

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

## ДЕФИЦИТ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ И ПРОБЛЕМА КОМОРБИДНОСТИ

А.М. Василенко<sup>1\*</sup>, М.М. Шарипова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии

Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Минздрава России, Москва

**РЕЗЮМЕ.** Коморбидность (КМ) рассматривается как одна из актуальных нерешенных проблем современной медицины. В течение последних 30 лет по всему миру неуклонно возрастает как количество пациентов, страдающих более чем двумя одновременно протекающими заболеваниями, так и число составляющих КМ нозологических форм. Исходя из сущности КМ, подходы к её профилактике и лечению должны основываться на методах, направленных на коррекцию общих этиопатогенетических механизмов составляющих заболеваний, в качестве которых можно рассматривать дефицит эссенциальных микроэлементов (ЭМЭ). Популяционные исследования свидетельствуют о широкой и возрастающей распространённости микроэлементозов и их связи с заболеваемостью. Микроэлементозы могут рассматриваться и как причина, и как следствие имеющегося у пациента заболевания, однако этиологической роли дефицита ЭМЭ *per se* посвящены единичные исследования. Дилемму причинно-следственных отношений микроэлементозов и КМ предлагается решать в контексте эволюционной медицины и биогеохимии В.И. Вернадского. Концепция эволюционной медицины трактует этиологию и патогенез болезней современного человека с позиций их несоответствия сложившимся в процессе эволюции адаптационным механизмам и способствует появлению новых воззрений на этиологию и патогенез различных нозологических форм. Изучение химического состава биообъектов привело В.И. Вернадского к выводу, что за некоторыми исключениями большинство элементов таблицы Менделеева входят в состав живого вещества, а изменения их распределения в биосфере являются одним из важнейших факторов формирования живых систем. Исходя из парадигмы эволюционной медицины и логики биогеохимии, дефицит ЭМЭ в большинстве случаев следует рассматривать как причину, а не следствие болезни. Дефицит ЭМЭ является общим преморбидным фоном широкого круга заболеваний, сопровождает все стадии их патогенеза, а следовательно, лежит в основе возникновения КМ. Это обусловлено плюрипотентной биологической ролью ряда ЭМЭ, их вовлечением в регуляцию сразу нескольких витальных процессов. Наиболее широкими спектрами плюрипотентного действия характеризуются цинк, медь, магний и железо. На основе анализа данных о пандемии микроэлементозов, плюрипотентной роли эссенциальных микроэлементов в витальных процессах, причинно-следственных отношений микроэлементозов и разнообразных болезней с позиций эволюционной медицины и биогеохимической концепции выдвигается гипотеза об этиологической роли дефицита эссенциальных микроэлементов в развитии КМ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** коморбидность, микроэлементозы, эссенциальные микроэлементы, биогеохимическая концепция, эволюционная медицина.

### ВВЕДЕНИЕ

Коморбидность (КМ) – сочетание у одного пациента двух и более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени, вне зависимости от активности каждого из них (Беялов, 2016; Верткин, 2016), признаётся актуальной проблемой современной медицины, о чём косвенно свидетельствуют данные базы PubMed. По со-

стоянию на 12.03.2018 г. по поисковому слову «comorbidities» зафиксировано 160209 публикаций, при этом с 1970 по 1995 гг. их число возросло с 1 до 854, с 2010 по 2016 гг. – с 6183 до 9374, а за первые два месяца 2018 г. зарегистрировано 1405 публикаций. Сведения об общих факторах риска и эпидемиологии КМ содержат регулярно публикующиеся с 1993 г. отчёты по исследованиям проекта «Global burden of disease» (GBD) –

\* Адрес для переписки:

Василенко Алексей Михайлович

E-mail: vasilenko-a-m@mail.ru

Глобальное бремя болезней. По данным российских исследований эпидемиология КМ значительно превышает 30%. В период 1988–1994 гг. число больных с пятью и более одновременно существующих болезней составляло 42%, а в 2003–2008 гг. увеличилось до 58% (Ширинский, 2014). Более чем восьмилетнее наблюдение 405878 пациентов, имевших маркеры сердечно-сосудистых заболеваний (артериальное давление, общий холестерин и частота сердечных сокращений), диабета, хронической болезни почек (протеинурия и скорость клубочковой фильтрации), болезни легких и подагрического артрита (мочевая кислота), показало, что их наличие способствует более чем 1/5 риска развития рака и более 1/3 риска смерти от него (Tu et al., 2018). Среди молодых пациентов распространенность КМ и число входящих в неё нозологических форм составляют 69 и 2,8%, а у пациентов старше 65 лет – 98 и 6,4% соответственно (Fortin, et al., 2005).

Популяционные исследования свидетельствуют о широкой и возрастающей распространенности микроэлементозов и их связи с заболеваемостью (Скальный, Грабеклис и др., 2012; Скальный, 2018). Вероятно, параллельно возрастающие эпидемии дефицита ЭМЭ и КМ не случайны. Клинические проявления КМ весьма разнообразны и индивидуальны, что значительно осложняет выбор оптимальных алгоритмов лечебно-диагностической деятельности врача. Одним из негативных следствий КМ является часто встречающаяся полипрагмазия, приводящая к лекарственным ятрогениям, повышению стоимости лечения и снижению приверженности пациентов к нему. Исходя из сущности КМ, подходы к её профилактике и лечению должны основываться на методах, направленных на коррекцию общих этиопатогенетических механизмов составляющих заболеваний. В качестве таковых могут рассматриваться нарушения химического гомеостаза организма, особенно в виде дефицита эссенциальных микроэлементов, именуемых микроэлементозами.

**Микроэлементоз – причина или следствие болезни?** Сложное сочетание механизмов развития КМ затрудняет четкое определение их причинно-следственных отношений, что, в частности, проявляется в отношении роли микроэлементоза в ее развитии. Обычно определение микроэлементного состава проводится у больных, поэтому его нарушения часто рассматриваются как следствие актуального патологического

состояния. Например, при хронической гастродуоденальной патологии дисбаланс биоэлементного состава организма рассматривается как следствие нарушения функций органов пищеварения, которое сопровождается синдромом мальабсорбции. Независимо от формы (врожденной или приобретенной) мальабсорбция ограничивает поступление ЭМЭ из желудочно-кишечного тракта в кровь, а следовательно, и ко всем тканям организма (Бельмер, Гасилина, 2009).

В качестве фактора риска развития дефицита Fe рассматривается ожирение (Aigner et al., 2014). Содержание крыс на высокожировой диете, приводящей к увеличению эпидидимальной, ретроперитонеальной и общей массы жировой ткани, сопровождается снижением содержания Cu, I, Mn, Se и Zn в печени. При этом в эпидидимальной жировой ткани снижается содержание Cr, V, Co, Cu, Fe и I, а в ретроперитонеальной – Co, Cu, I, Cr, V, Fe и Zn. В шерсти экспериментальных животных увеличивается содержание Co, Mn, Si и V и снижается Se и I. Однако авторы предполагают, что изменения микроэлементного статуса являются первичными и предшествуют другим нарушениям метаболизма, вызванными ожирением (Тиньков и др. 2016). Экологически обусловленный дефицит Mg, Zn, Cu, Mn и Co рассматривается в числе факторов риска возникновения гипертонической болезни (Яхияев и др., 2016).

Дефицит одновременно нескольких ЭМЭ характерен для многих широко распространенных заболеваний и может служить характеристикой популяционного здоровья. Так, дети I группы здоровья характеризуются более высокими концентрациями Ca, Fe, Mg и Zn по сравнению с другими группами. Во II группе здоровья содержание Ca, Fe, Mg было достоверно ниже, чем в I группе. В III и IV группах был обнаружен выраженный дефицит Fe и Zn. Наиболее выраженные отклонения от среднестатистической нормы содержания ЭМЭ были обнаружены у детей, страдающих хроническими заболеваниями: атопическим дерматитом, бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2-го типа (СД2) (Скальный и др., 2016). Гомеостаз ЭМЭ рассматривается как основа обеспечения функциональных резервов организма в условиях действия экстремальных факторов. Содержания Zn, K и Se положительно, а Cd, Hg, Ni и As отрицательно коррелируют с уровнем физического развития и высокими адаптационными резервами (Зайцева и др., 2016).

Микроэлементозы могут рассматриваться как причина, а также как следствие имеющегося у пациента заболевания (Панченко и др., 2004; Акарачкова и др., 2016; Скальная, Скальный, 2015). Однако этиологической роли дефицита ЭМЭ *per se* посвящены единичные исследования, авторы которых призывают к увеличению числа исследований, направленных на выявление общих факторов риска развития КМ, что приведёт к оптимизации стратегий её профилактики (Gijssen et al., 2001). В решении дилеммы причинно-следственных отношений микроэлементозов и КМ полезным может оказаться их рассмотрение в контексте эволюционной медицины. Она трактует этиологию и патогенез болезней современного человека с позиций их несоответствия сложившимся в процессе эволюции адаптационным механизмам и служит концептуальным подходом к анализу и осмыслению клиницистами данных полногеномного секвенирования, транскриптомики, эпигеномики и метаболомики. Концепция эволюционной медицины способствует появлению новых воззрений на этиологию и патогенез различных нозологических форм и КМ (Тейлор, 2016). Изучение химического состава биообъектов привело В.И. Вернадского к выводу, что, за некоторым исключением, большинство элементов таблицы Менделеева входит в состав живого вещества, а изменения их распределения в биосфере являются одним из важнейших факторов формирования живых систем в абиогенной среде. Биогеохимия В.И. Вернадского явилась предтечей современного научного направления, именуемого медицинской элементологией. Исходя из логики биогеохимии и парадигмы эволюционной медицины, дефицит ЭМЭ в большинстве случаев следует рассматривать как причину, а не следствие болезни.

Нормальное функционирование организма обеспечивается в пределах узкого диапазона концентраций химических элементов, особенно тех, которые относятся к группе ЭМЭ: Fe, Zn, Cu, Mn, Mo, Co, Cr, Se, I. Как их дефицит, так и избыток приводят к нарушениям метаболизма и возникновению разнообразных заболеваний. Согласно данным литературы, всего лишь 3% населения Земли не имеют нарушений минерального обмена, являющихся первопричиной или индикатором примерно 95% всех известных заболеваний. В России наиболее часто встречаются дефициты Zn, Se, Cu, Mn и Cr. Дефицит ЭМЭ влияет на все витальные процессы на разных этапах онтогенеза –

от эмбрионального развития до старческого возраста, сопутствует всем патологическим состояниям, при которых они определялись. Ряд ЭМЭ контролирует метаболические процессы, функции нейроэндокринной, иммунной и репродуктивной систем (Скальный, 2004; Скальный и др., 2005; Рустембекова, Барабошкина, 2006).

Дефицит ЭМЭ является общим преморбидным фоном широкого круга заболеваний, сопровождает все стадии их патогенеза, а следовательно, лежит в основе возникновения КМ. Это обусловлено плюрипотентной биологической ролью ряда ЭМЭ, их вовлечением в регуляцию сразу нескольких витальных процессов. Наиболее широкими спектрами плюрипотентного действия характеризуются Zn, Cu, Mg и Fe.

**Плюрипотентное действие Zn** обусловлено тем, что он является компонентом более 300 металлоферментов, участвующих в обмене белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот, и необходим для функционирования ДНК- и РНК-полимераз, контролирующих биосинтез белков. Цинк входит также в состав ключевого антиоксидантного фермента (Zn, Cu)-супероксид дисмутазы и усиливает действие других антиоксидантов. В составе костной щелочной фосфатазы он участвует в созревании костной ткани, а кроме того, – в делении и дифференцировке различных клеточных популяций, обеспечивая репаративные процессы, в развитии и функционировании нейроэндокринной и иммунной систем, в регуляции проницаемости кожных покровов. Показано его участие в регуляции адаптационных механизмов при гипоксемии, при этом увеличивается ёмкостно/транспортная способность гемоглобина по отношению к O<sub>2</sub> (Кудрин, Громова, 2006).

Ионы цинка участвуют в процессах нейрогенеза, нейродегенерации и патогенезе психоневрологических заболеваний. Дефицит Zn в критические периоды развития головного мозга (8–12 недели гестации и III триместр беременности) сопровождается уменьшением его объема, общего числа нейронов, замедлением формирования психомоторных и поведенческих реакций в грудном и раннем постнатальном периодах. Оказывая нейропротективное действие, Zn предотвращает гибель нейронов, вызванную тяжёлыми металлами, препятствует повреждению гематоэнцефалического барьера, индуцированного провоспалительным цитокином фактором некроза опухоли (ФНО альфа) и оксидом азота (Студеникин и др., 2012).

Цинк непосредственно обуславливает общий гормональный статус организма. Он влияет на синтез и секрецию гипоталамо-гипофизарных гормонов, функции щитовидной железы, надпочечников, поджелудочной железы, гонад. Цинк – ключевой ЭМЭ в обмене углеводов и жиров. Он не только принимает участие в процессинге и хранении инсулина панкреатическими  $\beta$ -клетками, но и является сигнальной молекулой для  $\alpha$ -клеток, высвобождаясь во внеклеточное пространство после его секреции. В качестве кофактора Zn регулирует все инсулинозависимые процессы, повышая интенсивность распада жиров, нормализует жировой обмен, предотвращая развитие метаболического синдрома (Шейбак, 2015). Цинк необходим для реализации биологических эффектов тиреоидных гормонов. При аутоиммунном тиреоидите его содержание в сыворотке крови снижается более чем на 60% (Рустембекова, 2012). Дефицит Zn ведет к замедленному развитию половых желез, а у самок – к гипогалактии, а также пагубно действует на овогенез и сперматогенез (Ménézo et al., 2011; Yamaguchi et al., 2009).

Цинк необходим для нормального функционирования иммунной системы. Он препятствует развитию иммунодефицитов, стимулирует антителогенез. Его дефицит приводит к нарушениям структуры и метаболизма лимфоцитов, изменениям в соотношении Т-лимфоцитов-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, и как следствие, к подавлению клеточного иммунитета. При дефиците Zn снижается также фагоцитарная активность макрофагов и экспрессия антигенов главного комплекса гистосовместимости на них, нарушается контроль за высвобождением гистамина базофилами и тучными клетками, что приводит к развитию аллергических реакций. У детей с дефицитом Zn выявляется гипогаммаглобулинемия, пониженное образование всего спектра медиаторов межклеточного взаимодействия, нарушение трансформации тимulina в активную форму. При значительном дефиците Zn у детей может наблюдаться атрофия тимуса, миндалин, лимфатических узлов, селезенки. Кроме того, при дефиците Zn ослабевают барьерные функции эпителия респираторного и желудочно-кишечного трактов, повреждается эпидермис (Кудрин, Громова, 2007; Зайцева и др., 2016). Из анализа данных литературы следует, что дефицит Zn негативно влияет как на развитие, так и функционирование различных систем организма, а следовательно, может слу-

жить основой возникновения КМ. К аналогичному выводу приводит обобщение данных и о роли дефицита других ЭМЭ.

**Плюрипотентное действие Cu** обусловлено тем, что она входит в состав витаминов, миелиновых оболочек нервов, ряда гормонов и ферментов, участвующих в обмене веществ и тканевом дыхании. Являясь кофактором таких ферментов, как цитохромоксидаза, аскорбиноксидаза, церулоплазмин, Cu участвует в энергетическом и пластическом обменах. Медь катализирует окисление гистамина и адреналина, оказывающих противовоспалительное и обезболивающее действие. Она необходима также для формирования структуры и обеспечения функций костной и соединительной тканей.

Наиболее важной функцией Cu считается её роль в главных концевых оксидазах — цитохромоксидазе, оксидазе аскорбиновой кислоты и тироназе. Церулоплазмин, содержащий 90% всей находящейся в плазме меди, участвует в ответе на стрессорные воздействия, эндокринные нарушения, катализирует окисление ароматических аминов: адреналина, норадреналина, серотонина. Дефицит Cu сопровождается нарушением синтеза норадреналина и дофамина в головном мозге, снижением синтеза миелина и активацией перекисного окисления липидов, сочетание которых обуславливает нарушение функций центральной нервной системы. Связанная с дефицитом Cu недостаточная миелинизация структурных элементов коры и полосатого тела приводит к развитию атаксии и рассеянного склероза. Имеются данные о том, что болезни Альцгеймера и Паркинсона связаны с окислительными процессами, которые, в частности, стимулируются недостаточной активностью медьсодержащих ферментов супероксиддисмутазы и церулоплазмينا (Осипова, 2005; Кудрин, Громова, 2006).

Медь влияет на активность ряда гормонов гипофиза и периферических эндокринных желез. У больных СД2 содержание Cu снижается на 30–50% от среднестатистической нормы. Медь инактивирует инсулиназу, повышая суммарный эффект инсулина, а ионы Cu активируют процесс гликолиза. Действие Cu на углеводный обмен проявляется ускорением процесса окисления глюкозы и торможением распада гликогена в печени. Дефицит Cu сопровождается гиперхолестеринемией, которая может стать причиной раннего развития атеросклероза и ишемической болезни сердца. При восполнении её дефицита у

больных снижается гипергликемия, исчезает глюкозурия, улучшается общее состояние. Соли Cu способны подавлять развитие адреналиновой гипергликемии (Скальный, 2004). Медь оказывает существенное влияние на состояние щитовидной железы. У больных как при гипотиреозе, так и эутиреозе снижается содержание сразу пяти ЭМЭ: Se, Fe, Cu, Zn, Mn, тогда как при тиреотоксикозе содержание Cu в крови повышается (Барышева, 2008). Дефицит Cu приводит к нарушениям в иммунной системе: подавлению миелопоэза в костном мозге, миграции макрофагов и их функциональной активности, снижению синтеза интерлейкина (ИЛ)-2 Т-лимфоцитами, а также подавлению активности системы комплемента (Зайцева и др., 2016).

**Плюрипотентное действие Mg** обусловлено тем, что он является облигатным кофактором более 325 ферментных систем, участвующих практически во всех жизненных процессах. Ферменты, содержащие  $Mg^{2+}$ , обеспечивают энергетические и пластические процессы в нервной и глиальной тканях. Они участвуют в гидролизе АТФ и регуляции синтеза ацетилхолина, норадреналина, нейропептидов, миелиновых липопротеидных комплексов. Магний влияет также на процессы, тормозящие возбуждение в коре головного мозга, обеспечивая седативное и противосудорожное действие.

Недостаточность Mg обнаруживается у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, девиантными формами поведения, судорожными состояниями, аутизмом, нарушением эмоциональной сферы, депрессиями. Снижение внутриклеточной концентрации Mg характерно при шизофрении. Длительный дефицит Mg — достоверный фактор риска возникновения острых нарушений мозгового кровообращения (Осипова, 2005; Кудрин, Громова, 2006). Степень дефицита Mg достоверно коррелирует с частотой приступов головной боли напряжения и выраженностью таких коморбидных состояний, как вегетативная дисфункция, тревога и/или депрессия (Акарачкова и др., 2017).

В условиях экспериментального алиментарного дефицита Mg обнаружены повреждения нейронов крупно- и мелкоклеточных частей ядер гипоталамуса, эпителиоцитов аденогипофиза, лютеоцитов яичников и нарушения эндо- и миометрия во всех звеньях гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Компенсаторно-приспособительные реакции гипоталамо-гипофизарно-гонад-

ной системы варьируют от изменений глиального микроокружения в гипоталамических ядрах до структурной перестройки стромы и сосудистого русла в яичниках. Дефицит Mg неблагоприятно сказывается и на репродуктивной системе самцов, в частности, у самцов крыс фиксировали повышение числа патологических и неподвижных форм сперматозоидов (Спасов и др., 2017).

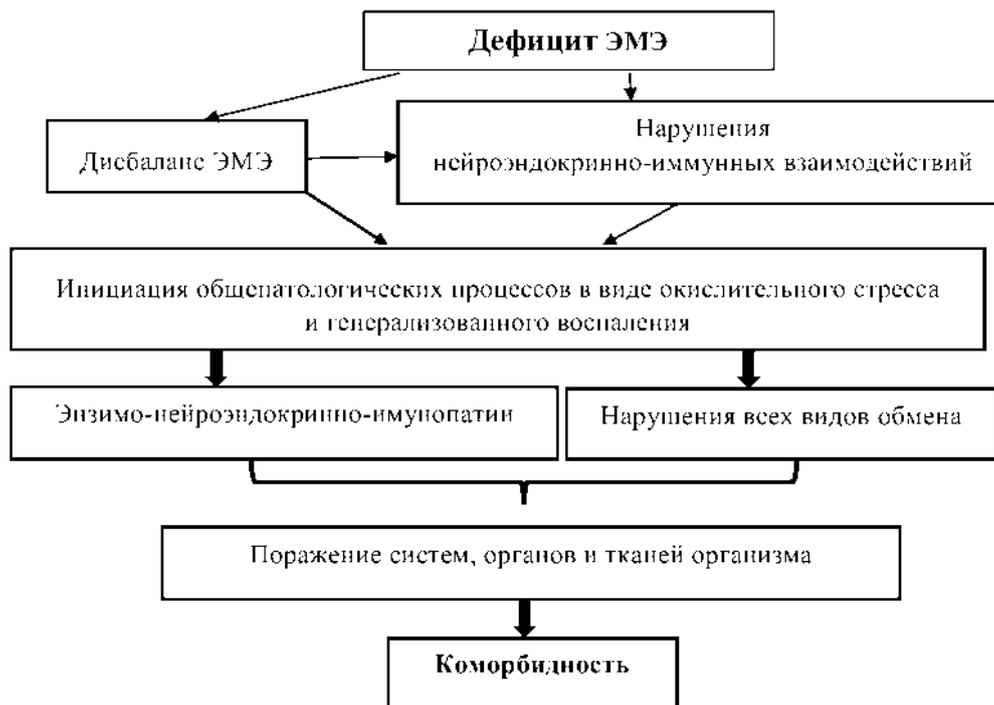
**Плюрипотентное действие Fe** не ограничивается его участием в образовании гемоглобина и миоглобина. Оно оказывает существенное влияние на функционирование иммунной и дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта. При дефиците Fe в крови снижается содержание цитокинов ИЛ-10, ИЛ-12p40 и интерферона гамма, нарушается баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, повышается риск аутоиммунных заболеваний (Kuvibidila, Warriar, 2004), а также наблюдается поражение слизистой желудочно-кишечного тракта и развитие дисбактериоза. Выделены «железодефицитный фенотип ожирения» и «дисметаболический синдром перегрузки железом», представляющие собой КМ нарушений обмена Fe и метаболического синдрома (Aigner et al., 2014; Дворецкий, Ивлева, 2015). Ожирение может являться как причиной, так и следствием нарушений обмена Fe. Возможно формирование порочного круга, в котором дефицит Fe в крови, кумуляция его в жировой ткани и ожирение являются самоподдерживающимися процессами (Никоноров и др., 2015). Дефицит Fe может рассматриваться как основа КМ печёночной недостаточности, СД2, артритов, кардиомиопатии и периферической невропатии (Рустембекова, Барабошкина, 2006).

Анализ результатов крупномасштабных исследований, наряду с представленными ЭМЭ, позволил выявить многочисленные взаимосвязи между заболеваемостью различными классами болезней и содержанием в организме человека других макро- и микроэлементов (Скальный и др., 2012). Например, дефицит Mn коррелирует с распространенностью болезней костно-мышечной системы, соединительной ткани и органов пищеварения. Следует иметь в виду, что не только дефицит, но и избыток ЭМЭ может отрицательно влиять на функционирование различных систем организма. Так, Se необходим для роста фибробластов человека и других типов клеток в культуре *in vitro*. Его избыточное накопление в организме приводит к подавлению функций иммунной и цветочной систем, способствует ро-

сту новообразований. Дефицит какого-либо одного ЭМЭ практически никогда не бывает изолированным. Вследствие наличия угнетающих и стимулирующих взаимосвязей ЭМЭ всегда развивается общий дисбаланс их обмена, инициирующий развитие КМ. Например, развитие иммунодефицитов может быть связано с нарушением баланса таких ЭМЭ, как Zn, Se, Mg и Co. От-

ставание в физическом и психическом развитии детей связывают с дисбалансом Zn, Cu и Co, а нарушения функций сердечно-сосудистой системы – K, Mg и Se.

На основании анализа данных литературы предлагается гипотеза о роли дефицита ЭМЭ в возникновении КМ, схематическое изображение которой представлено на рисунке.



Схематическое представление гипотезы о роли дефицита микроэлементов в возникновении коморбидности

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарастающий прессинг агрессивных экологических факторов и увеличение продолжительности жизни людей способствуют возрастанию распространённости КМ. Несмотря на интенсивные исследования последних лет, оптимальные принципы ведения коморбидных больных пока находятся в стадии разработки. Коморбидность обусловлена общими этиологическими факторами и патогенетическими механизмами развития составляющих её заболеваний. К таковым относятся нарушения химического гомеостаза организма, особенно в виде дефицита ЭМЭ.

Не исключена возможность участия нарушений минерального обмена как в этиологии, так и патогенезе различных заболеваний. Однако дефицит ЭМЭ с позиций биогеохимической теории и эволюционной медицины является скорее

этиологическим, нежели патогенетическим фактором возникновения не только множества самостоятельных нозологических форм, но и КМ. Это заключение подтверждается следующими аргументами: ЭМЭ влияют на все жизненные процессы на всех этапах онтогенеза – от эмбрионального развития до старческого возраста, их дисбаланс сопутствует всем патологическим состояниям, при которых они изучались. Дефицит большинства ЭМЭ неблагоприятно влияет на функции трех основных регулирующих систем организма — нервную, эндокринную и иммунную. Гомеостаз ЭМЭ служит основой обеспечения функциональных резервов организма, его нарушения сопровождают разнообразные формы стресса, отражаются на адаптационных возможностях организма. Дефицит ЭМЭ является общим преморбидным фоном широкого круга за-

болеваний, сопровождает все стадии их патогенеза. Есть основания полагать, что мониторинг и целенаправленная коррекция нарушений баланса макро- и микроэлементов элементного статуса могут служить реальным подходом к решению проблемы пандемии КМ.

### ЛИТЕРАТУРА

Акарачкова Е.С., Громова О.А., Котова О.В. Головная боль напряжения и дефицит магния. Стресс под контролем. 2017. № 1. С. 41–47.

Акарачкова Е.С., Кадырова Л.Р. Котова О.В. Дефицит магния как причина и следствие остеопороза. Фарматека. 2016. №7 (320). С. 86–91.

Барышева Е.С. Роль микроэлементов в функциональном и структурном гомеостазе щитовидной железы (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М. 2008.

Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Микроэлементы при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8. № 1. С. 121–124.

Белялов Ф.И. Лечение болезней в условиях коморбидности. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016. 544 с.

Вёрткин А.Л. Коморбидный Пациент. Руководство Для Практических Врачей. Изд-во «Эксмо». 2016.

Гельцер Б.И., Курпатов И.Г., Заяц Ю.В. Хроническая obstructивная болезнь легких и цереброваскулярные заболевания: структурно-функциональные и клинические аспекты коморбидности. Терапевтический архив. 2018. № 3. С. 81–88.

Дворецкий Л.И., Ивлева О.В. Ожирение и желездефицит. Еще одна коморбидность? Архив внутренней медицины. 2015. № 5(25). С. 9–16.

Зайцева И.П., Грабеклис А.Р., Детков В.Ю., Фесюн А.Д. Зависимость показателей физического развития и функциональной подготовленности от элементного статуса организма. Микроэлементы в медицине. 2016. Т. 17. № 4. С. 16–20. DOI: 10.19112/2413-6174-2016-17-4-16-20.

Кудрин А.В. Громова О.А. Микроэлементы в иммунопатологии и онкологии. М.: ГэотарМед. 2007. 617 с.

Кудрин А.В. Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. М.: ГэотарМед. 2006. 303 с.

Никоноров А.А., Тиньков А.А., Попова Е.В., Немерешина О.Н., Гатиатулина Е.Р., Скальная М.Г., Скальный А.В. Железо и ожирение: потерпевший или подозреваемый? Микроэлементы в медицине. 2015. № 16(2). С. 3–9. DOI: 10.19112/2413-6174-2015-16-2-3-9.

Осипова Е.В. Роль химических элементов в деятельности нервной системы (обзор). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2005. Т. 1. № 39. С. 79–84.

Панченко Л.Ф., Маев И.В., Гуревич К.Г. Клиническая биохимия микроэлементов. М.: ГОУ ВУНМЦ. 2004. 368 с.

Рустембекова С.А. Полимикрозелементоз в патогенезе, Диагностики и лечении аутоиммунного тиреоидита у боль-

ных разных возрастных групп. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М. 2012.

Рустембекова С.А., Барабошкина Т.А. Микроэлементозы и факторы экологического риска. Под ред. В.В. Горшкова. М.: Университетская книга; Логос. 2006. 112 с.

Скальный А.В., Грабеклис А.Р., Демидов В.А., Детков В.Ю., Скальная М.Г., Березкина Е.С. Связь элементного статуса населения центрального федерального округа с заболеваемостью. Часть 2. Эссенциальные и условно эссенциальные химические элементы. Микроэлементы в медицине. 2012. № 13(2): 1–7.

Скальный А.В., Рудаков И.А., Нотова С.В., Скальный В.В., Бурцева Т.И., Баранова О.В., Губайдулина С.Г. Биоэлементология: основные понятия и термины. Оренбург: ГОУ ОГУ, 2005. 50 с.

Скальный А.В., Скальная М.Г., Демидов В.А., Грабеклис А.Р. Содержание химических элементов в волосах детского населения Москвы: связь с заболеваемостью (1995–2004 гг.). Микроэлементы в медицине. 2016. № 17(1). С. 10–18. DOI: 10.19112/2413-6174-2016.

Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Шелковский В.И. Цинк в нейропедиатрии и нейродиетологии. Лечащий врач. 2012. № 1. С. 44–49.

Тейлор Дж. Здоровье по Дарвину. Почему мы болеем и как это связано с эволюцией. Альпина Паблишер 2016. 333 с.

Тиньков А.А., Гатиатулина Е.Р., Попова Е.В., Полякова В.С., Скальная А.А. Аглетдинов Э.Ф., Радыш И.В., Карганов М.Ю., Скальный А.В. Влияние адипогенной диеты в раннем возрасте на содержание микроэлементов в тканях крыс. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2016. Т. 60. № 4. С. 79–85.

Шейбак В.М. Синтез и секреция инсулина: роль катионов цинка. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. № 1. С. 5–8.

Яхияев М.А., Салихов Ш.К., Абусуев С.А., Хачиров Д.Г. Артериальная гипертензия – следствие нарушения микроэлементного статуса объектов биосферы. Микроэлементы в медицине. 2016. № 17(2). С. 10–14. DOI: 10.19112/2413-6174-2016-17-2-10-14.

Aigner E., Feldman A., Datz C. Obesity as an Emerging Risk Factor for Iron Deficiency. *Nutrients*. 2014, 6(9): 3587–3600.

Gijzen R., Hoesmans N., Schellevis F.G., Ruwaard D., Satariano W.A. Causes and consequences of comorbidity: a review. *J. Clin. Epidemiol.* 2001, 54(7): 661–674.

Fortin M., Bravo G., Hudon C., Vanasse A., Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann. Fam. Med.* 2005, 3: 223–228.

Tu H., Wen C.P., Tsai S.P., Chow W.H., Wen C., Ye Y., Zhao H., Tsai M.K., Huang M., Dinney C.P., et al. Cancer risk associated with chronic diseases and disease markers: prospective cohort study. *BMJ*. 2018, Jan 31. 360: k134. doi: 10.1136/bmj.k134.

## DEFICIENCIES OF TRACE ELEMENTS AND THE PROBLEM OF COMORBIDITY

*A.M. Vasilenko<sup>1</sup>, M.M. Sharipova<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of the Russian Federation;  
New Arbat, 32, Moscow, 121099, Russia

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
Delegatskaya st., 20, str. 1, Moscow, 127473, Russia

**ABSTRACT.** Comorbidity is considered as one of the actual unsolved problem of modern medicine. Over the past thirty years both the amount of patients with more than one chronic disease and with comorbid diseases have been increasing worldwide. According to the essence of comorbidity, approaches to its prevention and treatment should be based on methods aimed at correcting the general etiopathogenetic mechanisms of the components of the disease, such as deficiency of essential microelements. Popular studies indicate wide and increasing prevalence of microelementosis and their connection with morbidity. Microelementosis can be considered both as a cause and as a result of a patient's disease. However, only a few studies are devoted to the etiological role of essential microelements deficiency per se. The dilemma of the cause-effect relationship of microelementosis and comorbidity is proposed to be solved in the context of evolutionary medicine and biogeochemistry by V.I. Vernadsky. The concept of evolutionary medicine defines the etiology and pathogenesis of modern human diseases from the standpoint of their inconsistency with the adaptation mechanisms established in the evolutionary process and contributes to the emergence of new views on the etiology and pathogenesis of various nosological forms. The study of the chemical compound of biological objects conducted by V.I. Vernadsky showed that, the most of the elements of the periodic table are part of living matter, and the changes in their distribution in the biosphere are one of the most important factors in the formation of living systems. Based on the paradigm of evolutionary medicine and the logic of biogeochemistry, microelements deficiency should be considered as a cause, not as a consequence of the disease in most cases. The lack of microelements is a common premorbid background of a wide range of diseases. It accompanies all stages of disease pathogenesis, and, therefore, and becomes the reason of comorbidity. This is due to the pluripotent biological role of a number of microelements, their involvement in the regulation of several vital processes. Zinc, copper, magnesium and iron are characterized by wide spectra of pluripotent action. Based on the analysis of data on the pandemic of microelementosis, the pluripotent role of essential microelements in vital processes, the cause-effect relationships of microelementosis and various diseases, from the standpoint of evolutionary medicine and biogeochemical concept, a hypothesis is put forward on the etiological role of the deficiency of essential microelements in the development of comorbidity.

**KEYWORDS:** comorbidity, trace elements, essential trace elements, biogeochemical concept, evolutionary medicine.

### REFERENCES

- Akarachkova E.S, Gromova O.A., Kotova O.V. Tension headache and magnesium deficiency. Stress under control. 2017, 1: 41–47 [in Russ.].
- Akarachkova E.S., Kadyrova L.R., Kotova O.V. Magnesium deficiency as a cause and a consequence of osteoporosis. Farmateka. 2016, 7(320): 86–91) [in Russ.].
- Barysheva E.S. The role of trace elements in the functional and structural homeostasis of the thyroid gland (clinical and experimental study). MD Thesis Abstract. Moscow. 2008 [in Russ.].
- Bel'mer S.V., Gasilina T.V. Role of microelements in inflammatory diseases of gastrointestinal tract. Issues of modern Pediatrics 2009, 8(1): 121–124 [in Russ.].
- Belyalov F.I. Treatment of diseases in conditions of comorbidity. Moscow: GEOTAR-Media. 2016. 544 p. [in Russ.].
- Vertkin AL. Comorbid patient. Guidance for practitioners. Moscow. 2016. [in Russ.].
- Geltser B.I., Kurpatov I.G., Zayats Y.V. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: structural, functional, and clinical aspects of comorbidity. Therapeutic archive. 2018, 3: 81–88. [in Russ.].
- Dvoreckij L.I., Ivlev, O.V. Obesity and iron deficiency. Another comorbidity? Archive of internal medicine. 2015, 5(25): 9–16 [in Russ.].
- Zaitseva I.P., Grabeklis A.R., Detkov V.Yu., Fesyun A.D. Dependence of physical development and functional reserves on body element status. Trace elements in medicine (Moscow). 2016, 17(4): 16–20. [in Russ.].
- Kudrin A.V. Gromova O.A. [Trace elements in immunopathology and Oncology. Moscow. GEOTAR-Media. 2007. 617 p. [in Russ.].
- Kudrin A.V. Gromova O.A. [Trace elements in neurology. Moscow. 2006. 303 p. [in Russ.].
- Nikonorov A.A., Tinkov A.A., Popova E.V., Nemereshina O.N., Gatiatulina E.R., Skalnaya M.G., Skalny A.V. [Iron in obesity: a victim or suspect. Trace elements in medicine (Moscow). 2015, 16(2): 3–9 [in Russ.].

Osipova E.V. The role of chemical element in function of central nervous system (review). *Vjulleten' VSNC SO RAMN*. 2005, 1(39): 79–84 [in Russ.].

Panchenko L.F., Maev I.V., Gurevich K.G. *Clinical biochemistry of trace elements*. Moscow: GOU VUNMTS. 2004. 368 p. [in Russ.].

Rustembekova S.A. Polimikrojelementoz in the pathogenesis, diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis patients in different age groups. MD Thesis Abstract. Moscow. 2008 [in Russ.].

Rustembekova S.A., Baraboshkina T.A. *Microelementoses and environmental risk factors*. Edited by V.V. Gorshkov. M.: University book; Logos. 2006. 112 p.

Skalny A.V., Grabeklis A.R., Demidov V.A., Detkov V.Yu., Skalnaya M.G., Berezkina E.S. Connection between morbidity and mineral status of population in the central federal district of Russia. Part 2. Essential and conditionally essential chemical elements. *Trace elements in medicine (Moscow)*. 2012, 13(2): 1–7 [in Russ.].

Skalny A., Rudakov I.A., Notova S.V., Skalny V.V., Burtseva T.I., Baranova O.V., gubaydulina S.G. *Bioelementology: basic concepts and terms*. Orenburg. GOU OSU. 2005. 50 p. [in Russ.].

Skalny A.V., Skalnaya M.G., Demidov V.A., Grabeklis A.R., Berezkina E.S., Lobanova Yu.N., Serebryansky E.P. Content of chemical elements in hair of Moscow children: relation to illness (1995–2004). *Trace elements in medicine (Moscow)*. 2016, 17(1): 10–18 [in Russ.].

Studenikin V.M., Tursunhuzhaeva C.Sh., Shelkovskij V.I. Zinc in neuropsychiatry and neurodietology. *Lechashhij vrach*. 2012, 1: 44–49 [in Russ.].

Taylor G. *Darwin's health. Why we are sick and how it is connected with evolution*. Al'pina Publisher 2016. 333 p. [in Russ.].

Tinkov A.A., Gatiatulina E.R., Popova E.V., Polyakova V.S., Skalnaya A.A., Agletdinov E.F., Nikonorov A.A., Radysh I.V., Karganov M.Yu., Skalny A.V. The impact of adipogenic diet on rats' tissue trace elements content. *Patologicheskay fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* 2016, 60(4): 79–85. [in Russ.].

Sheibak V.M. Synthesis and secretion of insulin: role of zinc cations. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2015, 1: 5–8 [in Russ.].

Yahyaev M.A., Salikhov Sh.K., Abusuev S.A., Khachirov D.G., Atayev M.G., Abusueva Z.S. Hypertension – a consequence of violations of trace element status of objects of the biosphere. *Trace elements in medicine (Moscow)*. 2016, 17(2): 10–18 [in Russ.].

Aigner E., Feldman A., Datz C. Obesity as an Emerging Risk Factor for Iron Deficiency. *Nutrients*. 2014, 6(9): 3587–3600.

Gijssen R., Hoeymans N., Schellevis F.G., Ruwaard D., Satariano W.A. Causes and consequences of comorbidity: a review. *J. Clin. Epidemiol.* 2001, 54(7): 661–674.

Fortin M., Bravo G., Hudon C., Vanasse A., Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann. Fam. Med.* 2005, 3: 223–228.

Tu H., Wen C.P., Tsai S.P., Chow W.H., Wen C., Ye Y., Zhao H., Tsai M.K., Huang M., Dinney C.P., et al. Cancer risk associated with chronic diseases and disease markers: prospective cohort study. *BMJ*. 2018, Jan 31. 360: k134. doi: 10.1136/bmj.k134.