропатии. Авторы показали, что при действии статинов снижается уровень метаболита (восстановленного изопентенилпирофосфата), который является не только ключевым при синтезе холестерина, но и субстратом для синтеза селенопротеинов. Поскольку их синтез тоже ингибируется, нарушаются гомеостаз тироксина, регенерация миоцитов, антиоксидантная и антивирусная защита организма человека. Эта работа инициировала создание схемы взаимодействия основных эссенциальных металлов в метаболизме человека (рис.3).

В представленной схеме не отражены все известные взаимодействия МЭ, так как это сильно затруднило бы рассмотрение основных межэлементных взаимосвязей. Главное в этой схеме – основопола-

Рис. 2. Элементограмма крови при болезни Вильсона-Коновалова.

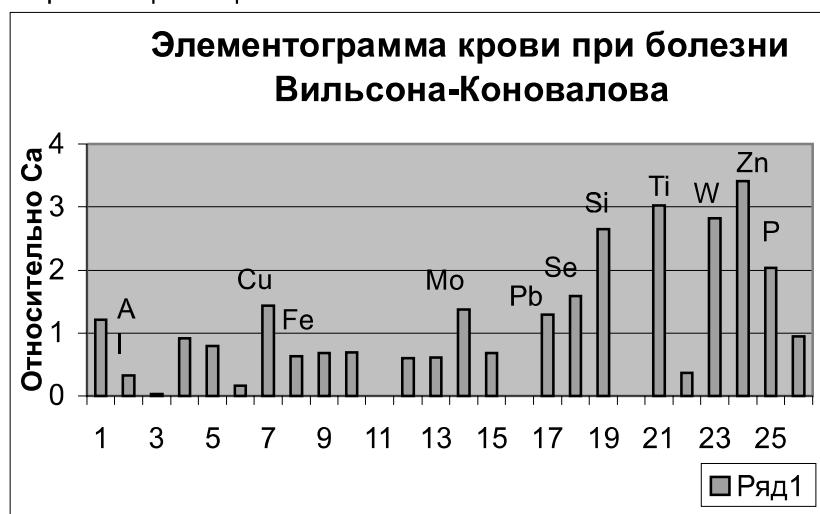


Таблица 1. Клинические варианты хронической свинцовой интоксикации.

Непродолжительная интоксикация относительно большими дозами	Длительная интоксикация малыми дозами
*Чаще у детей	*Чаще у взрослых
*Синдром Фанкони (аминоацидурия, глюкозурия, гиперфосфатурия)	*Минимальный мочевой синдром (канальцевая протеинурия)
*Гиперурикемия	*Выраженная гиперурикемия
*АД может оставаться нормальным	*Артериальная гипертония (как правило)
*Полностью обратима	*Прогрессирующая почечная недостаточность (особенно при присоединении уротного поражения почек)

гающая роль Ca и Zn. Первый из них является внутриструктурочным вторичным (главным неорганическим) «мессенджером», играя определяющую роль не только в структурных, нейромышечных, ферментативных и сигнальных процессах, но и в регуляции усвоения всех МЭ. Второй является главным неорганическим «гормоном», координируя большинство важнейших ферментов, в частности, определяющих синтез НК и гема.

Остальные элементы в нашей схеме – это элементы, которые нередко обозначают как дефицитные, в частности, это йод, железо и селен. Роль этих жизненно важных элементов в метаболизме человека известна, из-за чего в медицинской литературе можно найти много рекомендаций по борьбе с их дефицитом. К сожалению, в основном эти рекомендации относятся лишь к одному из них, а не ко всем вместе. На самом деле борьба с дефицитом, например, йода, бессмысленна, если имеется дефицит селена. То же можно сказать о дефициите железа, с которым невозможно справиться при дефициите йода, фтора, селена или при нарушении кальциевого обмена.

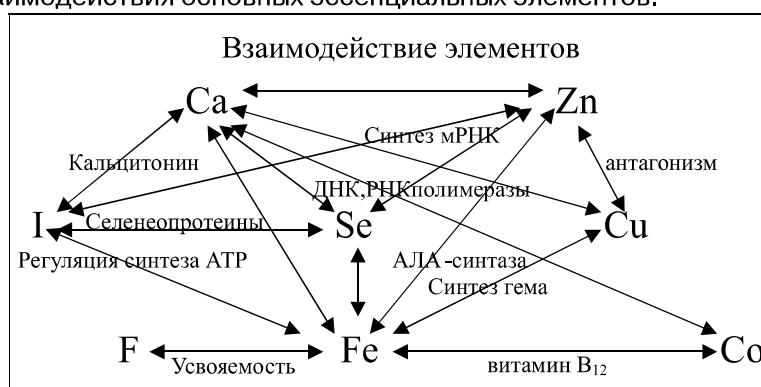
Таким образом, многоэлементный анализ биологических жидкостей, в частности, крови, позволяет

«открыть» диагноз и избежать большого числа дополнительных исследований. Он расшифровывает природу побочных эффектов лекарственных препаратов и, в перспективе, позволяет оценить прогноз лечения и риск осложнений.

Литература

- Барашков Г.К., И.М.Балкаров, Л.И.Зайцева, М.А.Кондахчан, Е.А.Константинова, В.В.Деньгин. 2003а. Диапазон содержания тяжелых металлов (ТМ) в цельной крови взрослых россиян центра страны. Микроэлементы в медицине, 4(3):1-5.
- Барашков Г.К., Л.И.Зайцева, М.А.Кондахчан, Е.А.Константинова. 2003б. Распределение химических элементов в цельной крови и плазме. Биомедицинская химия, 49(3): 297-302.
- Рахимова О., Т.Краснова, Т.Розина, Т.Лопаткина, Т.Игнатова, П.Крель, Л.Успенская. 2004. Поражения почек при болезни Вильсона-Коновалова, обусловленные заболеванием и медьюэлиминирующей терапией. Врач, № 10, 29-32.
- Скальный А.В., И.А.Рудаков. 2004. Биоэлементы в медицине. М., «Оникс 21 век», «Мир», 272с.
- Moosmann B., Behl C. 2004. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. Lancet, 363 (March), 892-894.

Рис.3. Схема взаимодействия основных эссенциальных элементов.



МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ВОДЫ В ЗОНЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ КАТАСТРОФЫ ВО ЛЬВОВСКОЙ ОБЛАСТИ (УКРАИНА)

MICROELEMENTAL COMPOSITION OF THE WATER IN THE ECOLOGICAL CATASTROPHE'S ZONE IN LVIV REGION (UKRAINE)

**Н.И. Смоляр, Э. В. Безвушко, Т.П. Поморцева,
Н.М. Скалецкая**

**N.I. Smolyar, E.V. Bezzvushko, T.P. Pomorcowa,
N. M. Skaletska**

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого
Lviv Danylo Halytsky National Medical University

Summary

In 1995 – 1996 in Lviv region of Ukraine discovers the ecological pathology in children – fluorine hypoplasia of dental enamel. The authors present results of research of the fluorine quantity and heavy metals in water of the reservoirs, which give the water in Sosnivka, Chernovonograd, Hirnyk during 1995 – 2002. Issue from given indexes we can affirm that the teeth's pathology is combined influence of the fluorine and heavy metals on children organism. This was a reason of ecological disease in Lviv region's children.

Экологическая патология – следствие так называемого научно-технического прогресса и возникает она в связи с резкими антропогенными изменениями окружающей среды. Конечный результат – формирование в ряде случаев химического заболевания [2, 3, 4, 8]. Проблемы экологии человека в большинстве регионов Украины на сегодняшний день выходят на передний план. К таким зонам принадлежит и шахтерский регион Западной Украины с эпицентром в г. Соснivка (Львовской области), где сформировалась экологическая патология – фтористая гипоплазия эмали зубов. Львовщина столкнулась с этим заболеванием еще в 1995 – 1996 годах, в течение которых у детей проживающих в г. Соснivка, г. Червоноград, с. Гирnyк обнаружена массовая патология эмали зубов [4, 5, 6, 7]. Результаты клинического обследования зубов 1854 детей г. Соснivка за 7 лет (период с 1995 – 2002 гг.), в возрасте от 7 до 16 лет показали, что заболеваемость составляет от 33,9 ± 2,8% до 77,8 ± 4,3% ($p < 0,001$) [1].

Материалы и методы исследований

Изучали также материалы отчетов санэпидстанции г. Червонограда за 7 лет (1995 – 2002 гг.), направленные во Львовскую областную санэпидстанцию. Анализировали данные, полученные геологоразведочной экспедицией ДГП „Западукргеология”. Содержание фтора и тяжелых металлов выявляли в воде водозаборов (Соснivский, Борятынский, Бендюгский, Правдынский, Межиричанский) и в системе разводящей сети г. Соснivка, г. Червоноград, с. Гирnyк. Использовали метод фотометрического выявления фторидов в соответствии с требованиями ГОСТ 4386-89 “Вода питьевая. Методы определения массовой концентрации фторидов” с помощью фотоэлектроколориметра КФК-89 (при длине волны 600 ± 10 нм). Содержание тяжелых металлов в воде определяли методами: атомно-абсорбционной спектрофотометрии на аппарате „С-115-М-1” (Сумы, Украина) в химической лаборатории областной санэпидстанции г. Львова; атомно-эмиссионного анализа на спектрометрах ДС-8, ИСП-21 (Ленинград, Россия), рентгенофлюоресцентного анализа на аппарате „Спектрон” (Ленинград, Россия) в лабораториях ДГП „Западукргеология”.

Результаты и обсуждение

Вода водозаборов, которые снабжают некоторые населенные пункты Львовской области (г. Соснivка, г. Червоноград, с. Гирnyк), содержала количество фтора, которое превышало $1,5 \text{ мг}/\text{дм}^3$ – предельно допустимую концентрацию (ПДК) в воде [8, 9]. Наибольшее количество фтора было зафиксировано в

Таблица. Количество фтора в воде водозаборов в 1995 – 2002 годах, (мг/дм³) (даные отчетов санэпидстанции г. Червонограда).

Год	Водозаборы				
	Соснивский	Борятынский	Бендюгський	Правдинський	Межиричанский
	max – min	max – min	max – min	max – min	max – min
1995	2,1 – 0,4	2,1 – 1,04	1,64	1,55 – 1,1	1,32 – 0,8
1996	3,65 – 1,23	2,05 – 1,08	1,08 – 0,78	1,3 – 0,98	2,4 – 0,42
1997	1,87 – 0,76	1,28 – 0,65	1,28 – 0,42	1,08 – 0,65	2,0 – 1,28
1998	4,6 – 0,94	1,36 – 1,15	0,98 – 0,56	1,08 – 0,94	1,97 – 1,6
1999	1,7 – 0,98	1,5 – 1,3	1,08 – 0,98	1,08	1,87 – 1,5
2000	1,8 – 1,08	1,7 – 1,3	0,98 – 0,86	1,2 – 1,08	1,98 – 1,6
2001	1,7 – 0,79	1,5 – 0,98	0,98 – 0,84	1,08 – 0,98	1,78 – 1,3
2002	2,4 – 0,8	1,48 – 1,15	1,05 – 0,8	1,38 – 1,05	2,1 – 1,68

Соснивском водозаборе – 3,65 мг/дм³. В отдельные годы (1998) его содержание поднималось до 4,6 мг/дм³. В других водозаборах показатели содержания данного микроэлемента были ниже (табл.). Система водоснабжения указанных выше населённых пунктов окольцована, поэтому вода в разводящей сети смешанная. Следовательно, отсутствуют потребители воды с содержанием фтора, не превышающим предельно допустимую концентрацию.

В воде региона зафиксировано не только повышенное содержание фтора, но и солей тяжелых металлов. Свинца – в среднем 0,032–0,042 мг/дм³ (ПДК – 0,01 мг/дм³). Количество ртути колеблется в пределах 0,000125–0,0008 мг/дм³ (ПДК – 0,0005 мг/дм³), кадмия от 0,003 до 0,007 мг/дм³ (ПДК – 0,001 мг/дм³). В воде всех водозаборов обнаружили также увеличенное содержание: марганца – от 0,1 до 0,644 мг/дм³ (ПДК – 0,1 мг/дм³), бария – от 0,129 до 1,683 мг/дм³ (ПДК – 0,1 мг/дм³).

Исходя из данных показателей можно утверждать, что патология зубов у детей – комбинированное воздействие фтора и тяжелых металлов на организм. Что и привело к развитию экологического заболевания у детей Львовской области Украины.

Библиографический список

- Безвушко Е.В. Динаміка розповсюдженості флюорозу зубів, обумовленого високим вмістом фтору та солей важких металів // Вісник стоматології. – 2003. – №1. – С. 61 – 63.

2. Зербіно Д.Д. Екологічна патологія людини // Вісник НАН України. – 1999. – № 7 – С. 13 – 17.
3. Зербіно Д.Д. Экологическая патология и экологические болезни: новые проблемы медицины (на примере коронарной болезни сердца) // Медицина залізничного транспорту України. – 2002. – № 1 – С. 33 – 37.
4. Нейко Є.М., Рудъко Г.І., Смоляр Н.І. Медико-геокологічний аналіз стану довкілля як інструмент оцінки та контролю здоров'я населення. – Івано-Франківськ-Львів: Екор, 2001. – 350 с.
5. Рудъко Г.І., Скатинський В.В., Федосєєв В.П. та ін. Екологічний стан геологічного середовища як фактор масового захворювання дітей флюорозом у Червоноградському гірничу-промисловому районі // Мінеральні ресурси України. – 1997. – № 4. – С. 34 – 42.
6. Рудъко Г.І., Скатинський В.В., Федосєєв В.П. та ін. Екологічний стан геологічного середовища як фактор масового захворювання дітей флюорозом у Червоноградському гірничу-промисловому районі // Мінеральні ресурси України. – 1998. – № 2. – С. 17 – 23.
7. Смоляр Н.І., Зербіно Д.Д., Безвушко Е.В., Скалецька Н.М. Стан здоров'я дітей в зоні екологічної катастрофи (м. Соснівка Львівської області) // Довкілля та здоров'я. – 2004 – №3 (30). – С. 18 – 23.
8. Трахтенберг И.М. Тяжелые металлы как химические загрязнители производственной и окружающей среды // Довкілля та здоров'я. – 1997. – № 2. – С. 48 – 51.
9. Фтор и фториды. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. 36. ВОЗ: Женева. – 1989. – 114 с.

ПРОБЛЕМА АГРОХИМИЧЕСКОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННОЙ ПРОДУКЦИИ

В.Г. Сычев

ГНУ Всероссийский научно-исследовательский институт агрохимии им. Д.Н. Прянишникова Россельхозакадемии (ВНИИА), Москва; E-mail: CINAO.OIT@g23.relcom.ru

В современном мировом сельском хозяйстве курс на адаптивную интенсификацию, технологизацию и научность производства является безальтернативным. При этом постоянно возрастает значение агрохимии как науки о регулировании круговорота веществ в земледелии, рациональном экологически безопасном использовании удобрений с целью увеличения урожайности культур, улучшения качества продукции, в том числе по элементному составу, и повышения плодородия почвы.

Однако проводимые в нашей стране аграрные преобразования, сведенные в основном к структурным изменениям и нерегулируемой либерализации рынка, повлекли за собой развал материально-технической базы АПК и системных технологий, поставили под угрозу существование основного невозобновляемого средства производства в сельском хозяйстве – земли, без чего функционирование этой отрасли вообще невозможно.

За последние 12 лет общая площадь сельскохозяйственных угодий сократилась на 24 млн. га, пашни – на 22 млн. га, посевная площадь – на 33,2 млн. га. При сокращении в среднем по России производства сельскохозяйственной продукции в два раза имеются регионы, где указанное сокращение достигает 3–4 и более раз. Падает плодородие почвы, ежегодный вынос питательных веществ из почв пашни вследствие сельскохозяйственной деятельности

в 5 раз превышает возврат их с вносимым объемом минеральных и органических удобрений.

По данным агрохимического обследования почв Российской Федерации, 36,4 млн. га (31%) имеет повышенную кислотность, 54,5 млн. га (46%) – низкое содержание гумуса, 23,4 млн. га (20,9%) – низкое содержание подвижного фосфора и 11,2 млн. га (10,1%) – низкое содержание подвижного калия.

Обеднены подвижным фосфором пахотные почвы Республики Дагестан (48,0%), Хабаровского края (51,3%), Челябинской (59,1%), Амурской (64,1%), Читинской (66,1%) и других областей. Бедны подвижным калием пахотные почвы субъектов Северо-Западного (30,8%), Дальневосточного (25,0%) и Центрального (19,8%) округов.

В таблице 2 приведены данные агрохимического обследования почв на содержание микроэлементов.

Результаты агрохимического обследования показывают, что за исключением подвижного бора, пахотные почвы России особенно обеднены по содержанию подвижных форм цинка, кобальта и меди. Низкое содержание подвижного молибдена отмечено на пахотных почвах Северо-Западного, Южного, Приволжского и Сибирского федеральных округов.

Анализ показывает, что большая часть урожая в современном земледелии страны формируется за счет мобилизации почвенного плодородия без ком-

Таблица 1. Содержание подвижного фосфора и калия в пахотных почвах Российской Федерации по состоянию на 01.01. 2002 г.

Показатели	Площади пахотных земель с различным содержанием подвижного фосфора и калия, млн. га/% от обследованной площади		
	низкое	среднее	высокое
Подвижный фосфор	23,4 (20,9%)	39,1 (35,0%)	49,3 (44,1%)
Подвижный калий	11,2 (10,1%)	24,6 (22,0%)	80,0 (67,9%)

пенсации выносимых с урожаем элементов питания, что приводит к отрицательному балансу питательных веществ и потерям гумуса. Нынешние относительно высокие урожаи зерновых при благоприятных погодных условиях последних лет следует объяснить «проеданием» последнего задела почвенного плодородия, сформированного в годы интенсивного развития химизации (1970-1990 гг.).

В течение последних лет в связи с кризисным состоянием АПК России произошло резкое снижение объемов применения минеральных и органических удобрений (табл. 3).

Несмотря на то, что химическая промышленность в состоянии обеспечить необходимые поставки сельскому хозяйству минеральных удобрений, этого не происходит. За счет продажи минеральных удобрений за рубеж удалось сохранить основные мощности по их производству. Однако, из произведенных в России минеральных удобрений лишь 10% используется в отечественном земледелии, остальное идет на экспорт. Потери продукции растениеводства вследствие уменьшения внесения минеральных удобрений составляют 38-42 млн. т в пересчете на зерно на сумму 3,8-4,3 млрд. долларов, что в 3,3 раза превышает доходы от экспорта удобрений.

Не является оптимальным существующий в настоящее время ассортимент минеральных удобрений.

В нем практически отсутствуют односторонние фосфорные удобрения и микроудобрения, что затрудняет получение продукции с регулируемым элементным составом. Так, если в 1970-1990 гг. было наложено значительное крупнотоннажное производство микроудобрений, то в настоящее время они производятся малыми партиями, причем, в основном, в качестве мелкофасованных товаров народного потребления. Вместе с тем, как показали исследования Географической сети опытов с удобрениями и АгроХимСлужбы, микроудобрения являются эффективным фактором повышения урожайности сельскохозяйственной продукции (табл. 4).

При этом значительно улучшаются качество и элементный состав продукции растениеводства.

В связи со сложившейся ситуацией в сельском хозяйстве страны современная стратегия совершенствования агроХимии и агроХимического обслуживания должна учитывать ряд новых и важных исходных положений. ВНИИА совместно с научными учреждениями и вузами, входящими в Географическую сеть опытов с удобрениями, а также АгроХимической службой, разработана Концепция развития агроХимии и агроХимического обслуживания сельского хозяйства Российской Федерации на период до 2010 г. Концепцией обоснована стратегия развития химизации сельскохозяйственного производства России,

Таблица 2. Содержание микроэлементов в пахотных почвах Российской Федерации по состоянию на 01.01.2004 г.

Микроэлемент	Обследованная площадь		Площадь пахотных земель с различным содержанием подвижных микроэлементов, млн. га/% от обследованной площади		
	млн. га	% от общей площади пашни	низкое	среднее	высокое
Бор	33,8	29,3	3,8 (11,4%)	6,2 (18,3%)	23,8 (70,3%)
Молибден	27,4	23,8	9,4 (34,4%)	13,7 (50,0%)	4,3 (15,6%)
Медь	61,2	53,2	32,0 (52,3%)	12,6 (20,6%)	16,6 (27,1%)
Цинк	62,3	54,1	54,9 (88,1%)	5,6 (9,0%)	1,8 (2,9%)
Марганец	63,6	55,2	21,9 (34,4%)	27,8 (43,7%)	13,9 (21,9%)
Кобальт	54,6	47,4	33,8 (61,9)	15,2 (27,8%)	5,6 (10,3%)

Таблица 3. Применение минеральных и органических удобрений в земледелии Российской Федерации.

Показатели	1990 г.	1995 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.
Внесено минеральных удобрений						
всего, млн. т д.в.*	9,9	1,5	1,4	1,3	1,5	1,6
на 1 га посева, кг	88	17	19	19	21	2,2
Удельный вес удобренной площади минеральными удобрениями во всей посевной площади, %	66	25	27	28	30	30
Внесено органических удобрений						
всего, млн. т	389,5	127,4	66,0	59,6	60,6	61,0
на 1 га посева, т	3,5	1,4	0,9	0,8	0,9	0,9
Удельный вес удобренной площади органическими удобрениями во всей посевной площади, %	7,4	3,2	2,2	2,3	2,4	2,5

* д.в. – действующее вещество: содержание в удобрениях N, P₂O₅ и K₂O.

Таблица 4. Эффективность применения микроудобрений под основные сельскохозяйственные культуры.

Культура	Средняя прибавка урожая от микроудобрений, ц/га					
	бор	молибден	цинк	медь	cobальт	марганец
Пшеница, ячмень (зерно)	1,4	2,1	2,5	3,7	2,7	1,9
Кукуруза (зерно)	-	1,3	5,2	-	-	2,8
Кукуруза (зеленая масса)	50,7	49,2	43,8	50,1	40,0	38,5
Картофель	20,1	20,2	23,8	12,7	17,9	27,7
Сахарная свекла	32,1	22,7	32,8	13,9	29,6	27,6
Лен (соломка)	3,6	1,2	4,6	0,9	2,7	2,6
Горох (зерно)	2,8	2,7	3,0	3,0	2,7	-
Многолетние травы (зеленая масса)	25,4	46,0	17,9	32,0	33,9	22,0
Клевер (семена)	0,5	0,5	-	0,4	-	-

обоснована потребность земледелия в минеральных удобрениях, разработаны предложения по перспективному ассортименту удобрений, требования к качеству агрохимического обслуживания. Определены основные направления фундаментальных и прикладных агрохимических исследований, повышения роли Географической сети опытов с удобрениями и координации научных работ, совершенствование аналитической базы и приборного обеспечения.

Задачи, стоящие перед агрохимиками страны по развитию исследований в области регулирования элементного состава сельскохозяйственной продукции, настоятельно требуют расширения совместных работ с учеными в области биологии, геохимии, медицины и других разделов науки.

Литература

- Романенко Г.А., Тютюнников А.И., Сычев В.Г. Удобрения: значение, эффективность применения.- М.: РАСХН, 1998.- 375 с.
- Сычев В.Г. Основные ресурсы урожайности сельскохозяйственных культур и их взаимосвязь.- М.: ЦИНАО, 2003.- 228 с.
- Ермолаев С.А., Сычев В.Г., Кузнецова А.В. и др. Агрохимическая характеристика почв сельскохозяйственных угодий Российской Федерации (по состоянию на 1 января 2002 г.).- М.:ЦИНАО, 2003.- 131 с.
- Сычев В.Г., Аристархов А.Н. Состояние и стратегия развития агрохимического обслуживания сельскохозяйственного производства России на период до 2010 г. // Плодородие, 2004, № 5.- С. 2-6.

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ СЕЛЕНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЖЕНЩИН В ХОДЕ БЕРЕМЕННОСТИ

ALTERATION OF SELENIUM BLOOD SERUM LEVEL IN WOMEN DURING PREGNANCY

М.В. Шагова, О.А. Вржесинская, В.М. Коденцова

M.V. Shagova, O.A. Vrzhesinskaya, V.M. Kodenzova

ГУ НИИ питания РАМН, Устинский пр., 2/14, Москва 109240 Россия

Institute of Nutrition at Russian Academy of Medical Sciences, Ustinsky pr., 2/14, Moscow 109240 Russia

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: обеспеченность селеном, беременные, кровь.

KEY WORDS: selenium sufficiency, pregnant women, blood.

Резюме

Изучение распределения концентраций селена в сыворотке крови небеременных и беременных женщин, проживающих в одном и том же регионе, показало, что гистограмма с увеличением срока беременности сдвигается в сторону более низких значений, что, по-видимому, является естественным физиологическим процессом. Таким образом, у лиц с исходно сниженным уровнем селена в сыворотке крови в начале гестационного периода к концу беременности велика вероятность развития его недостаточности.

ABSTRACT

The analysis of selenium blood serum level distribution in non-pregnant and pregnant women living in the same region has shown that with the increase of the period of pregnancy the histogram moves aside to

lower values that, probably, is a natural physiological process. Thus, persons with decreased selenium serum level at the beginning of gestation period have great probability of the development of selenium insufficiency by the end of pregnancy.

Выявление биологической роли селена как одного из компонентов антиоксидантной системы, принимающего участие в защите организма от цепных реакций свободнорадикального перекисного окисления, послужило стимулом для интенсивных исследований обеспеченности этим микроэлементом населения различных регионов земного шара (Авцын и др., 1991). Для этой цели обычно измеряют концентрацию селена в сыворотке крови.

Учитывая, что ребенок в первые месяцы жизни получает селен исключительно от матери, особое значение приобретает изучение обеспеченности

этим микроэлементом женщин, как на протяжении беременности, так и в период лактации. Имеющиеся в литературе данные по обеспеченности селеном женщин в период беременности весьма противоречивы: ряд авторов утверждает, что уровень селена в крови с возрастанием срока беременности понижается (Lockitch et al., 1989), другие этого понижения не наблюдали или даже обнаруживали увеличение (Behne, Walters, 1979). Эти противоречия в значительной мере могут быть обусловлены такими причинами как влияние климато-географических, экологических условий, низкое содержание этого элемента в местных почвах, и, следовательно, более низкое содержание селена в пищевых продуктах местного производства, различная биологическая доступность селена из пищи, употребление в пищу обогащенных этим микроэлементом пищевых продуктов и биологически активных добавок к пище, а в ряде случаев и национальные особенности питания (Голубкина и др., 1992, Голубкина и др., 2002, Голубкина и др., 2002, Спиричев и др., 1994, Тутельян и др., 2002).

В данной работе с целью сведения к минимуму влияния перечисленных факторов было проанализировано содержание селена в сыворотке крови небеременных и беременных женщин, проживающих в одном и том же регионе.

Материалы и методы

В основу исследования легли данные по обследованию населения республики Башкортостан (Голубкина и др., 1996).

Содержание селена в сыворотке крови 153 женщин определяли спектрофлуориметрическим методом с предварительным мокрым сжиганием (Alfthan, 1984, Голубкина, 1995). В качестве показателя обеспеченности селеном определяли его уровень в сыворотке крови (Alfthan, 1990), принимая, что адекватной обеспеченности селеном соответствует его уровень в сыворотке крови 50–120 мкг/л (Combs, Combs, 1986, RDA 10th, 1989), а концентрация 20–

40 мкг/л свидетельствует о его дефиците (Alfthan, 1990, Combs, Combs, 1986).

Для статистической обработки использовали t-критерий Стьюдента, доверительный интервал, медиану (Me), моду (Mo), среднюю величину (M) и среднеквадратичное отклонение (m) (Урбах, 1975).

Результаты и обсуждение

На рисунке представлено распределение частот встречаемости данной концентрации селена в сыворотке крови проживающих в одном и том же регионе женщин детородного возраста – небеременных и находящихся на разных сроках беременности. При этом исходили из того, что, по нашему мнению, с достаточной степенью допущения, характер питания этих женщин отличался незначительно.

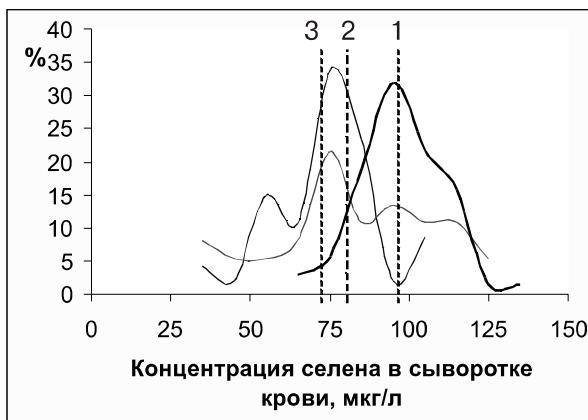
Форма гистограммы для небеременных женщин (кривая 1) близка к нормальной, о чем свидетельствует совокупность таких признаков, как близкая к симметричной ее форма и практически совпадающие величины средней по группе, медианы и моды (таблица). Расположена гистограмма в области более высоких концентраций селена в сыворотке крови. В соответствии с медианой (величина, относительно которой вся совокупность делится на 2 равные части), у половины небеременных женщин концентрация селена в плазме крови превышает 97 мкг/л. У 32% обследованных (пик гистограммы) уровень селена в сыворотке крови находится в диапазоне от 90 до 100 мкг/л.

Гистограмма для женщин в первой половине беременности резко меняет свою форму (кривая 2). Пик из области высоких концентраций сдвигается в сторону более низких значений. У половины женщин уровень селена в сыворотке крови не превышает 81 мкг/л, а наиболее часто встречающейся в выборке концентрацией вместо 96 мкг/л (Mo) у небеременных становится 76 мкг/л. При этом остается достаточное количество лиц, оптимально обеспеченных этим микроэлементом (правое плечо гистограммы).

Таблица. Показатели вариационного ряда концентраций селена в сыворотке крови (мкг/л) обследованных женщин.

Группа обследованных	$M \pm m$	Медиана (Me)	Мода (Mo)
Небеременные женщины детородного возраста (n=69)	95,8±11	97,0	95,6
Беременные женщины 1 половина беременности (n=37)	85,7±8	81,0	76,0
Беременные женщины 2 половина беременности (n=47)	72,9±8	72,3	76,9

Рисунок. Распределение частот встречаемости (%) данной концентрации селена в сыворотке крови небеременных женщин детородного возраста (1), женщин в первой половине (2) и второй половине (3) беременности. Пунктирными вертикальными линиями отмечены медианы для соответствующих выборок обследованных женщин.



Еще более заметное изменение происходит во второй половине беременности. Концентрация селена в сыворотке крови выше 90 мкг/л теперь встречается лишь у 11% обследованных. У половины женщин уровень селена становится ниже 75 мкг/л. Количество женщин с уровнем 50-60 мкг/л, которые отсутствовали в выборке небеременных, возрастает до 26%.

Таким образом, в течение беременности происходит уменьшение концентрации селена в сыворотке крови женщин в среднем на 20-30%, что согласуется с данными о том, что на протяжении всей беременности существует прямая зависимость между содержанием селена в сыворотке крови беременной и ее исходным уровнем обеспеченности (Голубкина и др., 2002, Тутельян и др., 2002). При этом в случае достаточно высокого исходного уровня этого микроэлемента к концу беременности показатели большинства женщин остаются в пределах нормы, а доля женщин с его концентрацией менее 50 мкг/л составляет не более 5%. Возможно, что такое уменьшение концентрации селена является нормальным физиологическим состоянием при беременности (Голубкина и др., 2002, Тутельян и др., 2002). Однако очевидно, что при исходно сниженном, хотя и находящемся в пределах нормы, уровне селена в сыворотке крови в начале гестационного периода к концу беременности в результате монотонного снижения концентрации селена велика вероятность развития его недостаточности.

Обнаруженное снижение концентрации селена в сыворотке крови беременных женщин может отразить-

ся на обеспеченности этим микроэлементом младенцев в первые месяцы жизни. Это указывает на необходимость обогащения рациона беременных женщин этим микроэлементом, позволяющего предотвратить снижение концентрации селена в сыворотке крови беременных женщин и приводящего к существенному увеличению активности селенозависимого фермента глутатионпероксидазы (Шагова и др., 1995).

Авторы выражают благодарность сотрудникам ГУ НИИ питания РАМН Голубкиной Н.А. и Спиречеву В.Б. (Голубкина и др., 1996) за предоставленные и частично опубликованные ранее результаты определения селена.

Литература

- Авицын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. 1991. Микроэлементы человека. М.: Медицина. 496 с.
 Голубкина Н.А., Шагова М.В., Спиречев В.Б., Христенко О.И., Алфтан Дж., Лааксонен П., Муратов Ю.М., Вачаева Н.И. 1992. Содержание селена в продуктах питания и сыворотке крови жителей Норильска. // Вопросы питания. № 4. С.43-45.
 Голубкина Н.А. 1995. Флуориметрический метод определения селена. // Журнал аналитической химии. № 5. С.492-497.
 Голубкина Н.А., Скальный А.В., Соколов Я.А., Щелкунов Л.Ф. 2002. Селен в медицине и экологии. М.: Издательство КМК.- 134 с.
 Голубкина Н.А., Шагова М.В., Спиречев В.Б. 1996. Обеспеченность селеном различных групп населения республики Башкортостан // Вопросы питания. № 4. С.3-5.
 Голубкина Н.А., Хотимченко С.А., Тутельян В.А. 2002. Селен в медицине и экологии. М.: Медицина. 180 с.
 Спиречев В.Б., Коденцова В.М., Исаева В.А., Голубкина Н.А., Якушина Л.М., Вржесинская О.А., Харитончик Л.А., Переферезева О.Г., Шагова М.В., Сокольников А.А. 1994. Обеспеченность витаминами, железом и селеном различных групп населения республики Марий-Эл. // Вопросы питания. № 3. С.12-15.
 Тутельян В.А., Княжев В.А., Хотимченко С.А., Голубкина Н.А., Кушлинский Н.Е., Соколов Я.А. 2002. Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе. М.: Издательство РАМН.- 224 с.
 Шагова М.В., Голубкина Н.А., Спиречев В.Б. 1995. Влияние поливитаминных препаратов, содержащих железо, цинн и селен, на уровень обеспеченности селеном беременных женщин. // Вопросы питания. № 5. С.9-11.
 Alfthan G.A. 1984. A micromethod for the determinanition of selenium in tissues and biological fluids by single-test-tube fluorimetry. // Anal.Chem.Acta. V.165. P.187-194.
 Alfthan G.A. 1990. Human selenium status, dietary intake and bioavailability in Finland as assessed by selenium and glutatione peroxidase determinants.// Helsinki: National Public Health Institute. P.11-70.
 Behne D., Walters W. 1979. Selenium content and Glutatione peroxidase activity in plasma and erythrocytes of non-pregnant and pregnant women.// J.Clin.Chem.Clin. Biochem. V.17. P.133-135.
 Combs G.F., Combs S.B. 1986. The Role of Selenium in Nutrition. N.Y.:Academic Press. 206p.
 Lockitch G. 1989. Selenium: clinical significance and analytical concepts. // CPC Critical Rev.ClinLab.Sci. V.27. P.483-541.
 Recommended Dietary Allowances.- NRC USA, 10th Ed. Nat. Acad. Press.- Washington, D.C., 1989. 285p.

НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЭЛЕМЕНТОЛОГИИ ПО ИТОГАМ РАБОТЫ 1 СЪЕЗДА РОСМЭМ

Два дня 9–10 декабря 2004 г. войдут в историю российской науки как официальное признание входления российской медицинской науки в мировую в области одного из важнейших направлений современной биологии. Симптоматично, что 1 Съезд РОСМЭМ прошел спустя лишь месяц после аналогичного события в другой очень значимой области науки – молекулярной медицине. Оба эти события свидетельствуют о том, что Россия стала участником общемирового процесса развития науки о жизни и о человеке.

В работе Съезда участвовали с интересными докладами руководители аналогичных обществ европейских стран – Италии (проф. П. Борелла), Финляндии (проф. Т. Вестермарк, проф. Ф. Атроши) и Хорватии (проф. Б. Момчилович). Это свидетельствует о признании России в качестве равноправного партнера в развитии науки о микроэлементах в медицине.

За проведение Съезда в Москве и широкое участие в нем представителей разных медицинских учреждений со всех уголков страны следует выразить большую признательность президенту РОСМЭМ, руководителю Центра биотической медицины (ЦБМ), проф. А.В.Скальному. Благодаря его энергии и целеустремленности был проведен Съезд. Он прошел в хороших условиях и позволил оценить современное состояние науки о микроэлементах в России, ее методический и технический уровень.

Не вдаваясь в обзор всех аспектов докладов, хотелось бы затронуть некоторые проблемы, которые без их устранения могут оказаться негативно для дальнейших работ в этом направлении. На мой взгляд, основными следует назвать три проблемы – техническую, методическую и теоретическую, из которых вытекают некоторые практические выводы:

1. Техническая проблема заключается в том, что в официальных, числящихся в Минздраве медицинских учреждениях России, ни в лечебном, ни в научном, ни в образовательном – ни в одном, нет современного индуктивно-связанного масс-спектрометра на аргоновой плазме ИСП-МС. Это – единственный прибор, который позволяет быстро определять количественное содержание почти всех элементов таблицы Д.И.Менделеева в биологических объектах с высокой точностью и уникальной чувствительностью (до 10^{-15} г). Такой прибор в стране есть в одном экземпляре только в государственной организации – в ЦБМ. Между тем, например, в США за год такие приборы были закуплены только

по линии Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) в количестве 50 штук для обычных госпиталей. Для крупных медицинских учреждений в европейских странах приборы ИСП-МС являются рутинными и широко используются в скрининговых и диагностических целях, а также в мониторинге лечения больных.

Спецификой всех новых направлений в биологии и медицине, в частности, в молекулярной медицине и в медицинской элементологии, является необходимость работы на соответствующих, довольно дорогих приборах, которые, собственно, и позволяют работать в этих направлениях. Без технических возможностей нельзя даже следовать за достижениями зарубежных врачей в диагностике и лечении большинства болезней. Российская промышленность не выпускает ничего подобного хроматографическому и спектроскопическому оборудованию зарубежья, которое уже разработано и выпускается в больших количествах. Сравнение с оснащенностью такими приборами даже ведущих медицинских учреждений в России и в других странах констатирует отсталость технического уровня российской медицины.

2. Методической проблемой можно назвать неоправданно широкое использование структурных пептидов из кератина (волос и ногтей) для характеристики микроэлементного статуса организма. Против такой практики говорят особенности их состава и строения. Они содержат много серосодержащих аминокислот. Отдельные цепи кератина скреплены поперечно многочисленными дисульфидными связями, что обеспечивает им дополнительную прочность. Такие связи легко отдают электроны присутствующим ионам металлов с образованием координационных связей. Образующиеся комплексы имеют высокие константы устойчивости, почти пропорциональные атомному номеру элемента. Поскольку кератин волос является внешним белком организма, он активно абсорбирует тяжелые металлы из среды и сохраняет их в своем составе, то есть может характеризовать состав окружающей среды.

Однако волосы постоянно загрязняются выделениями многочисленных потовых и сальных желез кожи головы. Эти выделения представляют собой почти идеальную среду для развития клеток кожных микробов и грибков. Естественно, продукты их жизнедеятельности добавляются к выделениям желез. В результате мы имеем объект, анализ которого не позволяет говорить о микроэлементном статусе индивидуума.

Материалы 1 Съезда РОСМЭМ подтверждают вышеупомянутые теоретические соображения. Проф. В.И.Петухов (Рига), проанализировав свыше тысячи результатов анализа волос, показал, что разброс данных превышает среднюю величину по подавляющему числу элементов. Он сделал вывод о невозможности использования данных анализа волос для каких-либо выводов из-за их нерепрезентативности.

То же отметила проф. П. Борелла (Италия, FESTEM) в докладе об эпидемиологических данных по взаимосвязи между нутриентами и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ее вывод: данные по анализу волос можно принимать во внимание только для характеристики большого сообщества, но ни в коем случае для отдельного пациента. К тому же, корреляции между данными по анализу крови и волос не наблюдается.

Легкость получения волос и их хранения до анализа, по-видимому, не оправдывает затрат на этот анализ ни экономически, ни по существу, даже если отбор проб и все операции по пробоподготовке абсолютно стандартизовать. Во всяком случае, для отдельных пациентов пригодность анализа волос для каких-либо диагностических целей вызывает обоснованные сомнения.

3. Огромной проблемой является неопределенность с **теоретической** базой развития биоэлементологии. Это недопустимо, поскольку связано с большими опасностями широкого распространения монозлементных препаратов. Борьба с «дефицитом» отдельных микроэлементов (МЭ) принимает гипертрофированные формы из-за агрессивной рекламы и большого числа фирм, предлагающих подобные препараты. Как правило, побочные эффекты таких препаратов намного превышают исходные нарушения в метаболизме пациентов. Основ теории действия препаратов МЭ, судя по докладам на Съезде, почти никто не знает. Тогда как такая основа не только существует, но и активно развивается и за рубежом, и у нас в России.

Эта основа находится в рамках научного направления, названного «бионеорганикой» (существует два равнозначных названия – «бионеорганическая химия» и «неорганическая биохимия»). Бионеорганика возникла в середине прошлого века почти одновременно с другим важным направлением современной науки - молекулярной биологией. Суть бионеорганики заключается в применении принципов координационной химии металлов к биологическим проблемам. Применительно к медицине это означает рассмотрение патологических состояний с точки зрения нарушений металло-лигандного гомеостаза и способов коррекции этих нарушений. Об этом говорилось в докладе проф. Н.И. Калетиной «Наруше-

ние металло-лигандного гомеостаза как возможная причина развития неблагоприятных побочных эффектов».

В докладе акад. Н.А. Мухина с соавторами («Клиническое значение дисбаланса микроэлементов») была показана схема взаимодействий некоторых МЭ, в отношении которых чаще других употребляется слово «дефицит», в частности, *Se, I, Fe, Zn*. По этой причине с этим «дефицитом» активно борются с помощью монозлементных препаратов. К сожалению, результаты такой борьбы зачастую обескураживают. Недаром многие докладчики затрагивали вопрос о маркерах и цифрах «дефицита» МЭ.

Отмеченная схема взаимодействия МЭ учитывает два важнейших факта:

1) Основной принцип кибернетики, полностью применимый к живым системам – **принцип обратной связи**. Связь всех взаимодействующих элементов подчиняется этому принципу.

2) Факт **токсичности** всех МЭ в «свободном» виде, то есть не в составе устойчивых комплексов с биолигандами, поскольку в физиологических условиях среды (рН выше 5) металлов в ионной форме нет. Например, H_2Se на порядок токсичнее такого широко известного яда, как *HCN*. Ион Ca^{2+} , несмотря на очень большое содержание этого элемента в организме человека, цитотоксичен, что требует наличия строгой системы его гомеостаза.

Из представленной Н.А. Мухиным теоретической схемы следует, что, если заняться борьбой с «дефицитом» какого-либо элемента, эта борьба неизбежно будет сопровождаться побочными эффектами из-за подавления взаимосвязанных МЭ. В итоге мы получим вместо уменьшения дефицита его увеличение, но, кроме того, полимикроэлементоз с неясными тяжелыми перспективами лечения. Например, борясь с дефицитом йода при недостатке в среде и пище селена не только бессмысленно из-за неусвояемости йода, но и очень вредно из-за взаимодействия избытка йода с другими МЭ. В частности, он подавляет усвоение селена, железа, цинка и кальция. Благодаря нарушению основных путей метаболизма минеральных веществ, результатом длительного потребления препаратов йода будет лавинообразный процесс полимикроэлементоза.

Теория говорит о том, что при длительном неконтролируемом приеме монозлементные препараты любых металлов сопровождаются побочными эффектами. Они сильнее у элементов со сходной электронной оболочкой и с близкими ионными радиусами. Например, прием препаратов цинка сильно подавляет усвоение меди и, кроме того, железа и кальция. Поскольку от медьсодержащих ферментов зависит эффективность процесса сшивки коллагеновых волокон, побочным эффектом препаратов цин-

ка могут быть системные болезни с аутоиммунными нарушениями типа васкулитов и красной волчанки. По той же причине могут развиваться болезни дефицита кальция и железа типа остеопороза и нарушений энергетического обмена из-за подавления работы дыхательной цепи. Причем борьба с таким искусственно вызванным дефицитом обычными методами добавок дефицитных МЭ может только усугубить ситуацию.

Подобный эффект вызывает также длительный бесконтрольный прием препаратов селена. Побочные эффекты: подавление усвоения йода, фтора, цинка, кальция и, опосредованно, железа. В итоге появляются симптомы патологических состояний полимикроэлементоза.

Подобные нарушения наблюдаются также при длительном бесконтрольном приеме лекарственных препаратов и однообразном питании. Большинство лекарственных препаратов содержат в своей структуре группы с неметаллическими элементами - сульфидрильные и дисульфидные, азо- и аминогруппы, гидроксильные и тому подобные. Лекарства, как правило, представляют собой активные лиганды. Они с легкостью отдают свои электроны ионам присутствующих металлов с образованием устойчивых координационных соединений (КС). Если константы устойчивости этих КС оказываются больше, чем у металлоферментов и металлсодержащих биохелатов нормальных процессов метаболизма, происходит удаление необходимых ионов из организма. Образуется искусственный дефицит металлов. Нарушение металло-лигандного гомеостаза (МЛГ), независимо от того, происходит ли это от металлсодержащих препаратов или от лекарственных лигандов, вредно. В любом случае такие нарушения необходимо корректировать.

Медицинская практика показала правильность теоретических предсказаний. В докладе О.В. Терпуговой о лечении зоба в селенодефицитной Ярославской области препаратами йода было показано следующее. В начале лечения симптомы болезни наблюдались в 18% случаев. Через полгода лечения эти симптомы отмечались уже в 83% случаев. При этом тяжесть зобной трансформации возрастила, то есть развивался йодиндуцированный патоморфоз зобной болезни.

Длительное добавление препаратов *Ca* с витамином Д в рацион беременных женщин приводил к снижению ряда важных показателей минерального обмена, в частности, увеличивались предпосылки для развития остеопороза, причем анализ на содержание других элементов не проводился. Этот факт обнародовала в своем докладе проф. Н.И. Цветная «Кальций и витамин Д у матери и ребенка».

Таким образом, 1 Съезд РОСМЭМ показал широкий интерес врачей самых разных специальностей к роли микроэлементов в современной медицине. Показал он и недостатки развития этого направления в России. Важнейшим из них, конечно, является отсутствие современных приборов в государственных медицинских учреждениях. Самое удивительное, что Минздрав РФ не принимает никаких действий для исправления этого положения. Думается, что президиум РОСМЭМ от имени Съезда может обратить внимание руководителей министерства на это плачевное обстоятельство.

Участники Съезда, расставаясь с коллегами, надеются, что в следующем году энергичные руководители РОСМЭМ организуют второй Съезд, и такие встречи будут традиционными.

д.б.н. Г. К. Барашков
Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова

РЕЗОЛЮЦИЯ
Первого Съезда
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ЭЛЕМЕНТОЛОГИИ
(9-10 декабря 2004 г., Москва)

I Съезд РОСМЭМ прошел 9-10 декабря 2004 г. в Центральном Доме Ученых Российской Академии Наук. В работе Съезда приняли участие 280 делегатов и участников – врачей, провизоров, научных работников, студентов, аспирантов, преподавателей вузов, организаторов здравоохранения.

Участники Съезда – представители Москвы и Московской области, Санкт-Петербурга, Челябинска, Саратова, Владимира, Новосибирска, Волгограда, Иркутска, Якутска, Казани, Липецка, Вологды, Томска, Оренбурга, Чебоксар, Тюмени, Хабаровска, Перми, Красноярска, Омска, Смоленска, Сургута, Ульяновска, Владивостока. Было много гостей из стран ближнего зарубежья – Украины, Белоруссии, Казахстана, Латвии и Грузии. В работе Съезда приняли участие видные европейские ученые в области биоэлементологии – проф. П.Борелла (Федерация европейских обществ по изучению микроэлементов и минералов, Модена, Италия), проф. Б.Момчилович (Институт медицинских исследований, Загреб, Хорватия), проф. Т.Вестермарк и проф. Ф.Атроши (Финское общество биологической медицины, Хельсинки, Финляндия).

Съезд открылся докладом создателя Российского общества медицинской элементологии профессора А.В.Скального. Докладчик подчеркнул, что своему современному состоянию отечественная биоэлементология обязана трудам многих советских и российских ученых – В.И.Вернадского, А.П.Виноградова, А.И.Венчикова, Г.А.Бабенко, А.П.Авцына и многих наших современников. Сегодня биоэлементология и ее разделы – медицинская элементология, ветеринарная элементология, экологическая элементология – быстро развивающиеся научно-практические направления, успешно сочетающиеся со многими другими областями знаний.

В выступлениях зарубежных гостей (проф. П.Борелла, проф. Б.Момчилович, проф. Ф.Атроши), а также известных отечественных ученых (акад. РАМН Н.А.Мухин, акад. РАМН Н.А.Агаджанян, акад. РАМН Л.Ф.Панченко, проф. В.Л.Сусликов, проф. Л.А.Щеплягина, проф. С.А.Хотимченко, проф. Н.И.Калетина, проф. Н.А.Голубкина и др.) были представлены современные сведения о биологической роли и клиническом значении макро- и микроэлементов. Представители биологических (проф. А.Х.Тамбиев, д.б.н. С.А.Мирошников) и аграрных наук (чл.-корр. РАСХН В.Г.Сычев, чл.-корр. РАСХН В.Т.Самохин) призвали ученых-медиков к объединению усилий по комплексному изучению проблемы биоэлементов.

В течение двух дней на пленарных и секционных заседаниях было заслушано свыше 100 докладов и сообщений по научным, лечебным, гигиеническим, экологическим и другим аспектам биоэлементологии, сгруппированных по секциям: “Профилактическая медицина и медицина труда”, “Физиология человека”, “Акушерство и педиатрия”, “Питание человека”, “Фармакология и токсикология”, “Клиническая медицина”. Было представлено также 55 стендовых докладов.

Первая часть материалов Съезда опубликована в специальном номере журнала «Микроэлементы в медицине» (Т.5, Вып.4), вторая часть публикуется в журнале «Микроэлементы в медицине» (Т.6, Вып.1) и бюллетене «Биоэлементология» (№ 2).

В организационной части Съезда, при обсуждении проблем развития биоэлементологии в стране и дальнейшего расширения Российского общества медицинской элементологии, было отмечено, что в течение последнего времени состоялись такие важные события, как открытие в 2003 г. первой в стране профильной кафедры (нутрициологии и биоэлементологии) в Оренбургском государственном университете, создание в октябре 2003 г. Института биоэлементологии при Оренбургском государственном университете, проведение Первой всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Биоэлементы» (Оренбург, июнь 2004 г.), а также расширение научных связей и деловых контактов с зарубежными учеными. Возросло количество членов РОСМЭМ, печатный орган общества, журнал «Микроэлементы в медицине», пользуется популярностью у ученых СНГ и за рубежом (выходит специальный ежегодный выпуск на английском языке).

Первый Съезд Российского общества медицинской элементологии принял следующее решение:

1. Считать работу Правления РОСМЭМ по развитию биоэлементологии, медицинской элементологии (в том числе учебную и издательскую деятельность) – удовлетворительной.
2. Рекомендовать Правлению усилить организационную работу, провести реорганизацию существующих и созданию новых отделений РОСМЭМ.
3. Поручить Правлению организовать проведение Второго Съезда Российского общества медицинской элементологии (в декабре 2005 г.).

**Почетный президент РОСМЭМ,
Академик-секретарь РАМН, д.м.н., проф. В.А. Тутельян**

КРИТИКА И БИБЛИОГРАФИЯ

РЕФЕРАТЫ

Эндемический зоб у детей г. Магадана. Эпидемиология, экологические факторы. А.Л. Горбачев, А.В. Ефимова, Е.А. Луговая. 2004. Магадан: Изд-во СМУ. 106 с.

В монографии на основании собственных исследований и анализа литературных данных изучена эпидемиология зоба, проанализированы критерии тяжести зобной эндемии и исследован ее экологический базис в условиях приморского региона северо-востока России. Представлены материалы изучения йодной обеспеченности жителей Магадана, результаты ультразвукового исследования щитовидной железы детей, а также данные, отражающие их общий микроэлементный статус. Исследована связь уровня тиреоспецифических элементов в организме детей с состоянием их щитовидной железы. Показано, что физиологической основой эндемического зоба у детей Магадана является вторичный йодный дефицит, обусловленный комплексным воздействием природно-экологических струмогенных факторов.

Книга предназначена для эндокринологов, врачей ультразвуковой диагностики, медицинских экологов, преподавателей вузов медико-биологическо-

го профиля и других специалистов, интересующихся проблемами медицинской элементологии, йодного дефицита и вопросами морфофизиологии щитовидной железы.

Соединения селена и здоровье. Под ред. И.В. - Саноцкого. 2004. М. 192 с.

В настоящем издании публикуются результаты исследований последних лет, посвященных изучению биологического действия актуальных соединений селена, рекомендованных в качестве биологически активных добавок к рациону человека, а также кормовых присадок для сельскохозяйственных животных. Показана их высокая эффективность в поддержании физиологического равновесия организма с окружающей средой, в системе профилактики многих заболеваний, в качестве базового компонента при их лечении.

Наиболее перспективным соединением селена в связи с малой токсичностью и кумулятивностью в настоящее время является диметилдипирозолилселенид (ДМДПС, торговое название – «Селекор»), результатам испытаний которого посвящены многие разделы предлагаемой читателю книги.

О КНИГЕ БОРИСА АЛЕКСЕЕВИЧА ЯГОДИНА «КОЛЬЦО ЖИЗНИ»

Б.А. Ягодин. **Кольцо жизни.** Москва. 2002. 144 с.

Прошел год, как ушел из жизни выдающийся ученый, агрохимик Борис Алексеевич Ягодин. И вот его книга, его последний труд, которым зачитываются студенты, читают и перечитывают аспиранты и ученые. Эта книга – отражение огромного жизненного и научного опыта автора, его взглядов на общие проблемы человечества с позиции агрохимика и эколога. Поэтому так удивительно живо звучат слова Ягодина о единстве человека и природы, о необходимости учитьвать все возможные экологические взаимосвязи при любом воздействии на природу. Все пищевые цепи начинаются с почвы и растений, что и определяет важность предмета агрохимии, а точнее экологической агрохимии как фундаментальной науки, открывающей пути поддержания здоровья человека. Для сельского хозяйства в целом и агрохимии, в частности, такой подход выдвигает принципиально новые подходы научных исследований.

Особый вопрос, столь остро стоящий в современном мире – это вопрос о взаимосвязи микроэлементов как в растениях, так и у животных и человека. Автор ставит глобальные вопросы: возможности увеличения продолжительности жизни за счет изменения химического состава диеты и, в первую очередь, продуктов растениеводства; путей снижения загрязнения продуктов питания тяжелыми металлами и радионуклидами; разработки функциональных продуктов питания растительного происхождения для оптимизации микроэлементного статуса населения.

Вернадский в свое время предсказывал возникновение из биосфера ноосфера – мира, где решают-

ющим фактором развития будет разум человека. Мoiseев утверждал, что без кардинальной перестройки общества цивилизация в скором будущем погибнет. И все же, читая учебники по экологии, бывает, возникает вопрос: а не утопия ли это, подобно коммунизму. Так бездумно относится общество к природе, что ноосфера вряд ли когда возникнет... Книга Ягодина все ставит на свои места. Нет, это не утопия, это грядущее будущее человечества. Сама книга – это одна из ступенек в ноосферу, это мышление человека, жившего среди нас и сумевшего заглянуть в будущее. Как это ни удивительно, но Ягодин – это человек будущего, человек, понимающий, что дефицит азота у растений потенциально невозможен, раз в воздухе этого элемента огромное количество; что необходимо проводить экологическое нормирование не только химического состава пищевых продуктов, но и состава используемых минеральных удобрений; что воздействие любых биологически активных соединений на организм человека строго индивидуально и должно учитываться для достижения максимального эффекта; что жизнь человека зависит от него самого, от его вдумчивого отношения к почве, растениям, макро- и микроэлементам. Кольцо жизни – это сама жизнь. Читая книгу, понимаешь, что это волшебное кольцо не будет разорвано. Ягодину понадобились многие годы, чтобы осознать законы единства природы и воплотить свой опыт в небольшую книгу «Кольцо жизни». Для молодых ученых заложен научный фундамент экологии жизни. Построить на этом фундаменте дворец – дело грядущего поколения.

*Старший научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии
ГУ НИИ Питания РАМН,
д.с.-х.н. Н.А. Голубкина*

ИНФОРМАЦИЯ

МЕЖДУНАРОДНЫЕ КОНФЕРЕНЦИИ И СИМПОЗИУМЫ ПО ПРОБЛЕМАМ ЭЛЕМЕНТОЛОГИИ В 2005-2006 гг.

Апрель 2005

2005 Asia-Pacific Winter Conference on Plasma Spectrochemistry.

Chiang Mai, Thailand, April 25-30, 2005.

Main topics:

- Elemental speciation and sample preparation;
- Excitation mechanisms and plasma phenomena;
- Flow injection and flow processing spectrochemical analysis;
- Glow discharge atomic and mass spectrometry;
- Inductively coupled plasma atomic and mass spectrometry;
- Laser ablation and breakdown spectrometry;
- Microwave atomic and mass spectrometry;
- Plasma chromatographic detectors;
- Plasma instrumentation, microplasmas, automation, and software innovations;
- Sample introduction and transport phenomena;
- Sample preparation, treatment and automation; high purity materials;
- Spectrochemical chemometrics, expert systems, and software;
- Spectroscopic standards and reference materials, databases;
- Stable isotope analyses and applications.

Associated events:

- Continuing Education Short Courses, April 23-24;
- Manufacturer's Seminars, April 23-24;
- Spectroscopy Instrumentation Exhibition, April 25-28;
- Six Provocative Panel Discussions, Daily;
- Workshop on New Plasma Instrumentation, April 26-28.

General information: www-unix.oit.umass.edu/~wc2005

Июнь 2005

TEMA-12

Trace Elements in Man and Animals. Scientific developments, novel applications & progress into the 21st century.

Coleraine, Northern Ireland, June 19-23, 2005.

Language of the conference: English

Main topics:

- Knockout models in trace element research;
- Modern methods in trace element analysis;
- Genetic variation, trace element metabolism and function;
- Upper levels of trace elements and toxicological issues;
- Stable isotopes in trace element research;
- Application of -omics to trace element research;
- New approaches to biomarkers;
- Translational trace element research.

General information: www.tema12.com

Октябрь 2005

5th International Symposium on Trace Elements in Human: New Perspectives.

Athens, Greece, October 6-8, 2005.

Main topics:

- Essentiality of trace elements;
- Trace elements and biochemical processes;
- Interactions between trace elements;
- Trace elements and health: nutrition, environment, influence of deficiency or increased intake;
- Trace elements: methods of detection.

Important deadlines: Submission of abstracts – 15.06.2005; Early registration – 31.07.2005; Hotel reservation – 31.08.2005.

Registration fee: Students – 150 EUR; Early registration – 250 EUR; Late registration – 300 EUR.

General information: sermid@med.uoa.gr

Contact person: Dr. S. Pollet

Январь 2006

2006 Winter Conference on Plasma Spectrochemistry.

Tucson, Arizona, USA, January 8-14, 2006.

Main topics:

- Elemental speciation and sample preparation;
- Excitation mechanisms and plasma phenomena;
- Flow injection and flow processing spectrochemical analysis;
- Glow discharge atomic and mass spectrometry;
- Inductively coupled plasma atomic and mass spectrometry;

- Laser ablation and breakdown spectrometry;
- Microwave atomic and mass spectrometry;
- Plasma chromatographic detectors;
- Plasma instrumentation, microplasmas, automation, and software innovations;
- Sample introduction and transport phenomena;
- Sample preparation, treatment and automation; high purity materials;
- Spectrochemical chemometrics, expert systems, and software;
- Spectroscopic standards and reference materials, databases;
- Stable isotope analyses and applications.

Associated events:

- Continuing Education Short Courses, January 6-8;
- Manufacturer's Seminars, January 6-8;
- 6th Annual Golf Tournament, January 8;
- Spectroscopy Instrumentation Exhibition, January 10-12;
- Six Provocative Panel Discussions, Daily;

- Workshop on New Plasma Instrumentation, January 10-12.

General information: wc2004@chemistry.umass.edu

Contact person: Mr. Ramon Barnes

Март 2006

BIOAVAILABILITY 2006

Optimizing Dietary Strategies for Better Health in Developing Countries

Chiang Mai, Thailand, March 7-10, 2006.

Main topics:

- Biofortification of staple foods;
- Fortification of staple foods and condiments;
- Dietary diversification;
- Nutrient interactions related to bioavailability;
- Minor plant components and chronic diseases.

General information: www.inmu.mahidol.ac.th/bio_2006

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал “Микроэлементы в медицине” публикует обзорные и оригинальные статьи и краткие сообщения по проблемам физиологической роли микроэлементов, методов элементного анализа биосубстратов, гигиенической и клинической диагностики, лечения и профилактики заболеваний, связанных с нарушением обмена микроэлементов у человека.

1. Журнал публикует статьи на русском и английском языках. Работы на русском языке должны содержать краткий реферат на английском языке объемом до 3500 знаков для публикации в ежегодном англоязычном сборнике. Все переводы представляются авторами.

Русскоязычным авторам при переводе настоятельно рекомендуется возможно больше руководствоваться лексикой современных работ англоязычных авторов.

При транслитерации кириллицы следует передавать э как е, ж — zh, й — y, х — kh, ц — ts, ч — ch, ш — sh, щ — shch, ю — ui, я — ya. В названиях административных единиц переводить область как Area, край — Prov., район — Distr. Прилагательные от географических названий заменяются существительными в именительном падеже (Vologda Area, Krasnoyarsk Prov. и т.д.). Сокращение приставки “микро-” переводится как mc- или μ- (mcg, mcmol или µg, µmol) — использование сокращений вида ug, umol не допускается.

2. Объем рукописи ограничен объемом номера, однокомандуемый объем рукописей составляет: для кратких сообщений, рецензий, отзывов и писем — до 5 страниц; для оригинальных статей — до 10 страниц; для проблемных и обзорных статей — до 14 страниц стандартного машинописного текста, напечатанного через два интервала.

3. Предпочтительно представление рукописей, набранных в IBM-совместимых текстовых редакторах. При представлении статьи необходимы два экземпляра текста (распечатки), таблиц, иллюстраций и подписей к ним. Текст везде должен быть напечатан через два интервала на стандартной машинописной странице (формат А4).

4. При представлении статей русскоязычных авторов на иностранном языке обязательно представление русского варианта текста.

Текст направляемой в редакцию статьи должен быть оформлен следующим образом:

- краткий колонтиитул на языке статьи;
- название статьи на двух языках;
- фамилии и адреса авторов (на двух языках);
- ключевые слова (не более 8) на двух языках;
- краткое (10–20 строк) резюме на двух языках;
- основной текст статьи, благодарности;
- список литературы;
- таблицы (пронумерованные арабскими цифрами);
- подписи к рисункам (на двух языках на отдельной странице).
- подробный реферат статьи на английском языке (только для статей на русском языке);

ТАБЛИЦЫ. Все таблицы должны быть напечатаны на отдельных листах и пронумерованы арабскими цифрами. Заголовки и текстовые части таблиц в русскоязычных статьях должны быть снабжены английским переводом. Употребления вертикальных линий в таблицах следует избегать, равно как и знаков “+”, заменяя их на “•”, и знаков “—”, заменяя их на “...” или оставляя пробел.

ИЛЛЮСТРАЦИИ. Штриховые рисунки и таблицы рисунков, фотографии, карты, графики должны быть подготовлены в виде, пригодном для сканирования. Иллюстрации обозначаются как “рис.” в русских текстах и “Fig.” в английских текстах и нумеруются арабскими цифрами по порядку их упоминания в тексте. Рисунки, сведенные в таблицы, обозначаются сплошной нумерацией арабскими цифрами: каждое изображение получает свой номер. Допустимы дополнительные обозначения деталей рисунков строчными латинскими буквами. Размер рисованной иллюстрации и фототаблицы не должен превышать 20 x 28 см. Таблицы рисунков следует компоновать в пропорции к размеру печатной полосы (16 x 20 см, учитывая место для подрисуночных подписей) или колонки (7,8 x 20 см). Рисунки на таблицах размещают возможно более плотно и равномерно по площади прямоугольного пространства, избегая заметных свободных мест, особенно по углам. На обороте каждой иллюстрации должна быть указана фамилия автора и название статьи, стрелкой — верхняя сторона.

АББРЕВИАТУРЫ. Все аббревиатуры, используемые в тексте, таблицах и иллюстрациях, должны иметь ключевую легенду, в которой они расшифрованы в алфавитном порядке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. Все работы, упомянутые в тексте статьи, должны быть отражены в списке литературы, и каждая работа, приведенная в списке, должна быть процитирована в тексте статьи. Все ссылки даются в круглых скобках. Ссылки на русскоязычных авторов в английском тексте должны приводиться латинскими буквами. Ссылки на работы более чем двух авторов следует приводить как (Макаров и др., 1982) или (Reid et al., 1978). В списке литературы к англоязычным статьям названия работ на языках, не использующих латинский алфавит, должны переводиться на английский, названия источников должны транслитерироваться (например, Trudy Instituta Okeanologii), в конце ссылки указывается язык оригинала (например, [in Russian, with English summary]). Названия источников и работ указываются полностью.

Тома и номера журналов указываются на языке издания: Bd.(Band), H.(Heft), Fasc.(Fascicule), T.(Tome, Tomus), Vol.(Volume) и т.д.

Примеры оформления списка литературы:
Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.Е., Скальная М.Г., Громова О.А. 2000. Иммунофармакология микроэлементов. М.: изд-во КМК. 537 с.

Махатадзе М.Е. 1990. Иммунотропная активность D-пеницилламина, ауранофина и пирпрофена в эксперименте. Автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед.н. М. 20 с.

Стукс И.Ю. 1996. Магний и кардиоваскулярная патология // Кардиология. Вып.4. С.74–75.

Suter P.M. 1999. The effects of potassium, magnesium, calcium and fiber on risk of stroke // Nutr. Rev. Vol.57. No.3. P.84–88.

Ward N.I. 1993. Quality control in trace element analysis of human and animal samples: Are we using poor data to evaluate nutritional, agricultural, clinical or biological problems? // M. Anke, D. Meissner, C.F. Mills (eds.). Trace Elements in Man and Animals — TEMA-8. Dresden. P.108–112.

ГРАНКИ. Как правило, гранки не предоставляются.
ОТТИСКИ. Авторам бесплатно предоставляется до 25 оттисков.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Россия 125047 Москва а/я 56, АНО ЦБМ,
 ГРАБЕКЛИСУ Андрею Робертовичу
 e-mail: skalny3@orc.ru

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

General. The journal "Trace Elements in Medicine" publishes reviews, original papers and short communications, which concerns the problems of physiological role of trace elements, methods of elemental analysis of biomaterials, hygienical and clinical diagnostics, treatment and prophylaxis of diseases, related to disturbances of trace elements metabolism in humans.

1. The journal accepts articles in English or Russian.
 2. Size of articles is limited by the size of volume. However, the recommended size of manuscripts is: for short communications, book reviews, reports and letters – up to 5; for original papers – up to 10; for topical articles and reviews – up to 14 standard double spaced typewritten pages including tables and figures.

3. The manuscripts should be written in IBM-compatible text processor format (WORD for DOS or WINDOWS, WORD PERFECT for DOS or WINDOWS, or RTF). Presence of both electronic and carbon copies of manuscript is preferable for submission.

Text of manuscripts should be arranged as follows:
 — Short header;
 — Concise title;
 — Complete name(s) of the author(s) in Latin transliteration;
 — Full postal address(es) of (all) the author(s) in Latin transliteration; the address to which correspondence should be sent must be marked and accompanied by e-mail address, if available;
 — Keywords (no more than 8) in English;
 — Short (10–20 lines) summary in English;
 — Text of the article, acknowledgments;
 — References;
 — Tables;
 — Titles and legends of figures on a separate page.

Tables. Each table should be presented on a separate page and numbered in Arabic numerals.

Figures. Carbon copies of line drawings, photos, maps, graphs must be suitable for scanning. Figures should be marked as "Fig." and numbered in Arabic numerals in order of its mentioning in the manuscript. Figures, grouped in tables, should be numbered continuously in Arabic numerals: each figure must have a separate number. Some details of a figure may be additionally marked with lowercase Latin letters. Size of a figure or phototable should be no more than 20 x 28 cm. Tables of figures should be formed in proportion to the size of the journal's printed page (16 x 20 cm including space for titles and legends) or column (7.8 x 20 cm). Within tables, figures should be arranged as tightly and evenly as possible, with no evident empty places, especially in corners.

Name(s) of the autor(s), title of the article and top edge of a figure must be indicated on the backside of each figure carbon copy.

Abbreviations. All the abbreviations, used in text, tables or figures, must be interpreted either after the first appearance or in the legend in alphabetical order. When shortening, units like microgram, micromole should be denoted as mcg, mcmmol or μg , μmol ; use of abbreviations like ug, umol is not allowed.

References. All publications, mentioned in the manuscript, must be reflected in the reference list; each reference in the list must in turn be cited in the manuscript. Citations should appear in round brackets in Latin transliteration. Publications having more than two authors should be cited like (Reid et al., 1978). In the reference list titles of works, published in languages with non-Latin alphabet, should be translated in English, source names must be transliterated (e.g., Trudy Instituta Okeanologii), original language must be indicated at the end of reference (e.g., [in Chinese, with English summary]). All the references should contain complete titles and source names. Volumes and numbers of periodical issues should be indicated in the language of source: Bd.(Band), H.(Heft), Fasc.(Fascicule), T.(Tome, Tomus), Vol.(Volume) etc.

References should be listed according to the examples below:

Lasic D.D. 1993. Liposomes: From physics to application. Amsterdam–London–New York–Tokyo: Elsevier. 575p.
 Suter P.M. 1999. The effects of potassium, magnesium, calcium and fiber on risk of stroke // Nutr. Rev. Vol.57. No.3. P.84–88.

Ward N.I. 1993. Quality control in trace element analysis of human and animal samples: Are we using poor data to evaluate nutritional, agricultural, clinical or biological problems? // M. Anke, D. Meissner, C.F. Mills (eds.). Trace Elements in Man and Animals—TEMA-8. Dresden. P.108–112.

Proofs. As a rule, proofs are not available for authors.

Offprints. For each article 25 offprints are usually supplied free of charge.

Address for authors:

Editorial Secretary:
 Mr. Andrei G. Grabeklis
 "Centre for Biotic Medicine"
 P.O. Box 56 Moscow 125047 Russia.
 E -mail: skalny3@orc.ru



ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ
ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
**«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
МЕДИЦИНСКОЙ ЭЛЕМЕНТОЛОГИИ»**

Земляной Вал, д.46/48
103064, Москва, Россия

Тел/Факс: (095) 917-7121, 916-1548, 916-0138
E-mail: skalny@orc.ru, skalny3@orc.ru

Заявка на печатные издания ОСОО «РОСМЭМ»

Ф.И.О. _____

Почтовый адрес: **индекс** _____

Тел. _____

Факс _____

E-mail _____

№	Автор	Название	Дата изд.	К-во	Цена
1.	А.В.Скальный	«Микроэлементы для вашего здоровья»	Москва, 2003 г. 239 стр., МП		100 р. 00 к.
2.	Н.А.Голубкина, А.В.Скальный, Я.А.Соколов, Л.Ф.Щелкунов	«Селен в медицине и экологии»	Москва, 2002 г. 136 стр., МП		100 р. 00 к.
3.	А.В.Скальный	«Микроэлементозы человека»	Москва, 1999 г. 96 стр., МП		70 р. 00 к.
4.	А.В.Кудрин, А.В.Скальный, А.А.Жаворонков, М.Г.Скальная	«Иммунофармакология элементов»	2000 г.		250 р. 00 к.
5.	Н.А.Агаджанян, А.В.Скальный	«Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека»	2001 г.		60 р. 00 к.
6.	А.В.Скальный, З.Г.Орджоникидзе	«Макро- и микроэлементы в физической культуре и спорте»	2000 г.		70 р. 00 к.
7.	М.В.Велданова, А.В.Скальный	«Йод знакомый и незнакомый»	Москва, 2001 г. 111 стр., МП		80р. 00 к.
8.	В.Л.Сусликов	«Геохимическая экология элементов том №1»	2000 г.		240 р. 00 к.
9.	В.Л.Сусликов	«Геохимическая экология элементов том №2»	2000 г.		240 р. 00 к.
10.	В.Л.Сусликов	«Геохимическая экология элементов том №2»	2002		240 р. 00 к.
11.	Н.А.Агаджанян,	«Экологический портрет	2001 г.		70 р. 00 к.

	М.В.Велданова, А.В.Скальный	человека и роль микроэлементов»			
12.	А.В.Скальный, А.Т.Быков, Б.В.Лимин	«Диагностика, профилактика и лечение отравлений свинцом»	2002 г.		50 р. 00 к.
13.	Материалы научно-практической конференции	«Новые методы диагности- ки и лечения лиц, подверг- шихся радиационному воздействию»	Москва, 2002 г. 120 стр., МП		60 р. 00 к.
14.	Информационное письмо	«Нарушения минерального обмена у детей в г. Москве»	2000 г.		20 р. 00 к.
15.	Каталог	«Биологически активные добавки, витамины, фито- препараты в России»	Москва, 2002 г. 168 стр., МП		90 р. 00 к.
16.	В.Н.Преображенский, И.Б.Ушаков К.В.Лядов	«Активационная терапия в системе медицинской реабилитации лиц опасных профессий»	Москва, 2000 г. 319 стр., ТП		150 р. 00 к.
17.	Словарь-справочник	«Экология человека»	Москва, 1997 г. 205 стр, ТП		100 р. 00 к.
18.	Большой словарь- справочник	«Экология человека и профилактическая медицина»	2001 г.		150 р. 00 к.
19.	В.Г.Маймулов, С.В.Нагорный, А.В.Шабров	«Основы системного анализа в эколого- гигиенических исследованиях»	2001 г.		140 р. 00 к.
20.	В.А.Гуркин, Г.Н.Докучаева	«Чеснок»	2000 г.		25 р. 00 к.
21.	Н.А.Агаджанян, Н.В.Ермакова	«Экологический портрет человека на Севере»	1997 г.		50 р. 00 к.
22.	Методические рекомендации	«Выявление и коррекция нарушений обмена макро- и микроэлементов»	2000 г.		20 р. 00 к.
23.	Информационное письмо	«Обеспеченность девочек- подростков ЮЗАО г. Москвы макро- и микроэлементами и пути ее оптимизации»	2002 г.		25 р. 00 к.
24.	А.В.Скальный, Г.В.Яцык, Н.Д.Одинаева	«Микроэлементозы у детей: распространенность и пути коррекции»	2002 г.		70 р. 00 к.
25.	А.В. Скальный	«Цинк и здоровье человека»	Оренбург 2004 г.		50 р. 00 к.
26.	АНО «ЦБМ»	Плакат А4 (дети)			10 р. 00 к.
27.	АНО «ЦБМ»	Плакат А4 (женщины)			10 р. 00 к.
28.	АНО «ЦБМ»	Плакат А4 (мужчины)			10 р. 00 к.

29.	АНО «ЦБМ»	Плакаты А2 (женщины)			20 р. 00 к.
30.	АНО «ЦБМ»	Плакаты А2 (мужчины)			20 р. 00 к.
31.	Журнал «РОСМЭМ»	Микроэлементы в медицине. Том 1	Москва, 2000 г.		70 р. 00 к.
32.	Журнал «РОСМЭМ»	Микроэлементы в медицине. Том 2 Выпуск 1	Москва, 2001 г. 79 стр.		70 р. 00 к.
33.	Журнал «РОСМЭМ»	Микроэлементы в медицине. Том 2 Выпуск 2	Москва, 2001 г. 76 стр.		70 р. 00 к.
34.	Журнал «РОСМЭМ»	Микроэлементы в медицине. Том 2 Выпуск 3	Москва, 2001 г. 82 стр.		70 р. 00 к.
35.	Журнал «РОСМЭМ»	Микроэлементы в медицине. Том 2 Выпуск 4	Москва, 2001 г. 80 стр.		70 р. 00 к.
36.	Журнал «РОСМЭМ»	Микроэлементы в медицине. Том 3 Выпуск 1	Москва, 2002 г. 78 стр.		70 р. 00 к.
37.	Журнал «РОСМЭМ»	Микроэлементы в медицине. Том 3 Выпуск 2	Москва, 2002 г.		70 р. 00 к.
38.	Журнал «РОСМЭМ»	Микроэлементы в медицине. Том 3 Выпуск 3	Москва, 2002 г. 88 стр.		70 р. 00 к.
39.	Журнал «РОСМЭМ»	Микроэлементы в медицине. Том 3 Выпуск 4	Москва, 2002 г.		70 р. 00 к.
40.	Журнал «РОСМЭМ»	Микроэлементы в медицине. Том 4 Выпуск 1	Москва, 2003 г. 75 стр.		70 р. 00 к.
41.	Журнал «РОСМЭМ»	Микроэлементы в медицине. Том 4 Выпуск 2	2003 г.		70 р. 00 к.
42.	Журнал «РОСМЭМ»	Микроэлементы в медицине. Том 4 Выпуск 3	2003 г.		70 р. 00 к.
43.	Журнал «РОСМЭМ»	Микроэлементы в медицине. Том 4 Выпуск 4	2003 г.		70 р. 00 к.
44.	Журнал «РОСМЭМ»	Микроэлементы в медицине. Том 5 Выпуск 1	2004 г.		70 р. 00 к.
45.	Журнал «РОСМЭМ»	Микроэлементы в медицине. Том 5 Выпуск 2	2004 г.		70 р. 00 к.
46.	Журнал	Trace Elements in Medicine and Biology	2002 г.		250 р. 00 к.

47.	Журнал	Trace Elements in Medicine and Biology №1	2002 г.	250 р. 00 к.
48.	Журнал	Trace Elements in Medicine and Biology №2	2002 г.	250 р. 00 к.
49.	Журнал	Trace Elements in Medicine and Biology №3	2002 г.	250 р. 00 к.
50.	Журнал	Trace Elements in Medicine and Biology №4	2002 г.	250 р. 00 к.
51.	Журнал	Trace Elements in Medicine and Biology №1	2003 г.	250 р. 00 к.
52.	А.В. Скальный, И.А. Рудаков	«Биоэлементы в медицине»	2003 г.	170 р.00 к.
53.	Скальный А.В.	«Химические элементы в физиологии и экологии человека»	2003 г.	150 р.00 к.
54.	В.Г. Маймулов, И.Ш. Якубова, Т.С. Чернякина	«Питание и здоровье детей»	2003 г.	180 р. 00 к.
55.	А.В. Скальный, А.Т. Быков	«Эколого-физиологические аспекты применения макро- и микроэлементов в восстановительной медицине»	Оренбург, 2003 г. 198 стр., ТП	180 р. 00 к.
56.	А.В. Скальный, А.Т. Быков, Е.П. Серебрянский, М.Г. Скальная	«Медико-экологическая оценка риска гипермикроэлементозов у населения мегаполиса»	Оренбург, 2003 г. 132 стр, ТП	160 р. 00 к.
57.	А.А. Подколзин, К.Г. Гуревич	«Действие биологически активных веществ в малых дозах»	Москва, 2002г. изд-во «КМК» 170 стр, МП	120 р. 00 к.
58.	М.Г. Скальная, Р.М. Дубовой, А.В. Скальный	«Химические элементы-микронутриенты как резерв восстановления здоровья жителей России»	Оренбург 2004 г.	150 р. 00 к.

Примечание: МП – мягкий переплет, ТП – твердый переплет

Для членов «РОСМЭМ»

(Российское общество медицинской элементологии) скидка на издания - 20%.

Председателю Общероссийского союза
общественных объединений «Российское
общество медицинской элементологии»
Скальному Анатолию Викторовичу
от _____

Заявление

Прошу принять меня в действительные члены ОСОО «Российское общество медицинской элементологии». Цели и задачи Общества разделяю и поддерживаю. Обязуюсь выполнять требования устава и содействовать развитию Общества. С уставом Общества ознакомлен.

Дата: _____ (Подпись)

Прошу оформить мне льготную подписку на журнал «Микроэлементы в медицине» (стоимость членского взноса, дающего право на 20% скидку на издания РОСМЭМ, с подпиской, - **600 рублей**).

Дата: _____ (Подпись)

Прошу оформить мне льготную подписку на журнал «Микроэлементы в медицине» и журнал «Trace Elements in Medicine and Biology» (стоимость членского взноса, дающего право на 20% скидку на издания РОСМЭМ, с подпиской на два журнала, - **1300 рублей**).

Дата: _____ (Подпись)

Анкета

члена ОСОО «Российское общество медицинской элементологии»

- 1. Ф.И.О.:** _____
- 2. Год рождения**_____
- 3. Пол:**_____
- 4. Домашний адрес:** _____

телефон:_____

- 5. Профессия (специальность):**_____
- 6. Стаж работы по специальности (лет):**_____
- 7. Ученое звание:**_____
- 8. Педагогическое звание:**_____
- 9. ВУЗ и год его окончания:**_____

10. Темы диссертационных работ, даты защиты, специальность по реестру ВАК:

11. Область научных интересов в настоящее время:_____

12. Служебный адрес:_____

телефон:_____

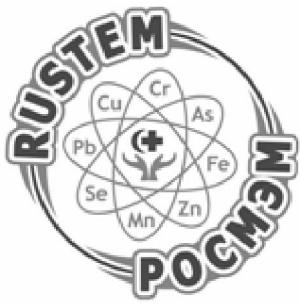
контактный адрес электронной почты:_____

13. Должность:_____

14. Членом каких научных обществ являетесь:_____

15. Список опубликованных научных работ (приложить).

16. Список патентов, авторских свидетельств на изобретения, рационализаторские предложения (приложить).



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ
ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
МЕДИЦИНСКОЙ ЭЛЕМЕНТОЛОГИИ»**

Земляной Вал, д.46/48
103064, Москва, Россия

Тел/Факс: (095) 917-7121, 916-1548 , 916-0138
E-mail: skalny@orc.ru, skalny3@orc.ru

«Российское общество медицинской элементологии» (РОСМЭМ), член «Федерации европейских обществ по изучению микроэлементов и минералов», основанное в 2001 г., предлагает получение сертификата, подтверждающего рекомендацию РОСМЭМ предлагаемых Вами услуг или товаров для потребителей.

Условия сотрудничества:

Стоимость рекомендации одной позиции - **15000 руб.** (возможна поквартальная оплата).

Рекомендация РОСМЭМ включает:

- Заключение эксперта РОСМЭМ по качеству услуги или товара, анализ препарата, БАДП, продукта питания, питьевой воды, сока и т.д. на содержание химических элементов (4 анализа в год), с выдачей заключения испытательной лаборатории АНО «ЦБМ», аккредитованной при Федеральном центре Госсанэпиднадзора РФ;
- Реклама Ваших препаратов и услуг на страницах ежеквартального журнала «Микроэлементы в медицине» (ISSN 1607-9957, основной тираж 1000 экземпляров, подписной индекс в каталоге «Пресса России» 39077). Журнал рассыпается в профильные НИИ и ВУЗы РФ и ряда стран СНГ, Центры Госсанэпиднадзора. Читателями журнала являются ученые-медики, биологи, экологи, фармацевты и врачи всех специальностей (объем (полоса) -1/4, черно-белая);
- Право на размещение на товарах и услугах (буклеты, этикетки, информационные материалы и т.д.) логотипа РОСМЭМ и фразы: "Рекомендовано Российским обществом медицинской элементологии".

Фирмам, заключившим договор, выдается сертификат сроком действия 1 календарный год с момента заключения договора.

Контактные лица: Скальный Владимир Викторович,
Деменков Алексей Юрьевич