

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В МЕДИЦИНЕ

TRACE ELEMENTS IN MEDICINE

Том 24

Март

March

Vol.24

Вып. 1

2023

2023

No. 1

Москва • 2023 • Moscow

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

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

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

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

Номер выпущен в марте 2023
Published in March 2023

Международный научно-практический рецензируемый журнал
Издается с 2000 г. на русском и английском языках

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

Журнал включен в перечень ВАК
*Journal is accredited by Supreme Attestation Commission
of the Russian Federation*

Журнал выходит 4 раза в год
The journal is quarterly

Адрес редакции:

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

E-mail: journaltem@gmail.com

Факс: (495)936-01-38

Address:

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

E-mail: journaltem@gmail.com

Fax: (495)936-01-38

Подписано в печать 23.03.2023. Формат 60×90/8

Гарнитура Таймс. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 7. Тираж 50 экз.

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ ОЛОВА (ОБЗОР)

М.С. Алхусейн-Кулягинова, А.М. Николаенко,
В.М. Котиева, М.В. Гулян, М.А. Додохова*, И.М. Котиева

Ростовский государственный медицинский университет,
Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

РЕЗЮМЕ. Поиск новых отечественных лекарственных препаратов является приоритетной задачей междисциплинарных биомедицинских исследований. В этой связи металлосодержащие соединения – наиболее перспективная группа химических соединений. Выбор металла и лигандной группировки определяет спектр фармакологической активности тестируемых соединений. Уникальным биотерапевтическим потенциалом в качестве перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства обладают соединения олова (IV).

Цель работы – анализ литературы, отражающий современное состояние проблемы разработки лекарственных препаратов на основе соединений олова. Поиск литературы осуществлялся по базам данных Scopus, Web of Science, PubMed, eLIBRARY. Соединения олова обладают различной биологической активностью, обусловленной его химическим характером. Координационные возможности атома олова, то есть его способность образовывать связи с дополнительными лигандами, оказывают существенное влияние на степень величину и селективность проявления противоопухолевой и антиметастатической эффективности и токсического влияния на организм животных-опухоленосителей при доклинических исследованиях *in vivo*.

Металл играет ключевую роль в реализации искомого терапевтического эффекта. Соединения олова обладают большим биофармацевтическим потенциалом для изучения в области экспериментальной онкологии и микробиологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: олово, металлосодержащие лекарственные препараты, биофармацевтический потенциал, злокачественные новообразования.

ВВЕДЕНИЕ

Металлы играют жизненно важную роль в клеточном метаболизме. Соединения, содержащие металл, можно классифицировать как неорганические и элементоорганические, но все они могут быть охарактеризованы термином «металлопрепараты». В настоящее время описаны различные металлопрепараты с очень интересной биологической активностью, такой как противомалярийная, антибактериальная, нейропротекторная, против артрита, для химиотерапии и др. (Hanif et al., 2018; Островская и др., 2020). Неорганические соединения олова применяются в стоматологии в качестве добавок к пломбирочным смесям (Lewinstein et al., 2003). Фторид олова (II) проявляет противовоспалительную и антибактериальную фармакологическую активность (Моргоева и др., 2014).

Расширение сферы применения оловосодержащих соединений в качестве лекарственных

препаратов связано с интенсивным изучением свойств и появлением стратегических возможностей, обусловленных направленным синтезом в медицинской химии. Несомненным успехом междисциплинарных исследований можно считать успешное завершение доклинических и клинических испытаний лекарственного средства «Пурлитин» для фотодинамической терапии злокачественных новообразований: от фазы II/III испытаний в 1997–1998 гг. (Mang et al., 1998; Kaplan et al., 1998) до регистрации FDA данного соединения в качестве лекарственного препарата в 2004 г.

Биоцидные свойства оловосодержащих соединений открывают широкие перспективы для использования этих соединений в качестве противоопухолевых лекарственных средств (Ferraro MG et al., 2022).

Ц е л ь р а б о т ы – анализ литературы, отражающий современное состояние проблемы

* Адрес для переписки:

Додохова Маргарита Авдеевна
E-mail: dodohova@mail.ru

разработки лекарственных препаратов на основе соединений олова.

МЕТАЛЛОСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Многочисленные переменные, доступные для модификации (металл, лиганд и взаимодействие металл-лиганд), открывают уникальные возможности для разработки лекарств и приводят к созданию обширного портфеля металлопрепаратов, которые могут демонстрировать большее разнообразие функций и механизмов действия по сравнению с чистыми органическими веществами. (Peña et al., 2022).

Свойства ионов металлов позволяют обогащать стратегии создания новых лекарств, регулируя физико-химические и стереохимические характеристики. Окислительно-восстановительные свойства некоторых ионов металлов можно модулировать присутствием связанных лигандов, чтобы регулировать их взаимодействие, тем самым открывая ряд механизмов действия. В связи с этим механизмы действия, запускающие биологическую активность металлолекарств, в целом идентифицируются посредством координации металла с биомолекулами (например, цисплатин связывается с N7 в ДНК гуанина, как Pt-N – посредством координации ингибирование ферментов), окислительно-восстановительного процесса и производства активных форм кислорода. Поэтому ряд металлопрепаратов может взаимодействовать с несколькими специфическими мишенями в антиинвазивных процессах рака и предотвращать метастазирование (González-Ballesteros et al., 2022). Структурная основа нескольких соединений металлов демонстрирует большой противораковый потенциал за счет ингибирования сигнальных путей, связанных с прогрессированием рака (Hanif et al., 2018).

Для лечения злокачественных новообразований широко применяются соединения платины. Высокая неспецифическая токсичность платиновых химиотерапевтических лекарственных препаратов обуславливает большое количество исследований по поиску новых видов металлов в качестве цитостатических агентов. Доклинические и клинические исследования показали, что возможна разработка новых металлопрепаратов с механизмами действия, отличными от цисплатина (Ott et al., 2007; Simpson et al., 2019).

Разработка соединений металлов, нацеленных на белки, а не на ДНК, может преодолеть

или, по крайней мере, уменьшить недостатки обычно используемых химиотерапевтических средств. Сообщалось о многих интересных новых комплексах металлов с новыми механизмами действия, а также связи их противоопухолевой активности с селективным взаимодействием белков, что может привести к улучшенному накоплению в опухоли, более высокой селективности и/или усиленной антипролиферативной эффективности. (Sullivan et al., 2018).

Развитие злокачественных новообразований часто связано с изменением основных окислительно-восстановительных процессов, поэтому уже более двух десятилетий производные переходных металлов лидируют в исследованиях лекарств как альтернатива лечению на основе платины. Успех таких соединений, в частности, обусловлен их привлекательными окислительно-восстановительными кинетическими свойствами, благоприятными степенями окисления, а также путями действия, отличными от взаимодействий с ДНК, в которых окислительно-восстановительные взаимодействия имеют решающее значение. (Murillo et al., 2022).

СОЕДИНЕНИЯ ОЛОВА

Уникальным биотерапевтическим потенциалом в качестве перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства обладают соединения олова (IV). Олово проявляет широкий спектр биологической активности, обусловленной его химическим характером. Электронная формула Sn – $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2 4p^6 4d^{10} 5s^2 5p^2$ олова имеет две устойчивые степени окисления: +2 ($Sn^{2+} \dots 4s^2 4p^6 4d^{10} 5s^2$ – ион с неподеленной электронной парой на ns-подуровне) и +4 ($Sn^{4+} \dots 4s^2 4p^6 4d^{10}$ – ион псевдоблагородногогазового типа), но наиболее устойчивой является степень окисления +4. Наличие у атома олова вакантных d-орбиталей определяет склонность к переходу в гиперкоординированное состояние и к образованию связей с другими лигандами. (Компанцев и др., 2007; Грачева, 2012; Хлыстов и др., 2020).

Соединения олова можно разделить на два основных класса: 1) неорганические соли олова, в которых олово с валентностью +2 или +4 химически связано с элементом, отличным от углерода, или с ионным радикалом; 2) оловоорганические соединения, которые имеют одну или несколько прямых связей олово–углерод.

По содержанию в организме человека (10–4%) олово относится к микроэлементам. Сведе-

ния о его биологической роли противоречивы (Дзгоева и др., 2012). Как правило, неорганические соединения олова (IV) нетоксичны или малотоксичны для млекопитающих, насекомых, бактерий и грибов ввиду слабого всасывания и быстрого транспорта в тканях.

В течение почти 40 лет идет активная разработка оловосодержащих соединений в качестве перспективных противоопухолевых и анти-метастатических химиотерапевтических средств. (Kanisawa et al., 1967; Nagy et al., 2000; Додохова и др., 2021).

В 1980–1990 гг. произошло обобщение материала с закономерностями влияния природы металла и лиганда на фармакологическую активность металлосодержащих кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства (Atassi, 1985). Получение фундаментальных знаний о патогенетических механизмах действия оловосодержащих химических соединений привело к практическим успехам. В качестве радиофармацевтического реагента и препарата запатентовано соединение Tin-117m. Молекула включает в себя *гамма*-излучающие нуклиды, локализующиеся в костях после внутривенной инъекции млекопитающим (мышам, крысам, собакам и кроликам). Затем изображения, отражающие структуру или функцию кости, можно получить с помощью сцинтилляционной камеры, которая определяет распределение ионизирующего излучения, испускаемого радиоактивным агентом. Меченые оловом-117m хелаты локализуются почти исключительно в кортикальном слое кости. Этот класс реагентов терапевтически и диагностически полезен при сцинтиграфии скелета и для лучевой терапии опухолей костей и других заболеваний (Srivastava et al., 1983).

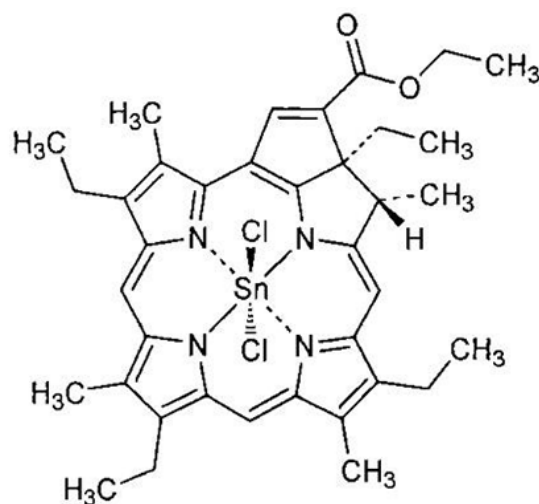
Олово входит в состав серебряной амальгамы (28%) для изготовления некоторых пломбировочных материалов. Фторид олова (II) используется как средство против кариеса зубов, так как при взаимодействии с гидроксиапатитом $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, содержащемся в зубах, образуются более устойчивые к кислым средам $\text{Sn}_2(\text{PO}_4)_2\text{OH}$ или $\text{Sn}_3(\text{PO}_4)_2\text{F}_3$ (при высокой концентрации SnF_2). (Дзгоева и др., 2012). Фторид олова имеет выраженные противовоспалительные и антибактериальные свойства, снижает гиперчувствительность зубов путем obturation дентинных трубочек, ингибирует образование зубной бляшки (Моргоева и др., 2014). Добавление SnF_2 в пломбировочную

смесь достоверно увеличило ретенцию временных коронок (Lewinstein et al., 2003).

Наиболее перспективными для применения в качестве химиотерапевтических агентов являются оловоорганические соединения (ООС).

В 2004 г. лекарственный препарат «Пурлитин» (Rostaporfin, Sn(IV) этиопурпурин) одобрен для лечения возрастной макулярной дегенерации как фотосенсибилизатор. В настоящее время пурлитин прошел фазы II/III клинических испытаний для фотодинамической терапии метастазирующего рака молочной железы и саркомы Капоши (Baskaran et al., 2018; Karges, 2022).

По своей химической структуре (рисунок) соединение относится к классу синтетических пурпуринов и обладает фотосенсибилизирующей активностью.



Rostaporfin

Рисунок. Химическая формула
Sn(IV) этиопурпурина

Оловоорганические соединения – класс металлоорганических соединений, содержащих в молекуле по крайней мере одну связь C-Sn. Практически все соединения этого класса образованы четырехвалентным оловом. К ним относятся соединения общей формулы R_3SnX , R_2SnX_2 , R_3SnX (где X – OH, Cl и др., R – алифатический радикал). Важно отметить, что координационные возможности атома Sn в ООС, то есть его способность образовывать связи с дополнительными лигандами, оказывают существенное влияние на степень, величину (Коляда, 2001) и селективность проявления терапевтической эффективности и токсического влияния на организм

животных-опухоленосителей (Додохова и др., 2021). Триметилоловохлорид обладает наибольшей токсичностью из ООС для млекопитающих. Триметил- и триэтилолово наиболее токсичны и несколько более токсичны, чем три-н-пропилолово. Три-н-бутилолово является несколько менее токсичным, а трициклогексил-, трифенил-, диэтил- и диметилолово – наименее токсичными. Имея в своем составе липофильные органические группы, эти соединения легко проникают через биологические мембраны в клетки органов и тканей и накапливаются преимущественно в тканях с высоким уровнем обменных процессов и повышенным содержанием липидов. В первую очередь это печень, почки и клетки крови. (Додохова и др., 2006; Милаева и др., 2021).

Выраженное токсическое влияние на организм объясняет широкое использование ООС в качестве биоцидов (например, в необрастающих красках или пестицидах) (Rüdel, 2003).

Arakawa Y. с соавт. выделил основные патогенетические механизмы и процессы, через которые возможна реализация противоопухолевого и антиметастатического действия ООС: 1) включение ООС в клетки в форме пузырьков путем слияния или способом, аналогичным их включению в катионной форме; 2) транспорт и накопление в об-

ластях аппарата Гольджи и эндоплазматического ретикулума (ЭР), но не в в плазматической мембране или ядре из-за их гидрофобности; 3) ингибирование внутриклеточного транспорта фосфолипидов между органеллами за счет нарушения структур и функций аппарата Гольджи и ЭР; 4) ингибирование мембранно-опосредованной системы передачи сигнала, ведущей к синтезу ДНК посредством оборота фосфолипидов и мобилизации Ca^{2+} , как в системах клеточной пролиферации; 5) нарушение микроэлементного баланса и локализации отдельных элементов; 6) нарушения мембранно-опосредованного гомеостаза Ca^{2+} через различные функции каналов, включая модуляцию Zn на мембранах плазмы и органелл и фосфорилирование белков, как в системах передачи сигналов памяти и обоняния; 7) некроз или апоптоз *in vivo* или токсическая гибель клеток *in vitro* (Arakawa et al., 2016).

Основной характеристикой токсичности является величина показателя LD_{50} . Для оловоорганических соединений, содержащих алкильные группы R, токсичность зависит от длины цепи (чем длиннее алкильная цепь, тем менее токсично соединение) и от природы лигандной группировки (Ширяев, 2010). В таблице приведены сведения о токсикологических характеристиках короткоцепочечных ООС.

Таблица. Токсичность соединений олова с короткими органическими фрагментами для крыс при различных методах введения

Химическая формула	Международное название соединения олова	LD_{50} , мг/кг	Метод введения
$((\text{CH}_3)_3\text{Sn})_2\text{CH}_3\text{COO}$	Триметилоловоацетат	9,1	Внутрижелудочное
$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SnOH}$	Триэтиловогидроксид	24	Внутрижелудочное
$(\text{C}_3\text{H}_7)_3\text{SnCl}$	Трибутиловохлорид	122–349	Внутрибрюшинное – внутрижелудочное
$((\text{C}_3\text{H}_7)_3\text{Sn})_2\text{CH}_3\text{COO}$	Трибутиловоацетат	125–380	Внутрибрюшинное – внутрижелудочное
$((\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Sn})_2\text{CH}_3\text{COO}$	Трифениловоацетат	125–491	Внутрибрюшинное – внутрижелудочное

Прием цитотоксических препаратов сопровождается различными побочными эффектами, как правило, связанными с низкой селективностью и активной биотрансформацией соединений (Трякин и др., 2021). При сравнительном анализе современных литературных данных и материалов собственных исследований (Banti et al., 2019; Syed Annuar et al., 2021; Додохова и др., 2021) показано, что необходимым условием развития экспериментальной и клинической фармакологии злокачественных новообразований химиотерапевтическими агентами на основе олова является снижение общей неспецифической токсичности тестируемых ООС (Ghani et al., 2021). Модификация молекулы ООС введе-

нием протекторных фрагментов позволит получить снижение общей и специфической токсичности на организм, что может открыть широкие перспективы для дальнейших разработок в области медицинского применения металлосодержащих соединений олова.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Органические и неорганические соединения олова обладают большим биотерапевтическим потенциалом для использования в различных областях медицины. Органы-мишени для фармакологического действия ООС определяются свойствами металла, а специфика токсического дей-

ствия в большей степени зависит от структуры лиганда. Для разработки новых отечественных противоопухолевых и антиметастатических лекарственных препаратов целесообразно использовать органические соединения олова с модифици-

рованными лигандными группировками, что может обеспечить снижение общей и специфической токсичности и увеличить селективность воздействия на злокачественную и условно здоровую клетку при развитии опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА

- Грачева Ю.А. Новый подход к снижению прооксидантной активности токсичных оловоорганических соединений с использованием «антиокислительных ловушек». Дисс. ... канд. хим. наук. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. М., 2012.
- Дзгоева И.А., Неёлова О.В. Применение олова и свинца и их соединений в медицине и стоматологии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2012; 1-1: 188–189.
- Додохова М.А., Пионтик Е.А. Влияние детоксиканта порфирина Z на уровень восстановленного глутатиона при попадании в организм оловоорганического соединения. *Биомедицина*. 2006; 1(4): 83–84.
- Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Комарова Е.Ф., Трепель В.Г., Алхусейн-Кулягинова М.С., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р. Исследование острой пероральной токсичности оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола. *Уральский медицинский журнал*. 2021; 20(3): 73–77.
- Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Сухорукова Н.В., Ганцгорн Е.В., Алхусейн-Кулягинова М.С., Комарова Е.Ф., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р. Оценка фармакотерапевтического потенциала оловоорганических соединений *in vivo* *Биофармацевтический журнал*. 2021; 13(3): 30–34.
- Коляда М.Н. Действие оловоорганических соединений на коферменты и ферменты печени русского осетра (*Acipenser gueldenstaedti brandt*) диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Астрахань, 2001.
- Компанцев В.А., Гокжаева Л.П., Щербак С.Н. Химия элементов: учебно-методическое пособие для студентов. Пятигорск: Пятигорская ГФА. 2007. 170 с.
- Милаева Е.Р., Додохова М.А., Шпаковский Д.Б., Антоненко Т.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Комарова Е.Ф., Ганцгорн Е.В., Алхусейн-Кулягинова М.С. Механизмы цитотоксического действия оловоорганических соединений. *Биомедицина*. 2021; 17(2): 88–99.
- Моргоева З.З., Гаража С.Н., Гришилова Е.Н., Гаража Н.Н. Применение иммобилизованного фторида олова в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12016> (дата обращения: 18.09.2022).
- Островская Л.А., Корман Д.Б., Блюхтерова Н.В., Фомина М.М., Рыкова В.А., Чигасова А.К., Некрасова Е.И., Абзаева К.А., Рябая О.О., Бурмий Ж.П. Полиакрилат золота – экспериментальное изучение противоопухолевой активности. *Российский биотерапевтический журнал* 2020; 19(4): 74–85.
- Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гладков О.А., Карасева В.В., Сакаева Д.Д., Страдаева И.Ю., Фадеева Н.В. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли*. 2021; 11(3S2-1): 23–35.
- Хлыстов И.А., Штин Т.Н., Гурвич В.Б., Кузьмина Е.А., Бугаева А.В., Харьковская П.К. Комплексообразующая способность органических соединений и их влияние на организм человека (обзор). *Гигиена и санитария*. 2020; 99(12): 1365–1369.
- Ширяев В.И. Оловоорганические соединения как инсектоакарициды. *Агрохимия*. 2010; 3: 83–94.
- Arakawa Y., Tomiyama K. Biological functions of tin and disease. *Nihon Rinsho*. 2016; 74(7): 1199–1206.
- Banti C.N., Hadjikakou S.K., Sismanoglu T., Hadjiladis N. Anti-proliferative and antitumor activity of organotin (IV) compounds. An overview of the last decade and future perspectives. *Journal of inorganic biochemistry*. 2019; 194: 114–152. doi:10.1016/j.jinorgbio.2019.02.003.
- Baskaran R., Lee J., Yang S.G. Clinical development of photodynamic agents and therapeutic applications. *Biomaterials research*. 2018. 26: 22–25. doi: 10.1186/s40824-018-0140-z.
- Ferraro M.G., Piccolo M., Misso G., Santamaria R., Irace C. Bioactivity and development of small non-platinum metal-based chemotherapeutics. *Pharmaceutics*. 2022. №28. С. 948–954. doi: 10.3390/pharmaceutics14050954.
- Ghani H., Yousif E. Chemistry of some organotin compounds. *Al-Nahrain journal of science*. 2021; 24(3): 9–15. Retrieved from <https://anjs.edu.iq/index.php/anjs/article/view/2428>.
- González-Ballesteros M.M., Mejía C., Ruiz-Azuara L. Metallodrugs: an approach against invasion and metastasis in cancer treatment. *FEBS Open Bio*. 2022; 12(5): 880–899. doi: 10.1002/2211-5463.13381.
- Hanif M., Hartinger C.G. Anticancer metallodrugs: where is the next cisplatin? *Future medicinal chemistry*. 2018; 10(6): 615–617. doi: 10.4155/fmc-2017-0317.
- Kanisawa M., Schroeder H.A. Effect of arsenic, germanium, tin and vanadium on spontaneous tumours in mice. *Life term studies*. *Cancer research*. 1967; 27: 1192–1195.
- Kaplan M.J., Somers R.G., Greenberg R.H., Ackler J. Photodynamic therapy in the management of metastatic cutaneous adenocarcinomas: case reports from phase 1/2 studies using tin ethyl etiopurpurin (SnET2). *Journal of surgical oncology*. 1998; 67(2): 121–125. doi: 10.1002/(sici)1096-9098(199802)67:2<121::aid-jso9>3.0.co;2-c.

- Karges J. Clinical development of metal complexes as photosensitizers for photodynamic therapy of cancer. *Angewandte chemie international edition*. 2022; 61(5). C.e202112236. doi: 10.1002/anie.202112236.
- Lewinstein I., Fuhrer N., Gelfand K., Cardash H., Pilo R. Retention, marginal leakage, and cement solubility of provisional crowns cemented with temporary cement containing stannous fluoride. *The international journal of prosthodontics*. 2003; 16(2): 189–193.
- Mang T.S., Allison R., Hewson G., Snider W., Moskowitz R. A phase II/III clinical study of tin ethyl etiopurpurin (Purlytin)-induced photodynamic therapy for the treatment of recurrent cutaneous metastatic breast cancer. *The cancer journal from scientific American*. 1998; 4(6): 378–384.
- Murillo M.I., Gaiddon C., Le Lagadec R. Targeting of the intracellular redox balance by metal complexes towards anticancer therapy. *Frontiers in chemistry*. 2022; 10: 967337. doi: 10.3389/fchem.2022.967337.
- Nagy L., Szorcsik A., Kovács K. Az ón és ónorganikus vegyületek szerepe a gyógyászatban és a táplálkozásban [Tin compounds in pharmacy and nutrition]. *Acta pharmaceutica hungarica*. 2000; 70(2): 53–71.
- Ott I., Gust R. Non platinum metal complexes as anti-cancer drugs. *Archiv der pharmazie (Weinheim)*. 2007; 340(3): 117–126. doi: 10.1002/ardp.200600151.
- Srivastava S.C., Meinken G.E., Richards P. Patent US4533541A. Tin-117m-labeled stannic (Sn^{4+}) chelates. 1983.
- Peña Q., Wang A., Zaremba O., Shi Y., Scheeren HW., Metselaar JM., Kiessling F., Pallares RM., Wuttke S., Lammers T. Metallo drugs in cancer nanomedicine. *Chemical society reviews*. 2022; 51(7): 2544–2582. doi: 10.1039/d1cs00468a.
- Rüdel H. Case study: bioavailability of tin and tin compounds. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2003; 56(1): 180–189. doi: 10.1016/s0147-6513(03)00061-7.
- Simpson P.V., Desai N.M., Casari I., Massi M., Falasca M. Metal-based antitumor compounds: beyond cisplatin. *Future Medicinal Chemistry*. 2019; 11(2): 119–135. doi: 10.4155/fmc-2018-0248.
- Sullivan M.P., Holtkamp H.U., Hartinger C.G. Antitumor metallo drugs that target proteins. *Metal ions in life sciences*. 2018; 18. doi: 10.1515/9783110470734-019.
- Syed Annuar S.N., Kamaludin N.F., Awang N., Chan K.M. Cellular basis of organotin(IV) derivatives as anticancer metallo drugs: A Review. *Frontiers in Chemistry*. 2021; 9: 657599. doi: 10.3389/fchem.2021.657599.

DEVELOPMENT OF MEDICINES BASED ON TIN COMPOUNDS (REVIEW)

**M.S. Alkhuseyn-Kulyaginova, A.M. Nikolaenko,
V.M. Kotieva, M.V. Gulyan, M.A. Dodokhova, I.M. Kotieva**

Rostov State Medical University,
Nakhichevan lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

ABSTRACT. The search for new national anticancer drugs is a priority purpose of interdisciplinary biomedical research. So metal-containing compounds are the most promising group of chemical compounds. The choice of metal and ligand grouping determines the spectrum of the tested compounds' pharmacological activity. The aim of the work is to analyze the literature, which will show the problem of the drugs based on tin compounds development. Literature search was carried out on the following databases: Scopus, Web of Science, PubMed, eLIBRARY. Tin compounds have different biological activity due to their chemical nature. Tin compounds have different biological activity due to its chemical nature. The coordination capabilities of the tin atom, i.e. its ability to form bonds with additional ligands, have a significant impact on the degree, magnitude and selectivity of the manifestation of antitumor and antimetastatic efficacy and toxic effects on the body of tumor-bearing animals in preclinical studies *in vivo*.

Metal is necessary in the realization of the desired therapeutic effect. Tin compounds have great biopharmaceutical potential for study in the field of experimental oncology and microbiology.

KEYWORDS: tin, metal-containing drugs, biopharmaceutical potential, malignant neoplasms.

REFERENCES

- Gracheva Yu. A. New approach to reducing the pro-oxidant activity of toxic organo-tin compounds using "antioxidant traps". Diss. ... Candidate of Chemical Sciences. Lomonosov Moscow State University. M., 2012 (In Russ.).
- Dzgoeva I.A., Neelova O.V. The use of tin and lead and their compounds in medicine and dentistry. *International journal of applied and fundamental research*. 2012; 1-1: 188–189 (In Russ.).
- Dodokhova M.A., Piontik E.A. The effect of the detoxifier porphyrin Z on the level of reduced glutathione when an organotin compound enters the body. *Biomedicine*. 2006; 1(4): 83–84 (In Russ.).
- Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Komarova E.F., Trepel V.G., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R. Investigation of acute oral toxicity of organotin compounds containing a fragment of 2,6-di-tert-butylphenol. *Ural medical journal*. 2021; 20(3): 73–77. (In Russ.).

- Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Sukhorukova N.V., Gantsgorn E.V., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Komarova E.F., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R. Evaluation of the pharmacotherapeutic potential of organotin compounds *in vivo*. *Bio-pharmaceutical journal*. 2021; 13(3): 30–34 (In Russ.).
- Kolyada M.N. The effect of organotin compounds on coenzymes and enzymes of the liver of the Russian sturgeon (*Acipenser gueldenstaedti brandt*) dissertation for the degree of Candidate of Biological Sciences. Astrakhan, 2001 (In Russ.).
- Kompantsev V.A., Gokzhaeva L.P., Shcherbak S.N. Chemistry of elements: an educational and methodical manual for students. Pyatigorsk: Pyatigorsk GFA. 2007. 170 s. (In Russ.).
- Milaeva E.R., Dodokhova M.A., Shpakovsky D.B., Antonenko T.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Komarova E.F., Ganzgorn E.V., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S. Mechanisms of cytotoxic action of organo-tin compounds. *Biomedicine*. 2021; 17(2): 88–99 (In Russ.).
- Morgoeva Z.Z., Garaza S.N., Grishilova E.N., Garaza N.N. The use of immobilized tin fluoride in the complex treatment of chronic generalized periodontitis of mild and moderate severity. *Modern problems of science and education*. 2014; 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12016> (data obrasheniya: 18.09.2022) (In Russ.).
- Ostrovskaya L.A., Korman D.B., Blukhterova N.V., Fomina M.M., Rykova V.A., Chigasova A.K., Nekrasova E.I., Abzaeva K.A., Ryabaya O.O., Burmiy Zh.P. Gold polyacrylate is an experimental study of antitumor activity. *Russian biotherapeutic journal*. 2020; 19(4): 74–85 (In Russ.).
- Tryakin A.A., Besova N.S., Volkov N.M., Gladkov O.A., Karaseva V.V., Sakaeva D.D., Stradaeva I.Yu., Fadeeva N.V. Practical recommendations on the general principles of antitumor drug therapy. *Malignant tumors*. 2021; 11(3S2-1): 23–35 (In Russ.).
- Khlystov I.A., Shtin T.N., Gurvich V.B., Kuzmina E.A., Bugaeva A.V., Kharkov P.K., The complexing ability of organic compounds and their effect on the human body (Review). *Hygiene and sanitation*. 2020; 99(12): 1365–1369 (In Russ.).
- Shiryaev V.I. Organotin compounds as insecticides. *Agrochemistry*. 2010; 3: 83–94 (In Russ.).
- Arakawa Y., Tomiyama K. Biological functions of tin and disease. *Nihon Rinsho*. 2016; 74(7): 1199–1206.
- Banti C.N., Hadjikakou S.K., Sismanoglu T., Hadjiladis N. Anti-proliferative and antitumor activity of organotin (IV) compounds. An overview of the last decade and future perspectives. *Journal of inorganic biochemistry*. 2019; 194: 114–152. doi:10.1016/j.jinorgbio.2019.02.003.
- Baskaran R., Lee J., Yang S.G. Clinical development of photodynamic agents and therapeutic applications. *Biomaterials research*. 2018. 26: 22–25. doi: 10.1186/s40824-018-0140-z.
- Ferraro M.G., Piccolo M., Misso G., Santamaria R., Irace C. Bioactivity and development of small non-platinum metal-based chemotherapeutics. *Pharmaceutics*. 2022. №28. C. 948–954. doi: 10.3390/pharmaceutics14050954.
- Ghani H., Yousif E. Chemistry of some organotin compounds. *Al-Nahrain journal of science*. 2021; 24(3): 9–15. Retrieved from <https://anjs.edu.iq/index.php/anjs/article/view/2428>.
- González-Ballesteros M.M., Mejía C., Ruiz-Azuara L. Metallodrugs: an approach against invasion and metastasis in cancer treatment. *FEBS Open Bio*. 2022; 12(5): 880–899. doi: 10.1002/2211-5463.13381.
- Hanif M., Hartinger C.G. Anticancer metallodrugs: where is the next cisplatin? *Future medicinal chemistry*. 2018; 10(6): 615–617. doi: 10.4155/fmc-2017-0317.
- Kanisawa M., Schroeder H.A. Effect of arsenic, germanium, tin and vanadium on spontaneous tumours in mice. *Life term studies*. *Cancer research*. 1967; 27: 1192–1195.
- Kaplan M.J., Somers R.G., Greenberg R.H., Ackler J. Photodynamic therapy in the management of metastatic cutaneous adenocarcinomas: case reports from phase 1/2 studies using tin ethyl etiopurpurin (SnET2). *Journal of surgical oncology*. 1998; 67(2): 121–125. doi: 10.1002/(sici)1096-9098(199802)67:2<121::aid-jso9>3.0.co;2-c.
- Karges J. Clinical development of metal complexes as photosensitizers for photodynamic therapy of cancer. *Angewandte chemie international edition*. 2022; 61(5). C.e202112236. doi: 10.1002/anie.202112236.
- Lewinstein I., Fuhrer N., Gelfand K., Cardash H., Pilo R. Retention, marginal leakage, and cement solubility of provisional crowns cemented with temporary cement containing stannous fluoride. *The international journal of prosthodontics*. 2003; 16(2): 189–193.
- Mang T.S., Allison R., Hewson G., Snider W., Moskowitz R. A phase II/III clinical study of tin ethyl etiopurpurin (Purlytin)-induced photodynamic therapy for the treatment of recurrent cutaneous metastatic breast cancer. *The cancer journal from scientific American*. 1998; 4(6): 378–384.
- Murillo M.I., Gaiddon C., Le Lagadec R. Targeting of the intracellular redox balance by metal complexes towards anticancer therapy. *Frontiers in chemistry*. 2022; 10: 967337. doi: 10.3389/fchem.2022.967337.
- Nagy L., Szorcsik A., Kovács K. Az ón és ónorganikus vegyületek szerepe a gyógyászatban és a táplálkozásban [Tin compounds in pharmacy and nutrition]. *Acta pharmaceutica hungarica*. 2000; 70(2): 53–71.
- Ott I., Gust R. Non platinum metal complexes as anti-cancer drugs. *Archiv der pharmazie (Weinheim)*. 2007; 340(3): 117–126. doi: 10.1002/ardp.200600151.
- Srivastava S.C., Meinken G.E., Richards P. Patent US4533541A. Tin-117m-labeled stannic (Sn⁴⁺) chelates. 1983.
- Peña Q., Wang A., Zaremba O., Shi Y., Scheeren H.W., Metselaar J.M., Kiessling F., Pallares R.M., Wuttke S., Lammers T. Metallodrugs in cancer nanomedicine. *Chemical society reviews*. 2022; 51(7): 2544–2582. doi: 10.1039/d1cs00468a.
- Rüdel H. Case study: bioavailability of tin and tin compounds. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2003; 56(1): 180–189. doi: 10.1016/s0147-6513(03)00061-7.
- Simpson P.V., Desai N.M., Casari I., Massi M., Falasca M. Metal-based antitumor compounds: beyond cisplatin. *Future Medicinal Chemistry*. 2019; 11(2): 119–135. doi: 10.4155/fmc-2018-0248.
- Sullivan M.P., Holtkamp H.U., Hartinger C.G. Antitumor metallodrugs that target proteins. *Metal ions in life sciences*. 2018; 18. doi: 10.1515/9783110470734-019.
- Syed Annuar S.N., Kamaludin N.F., Awang N., Chan K.M. Cellular basis of organotin(IV) derivatives as anticancer metallodrugs: A Review. *Frontiers in Chemistry*. 2021; 9: 657599. doi: 10.3389/fchem.2021.657599.

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

СОЕДИНЕНИЯ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ОБОГАЩЕНИЯ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ

В.М. Коденцова^{1*}, Д.В. Рисник², В.В. Бессонов¹¹ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»,
Российская Федерация, 119240, г. Москва, Устьинский пр., 2/4² ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Биологический факультет,
Российская Федерация, 119234, г. Москва, Ленинские горы, МГУ, 1, стр. 12

РЕЗЮМЕ. Алиментарный фактор по-прежнему остается одним из основных в развитии железодефицитных состояний. Обогащение пищевых продуктов железом считается наиболее экономически эффективным подходом к снижению распространенности дефицита железа. Соединения железа, используемые для обогащения пищевых продуктов, должны быть отобраны с учетом их высокой биодоступности и минимальной способности вызывать неприемлемые изменения потребительских качеств пищевого продукта. Поиск соединений железа, одновременно эффективных для коррекции недостаточности железа и обладающих приемлемыми технологическими свойствами, остается актуальной проблемой.

Цель исследования – на основании сравнения свойств различных соединений железа выбрать соединение, оказывающее максимальный клинический эффект по улучшению статуса железа и минимальное влияние на свойства обогащаемого пищевого продукта.

Различные соединения железа характеризуются разной растворимостью в воде и желудочном соке, обладают разной биодоступностью для организма, способностью вызывать перекисное окисление в продукте. Бисглицинат железа хорошо растворим в воде, биодоступность железа из него (включение в эритроциты) в 3–4 раза превышает таковую для используемого в качестве эталона сравнения сульфата железа. Улучшение гематологических показателей при приеме бисглицината железа достигается при более низких дозах, чем при использовании сульфата железа. Сравнение свойств и эффективности ряда соединений железа позволяет сделать вывод о несомненных преимуществах применения для обогащения пищевых продуктов хелата бисглицината железа по сравнению с другими формами железа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: железо, биодоступность, хелат бисглицината железа, растворимость, эффективность.

ВВЕДЕНИЕ

Железо играет важную роль в транспорте кислорода и электронов, делении клеток, дифференцировке и регуляции экспрессии генов. Известно, что 70% железа в организме человека находится в составе гемоглобина, а остальное связывается с другими белками (миоглобин, трансферрин, ферритин). Железо входит в активные центры ряда ключевых ферментов, необходимых для нормального развития мозга у плода и ребенка, для оптимальной иммунной защиты и для энергетического обмена.

По результатам более 8 тыс. исследований взрослого населения России, в процессе диспансеризации или при обращении за первичной меди-

цинской помощью железодефицитная анемия (ЖДА) у женщин выявлена в 12–13% случаев, наиболее часто (до 21–22%) в возрасте 40–49 лет. У мужчин частота выявления анемии составила от 2,8% (при диспансеризации) до 5,1% (при обращении за медицинской помощью), наиболее часто (до 21%) в возрасте 60–69 лет (Волкова и др., 2008). Основными причинами высокой распространенности ЖДА в России эксперты считают алиментарный фактор и низкую осведомленность населения об этом заболевании (Резолюция..., 2020).

Первичной профилактикой железодефицитной анемии и латентного дефицита железа является адекватное сбалансированное питание человека в любом возрасте. С целью восполнения недоста-

* Адрес для переписки:

Коденцова Вера Митрофановна
E-mail: kodentsova@ion.ru

точного потребления железа проводят обогащение пищевых продуктов этим микроэлементом.

Обогащение пищевых продуктов железом считается наиболее экономически эффективным подходом к снижению распространенности дефицита железа (Hurrell et al., 2022). Соединения железа, используемые для обогащения пищевых продуктов, должны быть отобраны с учетом их высокой биодоступности и минимальной способности вызывать неприемлемые изменения потребительских качеств пищевого продукта. Поиск соединений железа, одновременно эффективных для коррекции недостаточности железа и обладающих приемлемыми технологическими свойствами, остается актуальной проблемой.

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я – на основании сравнения свойств различных соединений железа выбрать соединение, оказывающее максимальный клинический эффект по улучшению статуса железа и минимальное влияние на свойства обогащаемого пищевого продукта.

Поиск литературы проводили с помощью систем PubMed, Google Scholar, ResearchGate, РИНЦ, CyberLeninka преимущественно за последние 10 лет, за исключением работ, имеющих принципиальное значение, по ключевым словам «iron», «bioavailability», «iron bisglycinate chelate», «железо», «биодоступность».

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ОБОГАЩЕНИЯ ЖЕЛЕЗОМ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Технологическая проблема, связанная с производством обогащенных железом продуктов и пищевых ингредиентов, заключается в определении формы железа, которая при добавлении обеспечивает достаточное количество биодоступного железа для удовлетворения физиологических потребностей, но при этом не приводит к неблагоприятным физическим и сенсорным изменениям в пище. Соединения, используемые для обогащения пищевой продукции железом, с одной стороны, сильно различаются по своим физико-химическим свойствам (растворимость, относительное содержание железа), абсорбции и усвоению; кроме того, добавление соединений железа к продукту может приводить к неприемлемому изменению его цвета и/или вкуса, а также многие продукты содержат мощные ингибиторы всасывания железа (Hurrell, 2022). Так, сульфат железа содержит 20% железа, тогда как fumarate железа – 33%. Вместе с тем пребиотические галактоолигосахариды уси-

ливают абсорбцию железа из fumarate железа (Husmann et al., 2022).

В соответствии с Приложением № 8 «Формы витаминов, витаминоподобных веществ и минеральных веществ для использования при производстве обогащенных пищевых продуктов за исключением специализированных пищевых продуктов, пищевых продуктов для детей раннего возраста и БАД к пище» Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов для обогащения пищевой продукции разрешено использование следующих соединений железа: железа (II) глюконат; железа бисглицинат; железа (II) карбонат; железа (II) сульфат; железа (II) лактат; железа (II) fumarate; железа (II, III) цитрат; железа (III) дифосфат (пирофосфат); железо элементное (карбонильное + электролитическое + водород-восстановленное); железо (III) лимонно-аммонийное (аммония-железа цитрат); ортофосфат железа (III); железа сукцинат; железа (III) сахарат; аминокислотные комплексы железа; железа (III) натриевый комплекс этилендиаминтетрауксусной кислоты; натрий-железа дифосфат.

Все разрешенные для использования в пищевой промышленности соединения железа можно разделить на несколько групп: неорганические соли, соли органических кислот и хелаты.

Неорганические соли железа часто используются для обогащения пищевых продуктов, и они подразделяются на группы, основанные главным образом на их растворимости в воде (таблица). Хорошо растворимые формы железа, как правило, более биодоступны, но они также являются наиболее реакционноспособными в продукте.

Взаимодействие железа и макроэлементов в пищевых продуктах может вызывать окисление компонентов продукта (липиды), что приводит к органолептическим изменениям (возникновение привкусов). Железо также может стать причиной неблагоприятных изменений цвета, вступая в реакцию с микронутриентами (полифенольные соединения, содержащиеся в чае, кофе, шоколаде и многих фруктах) (Henare et al., 2019).

Использование железа пирофосфата, элементного электролитного железа, инкапсулированного железа в отличие от других форм не влияет на органолептические показатели продукта и не вызывают желудочно-кишечные расстройства (Kumari, Chauhan, 2021).

Таблица. Растворимость, биодоступность и нежелательные эффекты различных соединений железа при обогащении пищевых продуктов (Kumari, Chauhan, 2021; Piskin et al., 2022)

Соединение железа	Содержание железа, %	Растворимость (вода/кислота)	Относительная биодоступность	Способность вызывать перекисное окисление (прогорклость)
Сульфат 7-водный	20	Хорошо растворим в воде	100	Высокая
<i>Неорганические соединения</i>				
Хлорид	44	Хорошо растворим в воде	50	Высокая
Пирофосфат	25	Не растворим в воде, плохо растворим в разбавленной кислоте	21–74	Относительно низкая
Элементное электролитное	97–99	Не растворимо в воде, плохо растворимо в разбавленной кислоте	75	Относительно низкая
<i>Соединения с органическими кислотами</i>				
Лактат	19	Хорошо растворим в воде	106	Высокая
Глюконат	12	Растворим в воде	85–95	Средняя
Бисглицинат	20	Растворим в воде	> 100	Средняя
Аммония цитрат	17	Растворим в воде	51	Средняя
Аммония фосфат	30	Плохо растворим в воде, растворим в желудочном соке	71–110	Средняя
Натрий-железо ЭДТА	13	Растворим в воде	> 100	Средняя
(II) таурат	18	Растворим в воде	–	Средняя
L-пидолат	18	Растворим в воде	–	Средняя
Фумарат	33	Плохо растворим в воде, растворим в желудочном соке	100	Средняя

Водорастворимые соли железа обладают более высокой биодоступностью, но также и большей способностью вызывать неприятные изменения свойств продукта. Это связано с тем, что ионы железа в растворе имеют отчетливый металлический привкус; железо может образовывать неприятно окрашенные комплексы с полифенольными соединениями и окислять жиры в таких липидосодержащих продуктах, как пшеничная мука, цельное или сухое цельное молоко (Piskin et al., 2022). Соединения с меньшей растворимостью не вызывают никаких изменений или приводят к незначительным изменениям, то есть создают меньше органолептических проблем, но часто хуже усваиваются. Внесение цитрат-аммонийного железа в дозе, составляющей 20–30% от рекомендуемого потребления этого микроэлемента, не отражается на вкусовых качествах молочной продукции и фруктовых напитков, а использование

его для обогащения хлебобулочных изделий улучшает структурно-механические свойства хлеба (Новинюк, Кукин, 2011).

На практике чаще всего для обогащения пищевых продуктов железом используют сульфат железа, глюконат железа, фумарат железа, пирофосфат железа, натрий-железо-этилендиаминтетрауксусную кислоту (NaFeEDTA), бисглицинат железа и порошки элементарного железа.

Сульфат и глюконат железа растворимы в воде и желудочном соке. Фумарат железа плохо растворим в воде, но полностью растворяется в желудочном соке в процессе переваривания пищи и, как считается, обладает такой же биодоступностью, что и сульфат железа. Этилендиаминтетрауксусная кислота и бисглицинат представляют собой хелаты железа, обладают сравнимой с сульфатом железа абсорбцией в отсутствие ингибиторов всасывания железа. Хелаты

имеют в 2–4 раза более высокую абсорбцию по сравнению с сульфатом железа в присутствии ингибиторов всасывания железа, содержащихся в пищевых продуктах (Hurrell, 2021). Фумарат вызывает гораздо меньшие сенсорные изменения, чем сульфат железа.

Железо всасывается в кишечнике, как в ионной, так и в комплексной формах, а также парацеллюлярным путем. Ионы железа Fe^{3+} предварительно должны восстановиться до Fe^{2+} редуктазами (цитохром *b*) или другими редуктазами на мембране щеточной каймы, а также компонентами пищи, выполняющими роль восстановителей, и лишь затем переносятся в энтероциты переносчиком двухвалентного металла. Ионы железа могут образовывать хелатные комплексы с другими молекулами, всасывание которых происходит посредством эндоцитоза и импортеров (Li et al., 2017). На основании ряда исследований сделан вывод о том, что гем и бисглицинат железа обладают сходными абсорбционными свойствами (Pineda, 2003).

У крыс, получавших железа глицинат введением внутрижелудочно, пик концентрации железа в плазме крови был выше, чем при использовании FeSO_4 (Zhuo et al., 2014). На основании сниженной экспрессии переносчика двухвалентного металла 1 (DMT1) в двенадцатиперстной кишке, значительно повышенной экспрессии ферропортина после внутрижелудочного введения бисглицината железа сделано заключение, что железо из бисглицината усваивается лучше и утилизируется быстрее (Zhuo et al., 2014).

Биодоступность железа – это доля пищевого железа, которое всосалось в кишечнике и используется для осуществления физиологических функций, в частности для кроветворения. Иногда абсорбцию, то есть доступность железа для всасывания в кишечнике, используют как синоним биодоступности, однако хорошая абсорбция – это лишь одно из необходимых условий хорошей биодоступности. Биодоступность зависит от степени всасывания и включения абсорбированного железа в процессы эритропоэза.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БИОДОСТУПНОСТИ РАЗНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЖЕЛЕЗА

В большинстве исследований сравнение биодоступности железа из различных соединений традиционно проводят с используемым в качестве эталона сульфатом железа.

Клиническое исследование с участием 40 младенцев в возрасте 6–36 мес. с железодефицитной анемией (уровень гемоглобина менее 11 г/дл) показало, что прием по 5 мг железа в день на 1 кг массы тела в течение 28 дней в форме бисглицината железа или сульфата железа приводил к увеличению уровня гемоглобина, но только бисглицинат железа приводил к повышению уровня ферритина в плазме крови с 54 ± 36 до 128 ± 87 против 44 ± 23 до 70 ± 46 мкг/л, $p < 0,05$. Биодоступность хелата бисглицината железа составила 90,9%, тогда как биодоступность сульфата железа – 26,7%. Таким образом, бисглицинат железа усваивается в 3,4 раза лучше (Pineda, Ashmead, 2001).

Более высокая биодоступность хелата бисглицината железа была подтверждена и в других исследованиях. Исследование зависимости доза–реакция у подростков показало, что 30 мг железа из хелата бисглицината железа так же эффективны при лечении железодефицитной анемии, как и 120 мг железа из сульфата железа. В этом же исследовании установлено, что прием 60 или 120 мг железа в форме бисглицинатного хелата железа привел к более высоким уровням ферритина в плазме крови, чем прием 120 мг железа в форме сульфата железа (Pineda et al., 1994).

В исследовании при участии студентов колледжа выявлено, что при одновременном добавлении меченых изотопами двух соединений железа ($^{59}\text{FeSO}_4$ и ^{55}Fe бисглицинатный хелат) в кашу из кукурузной муки железо из хелата бисглицината железа абсорбировалось примерно в 4,7 раза больше, чем из сульфата железа ($p < 0,05$) (Bovell-Benjamin et al., 2000).

В ходе сравнения абсорбции ^{55}Fe из бисглицинатного хелата и ^{59}Fe из хелата с аскорбатом у женщин с незначительным дефицитом железа установлено, что железо из бисглицината усваивается лучше, чем из аскорбата железа (52% против 40%), причем усвоение из хелата регулируется подобно таковому из аскорбата железа или железа сульфата (Olivares et al., 1997).

Добавки хелата бисглицината железа в дозе 0,75 мг/сут. на 1 кг массы тела у 75 недоношенных младенцев продемонстрировали сравнимую с сульфатом железа эффективность у 225 недоношенных детей (гестационный возраст ≤ 32 недель) при применении сульфата железа в значительно более высокой дозе 3 мг/сут. (Bagna et al., 2018). Две когорты детей имели сходный эритропоэтический ответ (уровень гемоглобина, гематокрит, абсолютные количества и процент-

ное содержание ретикулоцитов, содержание гемоглобина в ретикулоцитах не имели существенных различий). Сделан вывод о более высокой биодоступности железа в форме хелата бисглицината, что позволяет достигать эффекта при существенно меньших дозах железа.

В сравнительном исследовании эффективности двух форм железа 24 онкологических больных в возрасте 45–75 лет с железодефицитной анемией легкой степени (уровень гемоглобина от 10 до 12 г/дл и ферритина ниже 30 нг/мл), не индуцированной химиотерапией, оперированных по поводу солидных опухолей (10 молочной железы, 12 колоректальных, 2 желудка), получали хелат бисглицината железа (по 28 мг/сут. в течение 20 дней, а затем по 14 мг/сут. в течение 40 дней) или сульфат железа в существенно более высокой дозе (105 мг/сут. в течение 60 дней). Через 2 мес. применения двух форм железа уровни гемоглобина и ферритина статистически значимо повысились и составили $13,0 \pm 1,4$ г/дл и $33,8 \pm 22,0$ нг/мл ($p = 0,0003$ и $p = 0,020$) соответственно в группе, получавшей железо в форме бисглицината. В группе, получавшей сульфат железа, средние значения гемоглобина и ферритина тоже статистически значимо повысились и составили $12,7 \pm 0,70$ г/дл и $40,8 \pm 28,1$ нг/мл ($p < 0,0001$ и $p = 0,017$) соответственно (Ferrari et al., 2012).

В ходе двойного слепого исследования дети в возрасте от 1 до 13 лет с диагнозом железодефицитная анемия в течение 45 дней получали лекарственную дозу железа, не достигающую величин, оказывающих токсическое действие (более 20 мг на 1 кг массы тела), а именно 3 мг элементарного железа на 1 кг массы тела ребенка, в форме хелата бисглицината железа или полимальтозного железа (стабильный комплекс трехвалентного железа (Fe^{3+}) и частично гидролизованного декстрина (полимальтоза) в виде сиропа). Прием железа в обеих формах привел к значительному увеличению уровней гемоглобина, среднего объема эритроцитов и снижению уровня трансферрина по сравнению с исходными значениями. Однако только прием железа в форме бисглицината значительно повышал уровень ферритина, что указывает на его большую эффективность (Vasconcelos, Valzachi Rocha Maluf, 2018).

В связи с широким распространением у населения состояний множественной микронутриентной недостаточности (Коденцова, Погожева, 2020; Коденцова, Рисник, 2020), а также учи-

тывая, что для осуществления биологического действия железа необходима адекватная обеспеченность организма 10 другими микронутриентами (марганец, медь, молибден, хром, йод и витамины С, В₂, В₆) (Громова и др., 2010), наряду с железом одновременно проводят обогащение витаминами. Прием беременными женщинами бисглицината железа (в дозе эквивалентной 24 мг железа) в форме добавки с фолиновой кислотой и поливитаминами ($n = 60$) или в виде fumarата железа (в дозе, эквивалентной 66 мг железа) также в сочетании с фолиновой кислотой и витаминами через 3 и 6 мес. привел к статистически значимому увеличению уровня гемоглобина ($p < 0,001$), количества эритроцитов ($p < 0,001$), ретикулоцитов ($p < 0,001$), среднего объема эритроцитов ($p < 0,001$), среднего уровня гемоглобина ($p < 0,001$), средней концентрации корпускулярного гемоглобина ($p < 0,001$), процента насыщения трансферрина ($p < 0,001$) и ферритина ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что положительный эффект на гематологические показатели оказался сопоставимым, однако был достигнут при более низких дозах железа в форме бисглицината, чем в форме fumarата железа (24 мг против 66 мг) (Bumrungpert et al., 2022).

Биодоступность железа, оцененная у детей 3–6 лет с использованием изотопов (^{57}Fe и ^{58}Fe) по включению эритроцитами стабильных изотопных меток после употребления в течение 14 дней меченных изотопами тестируемых обогащенных молочных напитков, из пирофосфата железа составила 33% относительно показателя для FeSO_4 (Hurrell et al., 2022). Биодоступность железа из железа аммония фосфата и пирофосфата железа, добавленных в сухое молоко, у детей 3–6 лет, потреблявших в течение 14 дней обогащенное молоко, в сравнении с FeSO_4 составила 110% (Hurrell et al., 2022).

В двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании с участием женщин показано, что фракционная абсорбция железа из пиколината железа (2,5 мг ^{57}Fe на порцию в два приема – утром и днем) и сульфата железа (2,5 мг ^{54}Fe на порцию – по 1 порции утром и днем), добавленных в йогурт, содержащий фрукты, сопоставимы и составили 5,2% (3,8–7,2%) и 5,3% (3,8–7,3%) соответственно (Sabatier et al., 2020). Биодоступность железа (2,5 мг) из пирофосфата железа, добавленного в бульонные кубики, оцененная по включению ^{57}Fe в эритроциты через 16 дней после 5 дней использования в питании ни-

герийских женщин с анемией или дефицитом железа, составила 10,8% (Eilander et al., 2019). Биодоступность ортофосфата железа в наноформе, добавленного в рисовую или овощную муку, у женщин с дефицитом железа, страдающих анемией, составила 72% от таковой для сульфата железа (Baumgartner et al., 2022). Биодоступность железа из комплекса железа с казеином оказалась сопоставимой по биодоступности с таковой сульфата железа, определенной у молодых, не страдающих анемией здоровых женщин (фракционное поглощение железа составило 3,4 и 3,9% соответственно); относительная биодоступность комплекса железа с казеином по отношению к сульфату железа, оцененная по включению изотопов железа в эритроциты, составила 87% (Henare et al., 2019).

Продолжается поиск новых эффективных форм железа. В экспериментах на крысах показано, что уровень сывороточного железа, общая железосвязывающая способность и концентрация гемоглобина в крови значительно выше в группе крыс, которые получали хелат бисаланина железа, по сравнению с показателем крыс, получавших сульфат железа ($p < 0,05$) (Zargaran et al., 2016).

Нерастворимые соли железа не вызывают неприемлемого вкуса или цвета в пищевых носителях, но имеют низкую биодоступность. Использование наноразмерных соединений железа приводит к минимальным органолептическим изменениям в пищевых носителях по сравнению с изменениями, вызванными водорастворимыми соединениями железа. Уменьшение размера частиц соединений железа увеличивает площадь его поверхности, что, в свою очередь, улучшает его растворимость в желудочном соке и в результате приводит к более высокой абсорбции (Kumari, Chauhan, 2021).

Оригинальным способом обогащения хлебобулочной продукции является использование пекарских дрожжей, обогащенных железом путем их выращивания на среде в добавленном нитратом железа, что позволило достичь содержания железа $385,8 \pm 4,1$ мг в 100 г сухой массы лепешек, при этом его биодоступность составила около 10% (Nowosad, Sujka, 2021).

КОМПОНЕНТЫ РАЦИОНА, ВЛИЯЮЩИЕ НА УСВОЕНИЕ ЖЕЛЕЗА ИЗ ОБОГАЩЕННЫХ ПРОДУКТОВ

Усвоение железа с пищей из продуктов, обогащенных железом, на самом деле отражает

биодоступность железа из всего рациона, а не биодоступность железа только из обогащенного пищевого носителя микронутриента.

Основными пищевыми ингибиторами всасывания железа являются фитиновая кислота и полифенольные соединения, фосфаты, продукты из соевого белка и различные пищевые волокна (Hurrell, 2021; Piskin et al., 2022). Фитиновая кислота содержится в особенно высоких концентрациях в зерновых культурах (пшеница, кукуруза, рис), а также в семенах бобовых (фасоль, чечевица и соя), причем в основном в отрубях зерновых. Удаление отрубей во время помола пшеничной и кукурузной муки или шлифования риса может существенно увеличить усвоение железа, но приводит к значительному уменьшению содержания витаминов группы В. Усвоение железа из булочек, изготовленных из пшеничной муки высшего сорта, в 6 раз выше, чем из цельнозерновой пшеничной муки (Hurrell, 2021). Полифенольные соединения, в основном содержатся в чае, кофе и какао, а также в некоторых овощах и фруктах. Другие диетические ингибиторы – кальций из молочных продуктов и некоторые белки из молока и бобовых.

Аскорбиновая кислота из фруктов и овощей и пептиды из частично переваренных мышечных тканей мяса, рыбы и птицы при потреблении смешанного рациона усиливают усвоение железа и могут в некоторой степени нивелировать негативное воздействие фитиновой кислоты и полифенолов (Pizarro et al., 2016; Hurrell, 2021). Таким образом, биодоступность железа из рациона зависит от баланса между ингибиторами и усилителями всасывания железа.

В ходе сравнения эффективности использования в питании детей 8–15 лет в течение 6 недель пищевых продуктов (напиток, сироп, булочка), содержащих 12 витаминов и железо, в качестве критериев использовали оценку клинического состояния, показатели обеспеченности витаминами и железом (гемоглобин), процент лиц с недостаточностью этих микронутриентов (Трофименко и др., 2005). Жидкие формы содержали железа аммония цитрат, а булочка – элементное железо, что обеспечивало дополнительное суточное потребление 10, 5,6 и 5 мг железа. Включение в рацион детей всех продуктов привело к сокращению перечня выявляемых микросимптомов полигиповитаминозов и снижению их выраженности. Употребление напитка привело к нормализации эритроцитарных индексов, а употребление сиропа

практически не отразилось на показателях гемограммы. Включение в рацион булочки способствовало менее выраженному улучшению показателей обеспеченности железом, возможно, вследствие более низкой дозы этого микроэлемента. Включение в питание детей жидких форм обогащенных продуктов привело к усилению процессов перекисного окисления, о чем свидетельствовало повышение уровня малонового альдегида в плазме крови детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнение свойств и биологической активности ряда соединений железа позволяет сделать вывод о ряде несомненных преимуществ применения для обогащения пищевых продуктов хелата бисглицината железа по сравнению с другими формами железа.

Бисглицинат железа состоит из двух молекул глицина, хелатированных с ионом двухвалентного железа (Fe^{2+}) и всасывается слизистой оболочкой тонкой кишки в неизменном виде. После всасывания под воздействием цитоплазматических ферментов клеток кишечника происходит высвобождение свободного железа и поступление его в кровь. Таким образом, контакт свободных ионов железа со слизистой оболочкой гастроинтестинального тракта отсутствует, что обеспечивает его хорошую переносимость.

Безопасность использования в пищевой промышленности хелата бисглицината железа подтверждена Европейским агентством по безопасности пищевых продуктов (EFSA) и Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA).

Благодаря всасыванию хелата бисглицината железа в неизменном виде, отсутствует контакт свободного железа не только со слизистой оболочкой желудка, но и с пищевыми ингибиторами абсорбции железа (молочными продуктами, чаем, кофе и др.). Поэтому хелатное железо можно применять независимо от приема пищи.

ЛИТЕРАТУРА

- Волкова С.А., Маянский Н.А., Боровков Н.Н., Балабанов А.С., Егорова Т.В., Подсосова Е.В., Торшакова Г.А. Показатели гемограммы у взрослого работающего населения. Гематология и трансфузиология. 2008; 53(1): 21–27.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К. Анализ молекулярных механизмов воздействия железа (II), меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии. Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2010; 1: 1–9.
- Коденцова В.М., Погожева А.В. Группы риска множественного дефицита витаминов и минеральных веществ среди населения. Клиническое питание и метаболизм. 2020; 1(3): 34–40.
- Коденцова В.М., Рисник Д.В. Микронутриентные метаболические сети и множественный дефицит микронутриентов: обоснование преимуществ витаминно-минеральных комплексов. Микроэлементы в медицине. 2020; 21(4): 3–20.
- Новинюк Л.В., Кукин М.Ю. Соли лимонной и молочной кислот для обогащения пищевых продуктов железом и магнием. Пищевая промышленность. 2011; 2: 22–23.

Другим важным преимуществом хелата бисглицината железа является более высокая биодоступность – практически в 4 раза больше, чем у сульфата железа. Это можно объяснить наличием двух путей абсорбции – связыванием с двумя типами рецепторов. Первый тип рецепторов DMT1, расположенных в двенадцатиперстной кишке, предназначен для солей железа. Второй тип рецепторов PEPТ1, расположенных по всей поверхности тонкой кишки, предназначен для связывания пептидов. Наличие в составе хелата бисглицината железа аминокислоты глицина позволяет связываться с этим типом рецепторов. В результате всасывание этого соединения существенно увеличивается.

Хотя прямого сравнения всасывания гемового железа и бисглицината в доступной научной литературе нет, бисглицинат является одной из самых легко усвояемых форм железа в органической форме, при этом он не имеет нежелательных эффектов, которые присущи металлическому железу и неорганическим формам железа (плохая переносимость, дефекты органолептики, удаление при прохождении контроля металлопримесей в технологической цепочке производства пищевых продуктов).

Вместе с тем важно иметь в виду, что всасывание железа из обогащенного продукта в значительной степени определяется составом пищи.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке гранта 19-76-30014 Фундаментальные исследования паттернов питания человека как основа перспективных технологий производства пищевых продуктов заданного состава и свойств для реализации стратегии здорового питания и профилактики социально значимых заболеваний.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Резолюция совета экспертов по железодефицитной анемии у женщин. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020; 8(4): 28–36.

Трофименко А.В., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Сравнительная оценка эффективности использования в питании детей обогащенных витаминами и железом пищевых продуктов и витаминно-минеральных комплексов. Педиатрия. 2005; 1: 52–58.

Bagna R., Spada E., Mazzone R., Saracco P., Boetti T., Cester E.A., Cester E.A., Bertino E., Coscia A. Efficacy of supplementation with iron sulfate compared to iron bisglycinate chelate in preterm infants. *Curr Pediatr Rev.* 2018; 14(2): 123–129. DOI: 10.2174/1573396314666180124101059.

Baumgartner J., Winkler H.C., Zandberg L., Tuntipipat S., Mankong P., Bester C., Hilty F., Zeevaart J.R., Gowachirapant S., Zimmermann M.B. Iron from nanostructured ferric phosphate: absorption and biodistribution in mice and bioavailability in iron deficient anemic women. *Sci Rep.* 2022; 12: 2792. DOI: 10.1038/s41598-022-06701-x.

Bovell-Benjamin A.C., Viteri F.E., Allen L.H. Iron absorption from ferrous bisglycinate and ferric trisglycinate in whole maize is regulated by iron status. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71(6): 1563–1569.

Bumrungpert A., Pavadhgul P., Piromsawadi T., Mozafari M.R. Efficacy and safety of ferrous bisglycinate and folic acid in the control of iron deficiency in pregnant women: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients.* 2022; 14(3): 452. DOI: 10.3390/nu14030452.

Eilander A., Funke O.M., Moretti D., Zimmermann M.B., Owojuyigbe T.O., Blonk C., Murray P., Duchateau G.S. High bioavailability from ferric pyrophosphate-fortified bouillon cubes in meals is not increased by sodium pyrophosphate: a stable iron isotope study in young Nigerian women. *J Nutr.* 2019; 149(5): 723–729. DOI: 10.1093/jn/nxz003.

Ferrari P., Nicolini A., Manca M.L., Rossi G., Anselmi L., Conte M., Carpi A., Bonino F. Treatment of mild non-chemotherapy-induced iron deficiency anemia in cancer patients: Comparison between oral ferrous bisglycinate chelate and ferrous sulfate. *Biomed. Pharmacother.* 2012; 66(6): 414–418.

Henare S.J., Nur Singh N., Ellis A.M., Moughan P.J., Thompson A.K., Walczyk T. Iron bioavailability of a casein-based iron fortificant compared with that of ferrous sulfate in whole milk: A randomized trial with a crossover design in adult women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019; 110(6): 1362–1369. DOI: 10.1093/ajcn/nqz237.

Hurrell R.F., Trinidad T.P., Mallillin A.C., Sagum R.S., Foman J.T., Li Q., Zeder C., Kastenmayer P., Rytz A., Sabatier M., Egli I. Iron bioavailability from ferrous ammonium phosphate, ferrous sulfate, and ferric pyrophosphate in an instant milk drink – a stable isotope study in children. *Nutrients.* 2022; 14(8): 1640. DOI: 10.3390/nu14081640.

Hurrell R.F. Ensuring the efficacious iron fortification of foods: A Tale of Two Barriers. *Nutrients.* 2022; 14(8): 1609. DOI: 10.3390/nu14081609.

Hurrell R.F. Iron Fortification Practices and Implications for Iron Addition to Salt. *J. Nutr.* 2021; 151(Suppl 1): 3S–14S. DOI: 10.1093/jn/nxaa175.

Husmann F.M., Stierli L., Bräm D.S., Zeder C., Krämer S.D., Zimmermann M.B., Herter-Aeberli I. Kinetics of iron absorption from ferrous fumarate with and without galacto-oligosaccharides determined from stable isotope appearance curves in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2022; 115(3): 949–957. DOI: 10.1093/ajcn/nqab361.

Kumari A., Chauhan A.K. Iron nanoparticles as a promising compound for food fortification in iron deficiency anemia: a review. *J. Food Sci. Technol.* 2021; 1–17. DOI: 10.1007/s13197-021-05184-4.

Li Y., Jiang H., Huang G. Protein hydrolysates as promoters of non-haem iron absorption. *Nutrients.* 2017; 9(6): 609. DOI: 10.3390/nu9060609.

Nowosad K., Sujka M. The use of iron-enriched yeast for the production of flatbread. *Molecules.* 2021; 26(17): 5204. DOI: 10.3390/molecules26175204.

Olivares M., Pizarro F., Pineda O., Name J.J., Hertrampf E., Walter T. Milk inhibits and ascorbic acid favors ferrous bisglycinate chelate bioavailability in humans. *J. Nutr.* 1997; 127: 1407.

Pineda O., Ashmead H.D., Perez J.M., Ponce-Lemus C. Effectiveness of iron amino acid chelate on the treatment of iron deficiency anemia in adolescents. *J. Appl. Nutr.* 1994; 46: 2.

Pineda O. Iron bis-glycine chelate competes for the non heme-iron absorption pathway. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 78: 495–496.

Pineda O., Ashmead H.D. Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bisglycinate chelate. *Nutrition.* 2001; 17(5): 381–384.

Piskin E., Cianciosi D., Gulec S., Tomas M., Capanoglu E. Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods. *ACS Omega.* 2022; 7(24): 20441–20456. DOI: 10.1021/acsomega.2c01833.

Pizarro F., Olivares M., Valenzuela C., Brito A., Weinborn V., Flores S., Arredondo M. The effect of proteins from animal source foods on heme iron bioavailability in humans. *Food Chemistry.* 2016; 196: 733–738. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.10.012.

Sabatier M., Grathwohl D., Beaumont M., Groulx K., Guignard L.F., Kastenmayer P., Dubascoux S., Richoz J., Habeych E., Zeder C., Moretti D., Zimmermann M.B. The bioavailability of iron picolinate is comparable to iron sulfate when fortified into a complementary fruit yogurt: a stable iron isotope study in young women. *Eur. J. Nutr.* 2020; 59(4): 1371–1378. DOI: 10.1007/s00394-019-01989-4.

Vasconcelos A.R., Valzachi Rocha Maluf M.C. Iron bisglycinate chelate and polymaltose iron for the treatment of iron deficiency anemia: a pilot randomized trial. *Current Pediatric Reviews.* 2018; 14(4): 261–268. DOI: 10.2174/1573396314666181002170040.

Zargarani M., Saadat E., Dinarvand R., Sharifzadeh M., Dorkoosh F. Preparation and bioavailability analysis of ferrous bis alanine chelate as a new micronutrient for treatment of iron deficiency anemia. *Adv Pharm Bull.* 2016; 6(3): 407–413. DOI: 10.15171/apb.2016.053.

Zhuo Z., Fang S., Yue M., Zhang Y., Feng J. Kinetics absorption characteristics of ferrous glycinate in SD rats and its impact on the relevant transport protein. *Biological trace element research.* 2014; 158(2): 197–202.

IRON COMPOUNDS FOR FOOD FORTIFICATION: COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICIENCY

V.M. Kodentsova¹, D.V. Risnik², V.V. Bessonov¹

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety,
Ustyinskiy proezd, d. 2/14, 109240 Moscow, Russian Federation

² Faculty of Biology, Moscow State University M.V. Lomonosov,
Lenin Mountains, 1, p. 12, 119234 Moscow, Russian Federation

ABSTRACT. The alimentary factor still remains one of the main factors in the development of iron deficiency states. Food fortification with iron is considered the most cost-effective approach to reduce the prevalence of iron deficiency. Iron compounds used for food fortification should be selected on the basis of their high bioavailability and minimal potential to cause unacceptable changes in the consumer qualities of the food product. The search for iron compounds that are both effective for the correction of iron deficiency and have acceptable technological properties remains an urgent problem. Various iron compounds are characterized by different solubility in water and gastric juice, have different bioavailability for the body, and the ability to cause peroxidation in the product. The purpose of the study was to select, based on a comparison of the properties of various iron compounds, a compound that has the maximum clinical effect on improving iron status and the minimum effect on the properties of the fortified food product. Ferrous bisglycinate is highly soluble in water, the bioavailability of iron from it (inclusion into erythrocytes) is 3-4 times higher than that of ferrous sulfate used as a reference standard. Usage of iron bisglycinate at lower doses improves hematological parameters is achieved than when using ferrous sulfate. Comparison of the properties and effectiveness of a number of iron compounds leads to the conclusion about the undoubted advantages of using iron bisglycinate chelate for food enrichment in comparison with other forms of iron.

KEYWORDS: iron, bioavailability, iron bisglycinate chelate, solubility, efficacy.

REFERENCES

- Volkova S.A., Mayansky N.A., Borovkov N.N., Balabanov A.S., Egorova T.V., Podsova E.V., Torshakova G.A. Hemogram values in working adult population. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2008; 53(1): 21–27 (in Russ.).
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Khadzhdid A.K. Analysis of the molecular mechanisms of the effects of iron (II), copper, manganese in the pathogenesis of iron deficiency anemia. *Clinical pharmacology and pharmacoeconomics*. 2010; (1): 1–9 (in Russ.).
- Kodentsova V.M., Pogozheva A.V. Risk groups for multiple vitamin and mineral deficiencies in the population. *Clinical nutrition and metabolism*. 2020; 1(3): 34–40. doi: 10.17816/clinutr48744 (in Russ.).
- Kodentsova V.M., Risnik D.V. Micronutrient metabolic networks and multiple micronutrient deficiency: a rationale for the advantages of vitamin-mineral supplements. *Microelements in medicine*. 2020; 21(4): 3–20. doi: 10.19112/2413-6174-2020-21-4-3-20 (in Russ.).
- Novinyuk L.V., Kukin M.Yu. Salts of citric and lactic acids for the enrichment of food products with iron and magnesium. *Food industry*. 2011; (2): 22–23 (in Russ.).
- Resolution of the council of experts on iron deficiency anemia in women. *Obstetrics and gynecology. News. Views. Education*. 2020; 8(4): 28–36. doi: 10.24411/2303-9698-2020-14004 (in Russ.).
- Trofimenko A.V., Vrjesinskaya O.A., Kodentsova V.M. Food products enriched by vitamins and iron and vitamin-mineral complexes – comparative efficacy of their usage in children feeding. *Journal “Pediatria” named after G.N. Speransky*. 2005; 1: 52–58 (in Russ.).
- Bagna R., Spada E., Mazzone R., Saracco P., Boetti T., Cester E.A., Cester E.A., Bertino E., Coscia A. Efficacy of supplementation with iron sulfate compared to iron bisglycinate chelate in preterm infants. *Curr Pediatr Rev*. 2018; 14(2): 123–129. DOI: 10.2174/1573396314666180124101059.
- Baumgartner J., Winkler H.C., Zandberg L., Tuntipipat S., Mankong P., Bester C., Hilty F., Zeevaart J.R., Gowachirapant S., Zimmermann M.B. Iron from nanostructured ferric phosphate: absorption and biodistribution in mice and bioavailability in iron deficient anemic women. *Sci Rep*. 2022; 12: 2792. DOI: 10.1038/s41598-022-06701-x.
- Bovell-Benjamin A.C., Viteri F.E., Allen L.H. Iron absorption from ferrous bisglycinate and ferric trisglycinate in whole maize is regulated by iron status. *Am. J. Clin. Nutr*. 2000; 71(6): 1563–1569.
- Bumrungpert A., Pavadhgul P., Piromsawadi T., Mozafari M.R. Efficacy and safety of ferrous bisglycinate and folic acid in the control of iron deficiency in pregnant women: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients*. 2022; 14(3): 452. DOI: 10.3390/nu14030452.
- Eilander A., Funke O.M., Moretti D., Zimmermann M.B., Owojuyigbe T.O., Blonk C., Murray P., Duchateau G.S. High bioavailability from ferric pyrophosphate-fortified bouillon cubes in meals is not increased by sodium pyrophosphate: a stable iron isotope study in young Nigerian women. *J Nutr*. 2019; 149(5): 723–729. DOI: 10.1093/jn/nxz003.
- Ferrari P., Nicolini A., Manca M.L., Rossi G., Anselmi L., Conte M., Carpi A., Bonino F. Treatment of mild non-chemotherapy-induced iron deficiency anemia in cancer patients: Comparison between oral ferrous bisglycinate chelate and ferrous sulfate. *Biomed. Pharmacother*. 2012; 66(6): 414–418.

- Henare S.J., Nur Singh N., Ellis A.M., Moughan P.J., Thompson A.K., Walczyk T. Iron bioavailability of a casein-based iron fortificant compared with that of ferrous sulfate in whole milk: A randomized trial with a crossover design in adult women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019; 110(6): 1362–1369. DOI: 10.1093/ajcn/nqz237.
- Hurrell R.F., Trinidad T.P., Mallillin A.C., Sagum R.S., Foman J.T., Li Q., Zeder C., Kastenmayer P., Rytz A., Sabatier M., Egli I. Iron bioavailability from ferrous ammonium phosphate, ferrous sulfate, and ferric pyrophosphate in an instant milk drink – a stable isotope study in children. *Nutrients*. 2022; 14(8): 1640. DOI: 10.3390/nu14081640.
- Hurrell R.F. Ensuring the efficacious iron fortification of foods: A Tale of Two Barriers *Nutrients*. 2022; 14(8): 1609. DOI: 10.3390/nu14081609.
- Hurrell R.F. Iron Fortification Practices and Implications for Iron Addition to Salt. *J. Nutr.* 2021; 151(Suppl 1): 3S–14S. DOI: 10.1093/jn/nxaa175.
- Husmann F.M., Stierli L., Bräm D.S., Zeder C., Krämer S.D., Zimmermann M.B., Herter-Aeberli I. Kinetics of iron absorption from ferrous fumarate with and without galacto-oligosaccharides determined from stable isotope appearance curves in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2022; 115(3): 949–957. DOI: 10.1093/ajcn/nqab361.
- Kumari A., Chauhan A.K. Iron nanoparticles as a promising compound for food fortification in iron deficiency anemia: a review. *J. Food Sci. Technol.* 2021; 1–17. DOI: 10.1007/s13197-021-05184-4.
- Li Y., Jiang H., Huang G. Protein hydrolysates as promoters of non-haem iron absorption. *Nutrients*. 2017; 9(6): 609. DOI: 10.3390/nu9060609.
- Nowosad K., Sujka M. The use of iron-enriched yeast for the production of flatbread. *Molecules*. 2021; 26(17): 5204. DOI: 10.3390/molecules26175204.
- Olivares M., Pizarro F., Pineda O., Name J.J., Hertrampf E., Walter T. Milk inhibits and ascorbic acid favors ferrous bis-glycinate chelate bioavailability in humans. *J. Nutr.* 1997; 127: 1407.
- Pineda O., Ashmead H.D., Perez J.M., Ponce-Lemus C. Effectiveness of iron amino acid chelate on the treatment of iron deficiency anemia in adolescents. *J. Appl. Nutr.* 1994; 46: 2.
- Pineda O. Iron bis-glycine chelate competes for the non heme-iron absorption pathway. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 78: 495–496.
- Pineda O., Ashmead H.D. Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glycinate chelate. *Nutrition*. 2001; 17(5): 381–384.
- Piskin E., Cianciosi D., Gulec S., Tomas M., Capanoglu E. Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods. *ACS Omega*. 2022; 7(24): 20441–20456. DOI: 10.1021/acsomega.2c01833.
- Pizarro F., Olivares M., Valenzuela C., Brito A., Weinborn V., Flores S., Arredondo M. The effect of proteins from animal source foods on heme iron bioavailability in humans. *Food Chemistry*. 2016; 196: 733–738. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.10.012.
- Sabatier M., Grathwohl D., Beaumont M., Groulx K., Guignard L.F., Kastenmayer P., Dubascoux S., Richoz J., Habeych E., Zeder C., Moretti D., Zimmermann M.B. The bioavailability of iron picolinate is comparable to iron sulfate when fortified into a complementary fruit yogurt: a stable iron isotope study in young women. *Eur. J. Nutr.* 2020; 59(4): 1371–1378. DOI: 10.1007/s00394-019-01989-4.
- Vasconcelos A.R., Valzachi Rocha Maluf M.C. Iron bisglycinate chelate and polymaltose iron for the treatment of iron deficiency anemia: a pilot randomized trial. *Current Pediatric Reviews*. 2018; 14(4): 261–268. DOI: 10.2174/1573396314666181002170040.
- Zargaran M., Saadat E., Dinarvand R., Sharifzadeh M., Dorkoosh F. Preparation and bioavailability analysis of ferrous bis alanine chelate as a new micronutrient for treatment of iron deficiency anemia. *Adv Pharm Bull.* 2016; 6(3): 407–413. DOI: 10.15171/apb.2016.053.
- Zhuo Z., Fang S., Yue M., Zhang Y., Feng J. Kinetics absorption characteristics of ferrous glycinate in SD rats and its impact on the relevant transport protein. *Biological trace element research*. 2014; 158(2): 197–202.

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

ПРИМЕНЕНИЕ LIBS В БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (BIO-LIBS)

Т.В. Коробейникова^{1,2*}, Г.Д. Морозова¹, Д.В. Мак¹, А.М. Вишневская^{1,2},
Н.Х. Кизима², М.В. Ерёмин³

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
АНО «Центр биотической медицины»
Российская Федерация, 105064, Москва, ул. Земляной Вал, д. 46

РЕЗЮМЕ. LIBS (Laser-Induced Breakdown Spectroscopy) – метод лазерно-искровой эмиссионной спектроскопии, позволяющий достоверно определять химический состав различных субстратов. Метод имеет как преимущества, так и недостатки по сравнению с широко используемыми в настоящее время в диагностике методами. Основным достоинством метода является отсутствие необходимости разложения образца перед проведением анализа. Однако LIBS имеет низкую точность и предел обнаружения. Результаты, полученные с помощью LIBS, согласуются с результатами, полученными методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрией с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-АЭС, ИСП-МС) по макроэлементам, а также по токсичным элементам.

Цель обзора – формирование общего представления об использовании LIBS в медицине при анализе различных биологических субстратов.

На сегодняшний день опубликован ряд работ, в которых с помощью LIBS изучалось содержание элементов в твёрдых биосубстратах (ногти, волосы), жидких (цельная кровь, сыворотка, моча), а также в опухолевых тканях. Результаты исследований демонстрируют перспективность использования LIBS при диагностике различных заболеваний и при проведении скрининга. Необходима дальнейшая адаптация данного метода для исследования биообразцов, совершенствование алгоритмов калибровки и обработки полученных результатов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: LIBS, спектроскопия, микроэлементы, элементный статус.

ВВЕДЕНИЕ

LIBS (Laser-Induced Breakdown Spectroscopy) – метод лазерно-искровой эмиссионной спектроскопии, который, по мнению исследователей, позволяет достоверно определять химический состав твёрдых, жидких, газообразных субстратов (Song et al., 2002). Известно использование LIBS для анализа образцов биологических тканей (Singh and Rai, 2011), продуктов питания (Stefas et al., 2022), минералов и геологических образцов (Sweetapple, Tassios, 2015), полимеров (Gottfried et al., 2008), в микробиологии (Rehse et al., 2007; Singh et al., 2018).

К преимуществам данного метода относится высокая скорость выполнения анализа и чувствительность. Также к достоинствам LIBS мож-

но отнести тот факт, что, в отличие от масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой, атомно-абсорбционной спектроскопии, образец для анализа не требует разложения, а в ряде случаев специальная подготовка образца не требуется вовсе, что позволяет значительно снизить вероятность ошибок на преаналитическом этапе исследования (Rehan et al., 2021). Однако метод лазерно-искровой эмиссионной спектроскопии имеет более низкую точность и предел обнаружения. Кроме того, LIBS требует калибровки, строго соответствующей матрице анализируемого субстрата (Singh and Rai, 2011). В процессе измерения луч лазера направляется и фокусируется на поверхность образца, который должен находиться на оптимальном расстоянии от при-

* Адрес для переписки:
Коробейникова Татьяна Викторовна
E-mail: tatcvetk@yandex.ru

бора, что приводит к инициации лазерной абляции. В результате данного процесса образуется плазма, испускающая излучение (Cremers, Chinni, 2009). Дальнейшая регистрация излучения спектрометром позволяет получить определённые спектральные линии, соответствующие элементам, входящим в состав образца (Pasquini et al., 2007). Интенсивность излучения, в свою очередь, отражает концентрацию элементов в субстрате (Cremers and Chinni, 2009).

Результаты, полученные с помощью LIBS, согласуются с результатами, полученными методами атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-АЭС, ИСП-МС) по макроэлементам, а также по токсичным элементам (Rehan et al., 2018; Rehan et al., 2021).

В настоящее время растёт осведомлённость о диагностической значимости обнаружения эссенциальных и токсичных химических элементов в различных субстратах (Tinkov et al., 2021). В последние годы число публикаций, подтверждающих актуальность использования LIBS в биомедицине, значительно увеличилось.

Ц е л ь о б з о р а – формирование общего представления о перспективности использования LIBS в медицине при анализе различных биологических субстратов.

ТВЕРДЫЕ ТКАНИ

На сегодняшний день опубликован ряд работ, в которых с помощью LIBS изучалось содержание элементов в твёрдых биосубстратах, например, таких как ногти. Данные исследования Rusak и соавт. (2013) подтверждают возможность применения LIBS для анализа элементного состава ногтевых пластин (кальций, магний, цинк). У 11 испытуемых количественно определили содержание химических элементов в ногтевой пластине, а также исследовали два различных метода получения твёрдых стандартов для калибровки: приготовление кератиновых гранул и нанесение водных растворов на фильтровальную бумагу.

В другом исследовании у 5 человек с помощью LIBS определена концентрация цинка в ногтевой пластине с точностью до 7 ppm (Riberdy et al., 2017). В работе Hamzaoui и соавт. (2011) проанализированы образцы ногтей здоровых людей и лиц с изменённой ногтевой пластиной с целью диагностики онихомикоза. Изучение спектральных линий натрия, калия, кальция позволило вы-

явить существенное различие между спектрами излучения здоровых и патологических ногтей.

Другие исследователи проанализировали химический состав ногтей у 51 пациента с сахарным диабетом и у 34 обследуемых из группы контроля с использованием метода анализа дискриминантных функций (DFA), основанного на 82 атомных, ионных и молекулярных эмиссионных линиях, принадлежащих 13 элементам. Авторы делают вывод о перспективности применения данного метода в качестве скринингового для выявления пациентов с сахарным диабетом (Bahreini et al., 2013).

В ещё одной работе проанализированы Al, C, Ca, Fe, H, K, Mg, N, Na, O, Si, Sr, Ti в образцах ногтей 45 человек и идентифицированы 63 эмиссионные линии, среди которых преобладали линии кальция. Полученные результаты отражали половозрастные различия среди исследуемых. Кроме того, установлены выраженная корреляция между концентрациями натрия и калия в ногтевых пластинах, а также обратная корреляция между концентрациями кальция и магния. У больных гипертиреозом выявлены повышенные уровни натрия и калия в ногтях (Hosseini-makarem et al., 2011).

Также проведены исследования, в которых в качестве твёрдого биосубстрата для LIBS используются волосы. В работе Nakagawa и соавт. (2021) при применении LIBS изучены относительные концентрации кальция, магния и цинка в волосах при использовании интенсивности углерода в качестве эталона (Nakagawa et al., 2021).

Полученные результаты коррелировали с данными ИСП-МС, на основании чего авторы делают вывод о возможности применения LIBS для элементного анализа волос. К подобным выводам пришли авторы исследования, посвящённого определению избытка тяжёлых металлов в волосах (Corsi et al., 2003). Предложен метод определения микроэлементного состава (цинк, медь) волос с помощью LIBS при их растворении (Zhang et al., 2020). Использовали три различных растворителя (деионизированная вода, смесь азотной кислоты и гидроксид натрия), образцы помещали в ультразвуковую ванну; а затем полученный раствор капали на фильтровальную бумагу. Результаты измерений с учетом погрешностей в 7,6 и 4,9% были сопоставимы с результатами ИСП-МС.

В работе М.П. Патапович и соавт. (2011) исследовалась динамика метаболизма макроэле-

ментов волос по их длине у пациентов с диагнозом гиперкальциемия и острый ишемический инсульт. Выявлена корреляция между содержанием кальция и изменением состояния пациентов, например, таким как резкое снижение содержания кальция в период манифестации ишемического инсульта. Подобные выраженные изменения концентрации макро- и микроэлементов в образцах волос отражают ионно-осмотические нарушения в организме, происходящие при патологических состояниях, и демонстрируют ценность метода LIBS для их скрининга.

ЖИДКИЕ СУБСТРАТЫ

При анализе содержания азота, водорода, кислорода, углерода, калия, натрия, магния, кальция, железа в образцах цельной крови обнаружено, что спектры углерода и железа находятся в области 200–300 нм (Melikechi et al., 2008).

В исследовании, представленном X. Chen с соавт., метод LIBS применялся с целью диагностики лимфомы: в образцах цельной крови пациентов с лимфомой и группы контроля проанализированы уровни кальция, железа, магния, калия, натрия. Сделан вывод о том, что в крови пациентов с лимфомой концентрации калия, натрия и железа ниже, чем у здоровых, так как интенсивности линий этих элементов ниже. Кроме того, наблюдалась корреляция интенсивностей эмиссионных линий кальция и натрия со стадией прогрессирования лимфомы (Chen et al., 2018).

Сообщается о применении LIBS в сочетании с хемометрическими методами для определения лейкемии, острого миелоидного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, множественной миеломы и лимфомы. Результаты показали, что LIBS в сочетании с моделью RSM-LDA (метод случайных подпространств и линейный дискриминантный анализ) может потенциально применяться в дифференциальной диагностике различных форм гемобластозов (Chu et al., 2020).

В одной из работ исследователи идентифицировали цезий методом LIBS в образцах мочи и сыворотки крови и определили абсолютные пределы обнаружения: 6 нг в пробе мочи и 27 нг в пробе сыворотки крови. Показано, что LIBS можно использовать для обнаружения повышенных уровней цезия в моче и сыворотке у людей, потенциально подверженных воздействию цезия (Metzinger et al., 2014).

Авторы другого исследования с помощью LIBS изучали взаимосвязь между нарушением

электролитного баланса и онкологией, анализируя уровни калия и кальция в сыворотке крови. Выявленные различия концентраций калия в сыворотке крови коррелировали со стадией опухолевого процесса (Emara et al., 2022).

ОПУХОЛЕВЫЕ ТКАНИ

В настоящее время опубликован ряд работ, в которых метод LIBS использовался для проведения элементного анализа опухолевых тканей. Так, ученые изучили содержание макроэлементов в опухолевых и здоровых тканях желудка. В патологически изменённых тканях выявлено значительное увеличение интенсивности линий кальция и магния в сравнении с другими элементами (Seifalinezhad et al., 2019).

В другом исследовании для диагностики GIST (гастроинтестинальных стромальных опухолей) также был предложен метод LIBS. Исследовали 10 образцов тканей у пациентов с диагнозом GIST и у 10 человек из группы контроля, в результате чего установлено, что при GIST в тканях наблюдалось усиление спектральных линий кальция (Idrees et al., 2021).

Таким образом, метод LIBS обладает потенциалом для диагностики состава опухолей, однако алгоритм его применения для анализа биосубстратов требует дальнейшего усовершенствования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного анализа можно сделать вывод о перспективности определения элементного состава биосубстратов с помощью LIBS при диагностике различных заболеваний, а также при использовании данного метода как скринингового, в том числе *in vivo* (кожа, волосы, ногти), и интраоперационно. Метод имеет как преимущества, так и недостатки по сравнению с широко используемыми в настоящее время в диагностике методами. Дальнейшее изучение механизмов взаимодействия лазера с различными тканями позволит определить оптимальные параметры LIBS для достижения более точных результатов. Основные препятствия на пути внедрения LIBS в медико-биологические исследования заключаются в необходимости его адаптации к исследованию биообразцов и разработки алгоритмов калибровки и оценки элементного состава. Следует значительно увеличить количество исследуемых образцов и контролируемых клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chen X., Li X., Yang S., Yu X., Liu A. Discrimination of lymphoma using laser-induced breakdown spectroscopy conducted on whole blood samples. *Biomed Opt Express*. 2018 Feb 7; 9(3): 1057–1068.
- Chu Y., Chen F., Sheng Z., Zhang D., Zhang S., Wang W., Jin H., Qi J., Guo L. Blood cancer diagnosis using ensemble learning based on a random subspace method in laser-induced breakdown spectroscopy. *Biomed Opt Express*. 2020 Jul 10;11(8): 4191–4202.
- Cremers D.A., Chinni R.C. Laser-induced breakdown spectroscopy – capabilities and limitations. *Appl Spectrosc Rev*. 2009; 44: 457–506.
- Emara E.M., Song H., Imam H., Elwekeel W.M., Gao X., Mohammed M.M., Liu S. Detection of hypokalemia disorder and its relation with hypercalcemia in blood serum using LIBS technique for patients of colorectal cancer grade I and grade II. *Lasers Med Sci*. 2022 Mar; 37(2): 1081–1093.
- Gottfried J.L., De Lucia F.C., Munson C.A., Miziolek A.W. Standoff detection of chemical and biological threats using laser-induced breakdown spectroscopy. *Applied spectroscopy*. 2008; 62(4): 353–363.
- Hamzaoui S., Khleifia R., Jaïdane N., Ben Lakhdar Z. Quantitative analysis of pathological nails using laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS) technique. *Lasers Med Sci*. 2011 Jan; 26(1): 79–83.
- Hosseinimakarem Z., Tavassoli S.H. Analysis of human nails by laser-induced breakdown spectroscopy. *J Biomed Opt*. 2011 May; 16(5): 057002.
- Hussain T., Gondal M.A. Monitoring and assessment of toxic metals in Gulf War oil spill contaminated soil using laser-induced breakdown spectroscopy. *Environmental monitoring and assessment*. 2008; 136(1–3): 391–399.
- Idrees B.S., Wang Q., Khan M.N., Teng G., Cui X., Xiangli W., Wei K. In-vitro study on the identification of gastrointestinal stromal tumor tissues using laser-induced breakdown spectroscopy with chemometric methods. *Biomed Opt Express*. 2021 Dec 2; 13(1): 26–38.
- Melikechi N., Ding H., Rock S., Marcano O.A., Connolly D. Laser-induced breakdown spectroscopy of whole blood and other liquid organic compounds. *Proc SPIE*. 2008; 6863: 68630O.
- Metzinger A., Kovács-Széles E., Almási I., Galbács G. An assessment of the potential of laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS) for the analysis of cesium in liquid samples of biological origin. *Appl Spectrosc*. 2014; 68(7): 789–793.
- Nakagawa M., Matsuura Y. Analysis of Trace Metals in Human Hair by Laser-Induced Breakdown Spectroscopy with a Compact Microchip Laser. *Sensors (Basel)*. 2021 May 28; 21(11): 3752.
- Pasquini C., Cortez J., Silva L.M.C., Gonzaga F.B. Laser induced breakdown spectroscopy. *J Braz Chem Soc*. 2007;18: 463–512.
- Rehan I., Gondal M.A., Almessiere M.A., Dakheel R.A., Rehan K., Sultana S., Dastageer M.A. Nutritional and toxic elemental analysis of dry fruits using laser induced breakdown spectroscopy (LIBS) and inductively coupled plasma atomic emission spectrometry (ICP-AES). *Saudi J Biol Sci*. 2021 Jan; 28(1): 408–416.
- Rehan I., Khan M.Z., Rehan K., Abrar S.U., Farooq Z., Sultana S., Anwar H. (). Optimized laser-induced breakdown spectroscopy for the determination of high toxic lead in edible colors. *Applied optics*. 2018; 57(21): 6033–6039.
- Rehse S.J., Diedrich J., Palchaudhuri S. Identification and discrimination of *Pseudomonas aeruginosa* bacteria grown in blood and bile by laser-induced breakdown spectroscopy. *Spectrochimica Acta. Part B: Atomic Spectroscopy*. 2007; 62(10): 1169–1176.
- Riberdy V.A., Frederickson C.J., Rehse S.J. Determination of the Zinc Concentration in Human Fingernails Using Laser-Induced Breakdown Spectroscopy. *Appl Spectrosc*. 2017 Apr; 71(4): 567–582.
- Seifalinezhad A., Bahreini M., Hassani Matin M.M., Tavassoli S.H. Feasibility Study on Discrimination of Neo-plastic and Non-Neoplastic Gastric Tissues Using Spark Discharge Assisted Laser Induced Breakdown Spectroscopy. *J Lasers Med Sci*. 2019; 10(1): 64–69.
- Sweetapple M.T., Tassios S. Laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS) as a tool for in situ mapping and textural interpretation of lithium in pegmatite minerals. *American Mineralogist*. 2015; 100(10): 2141–2151.
- Song K., Lee Y., Sneddon J. Application of laser-induced breakdown spectroscopy in biological and clinical samples. In: Sneddon J. (ed) *Advances in Atomic Spectroscopy*. 2002; 7: 287–360.
- Singh V.K., Rai A.K. Prospects for laser-induced breakdown spectroscopy for biomedical applications: a review. *Lasers Med Sci*. 2011 Sep; 26(5): 673–687.
- Singh V.K., Sharma J., Pathak A.K., Ghany C.T., Gondal M.A. Laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS): a novel technology for identifying microbes causing infectious diseases. *Biophys Rev*. 2018 Oct; 10(5): 1221–1239.
- Stefas D., Gyftokostas N., Nanou E., Kourelis P., Couris S. Laser-Induced Breakdown Spectroscopy: An Efficient Tool for Food Science and Technology (from the Analysis of Martian Rocks to the Analysis of Olive Oil, Honey, Milk, and Other Natural Earth Products). *Molecules*. 2021 Aug 17; 26(16): 4981.
- Tinkov A.A., Bogdański P., Skrypnik D., Skrypnik K., Skalny A.V., Aaseth J., Skalnaya M.G., Suliburska J. Trace Element and Mineral Levels in Serum, Hair, and Urine of Obese Women in Relation to Body Composition, Blood Pressure, Lipid Profile, and Insulin Resistance. *Biomolecules*. 2021 May 4;11(5): 689.

APPLICATION OF LIBS IN BIOMEDICAL RESEARCH (BIO-LIBS)

*T.V. Korobeinikova^{1,2}, G.D. Morozova¹, D.V. Mak¹, A.M. Vishnevskaya^{1,2},
N.Kh. Kizima², M.V. Eremin³*

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

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

³ ANO «Center for Biotic medicine»,
46, Zemlyanoy Val str., Moscow, 105064, Russian Federation

ABSTRACT. LIBS is a method of laser-induced breakdown spectroscopy that makes it possible to determine the chemical consist of various substrates. The method has both advantages and disadvantages compared to currently widely used methods in diagnostics. The main advantage is that there is no need to decompose the sample before analysis. However, LIBS has a low accuracy and detection limit. The results obtained with LIBS are consistent with ICP-AES, ICP-MS for macroelements as well as for toxic elements. The purpose of this review is to form a general idea of the prospects for the use of LIBS in medicine in the analysis of various biological substrates. To date, a number of works have been published in which, using LIBS, the content of elements in solid biosubstrates (nails, hair), liquid (whole blood, serum, urine), as well as in tumor tissues was studied. The research results demonstrate the promise of using LIBS in the diagnosis of various diseases and in screening. Further adaptation of this method for the analysis of biosamples, improvement of calibration algorithms and processing of the results are necessary.

KEYWORDS: LIBS, spectrometry, trace elements, elemental status.

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФИБРИНОГЕНА
С ХИМИЧЕСКИМИ ЭЛЕМЕНТАМИ КРОВИЕ.Д. Намиот¹, Г.Д. Морозова^{1*}, М.В. Ерёмин², А.Р. Садыков³, В.В. Юрасов³¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2² АНО «Центр биотической медицины»,
Российская Федерация, 105064, Москва, ул. Земляной Вал, д. 46³ Лаборатория клинической метаболизма,
Российская Федерация, 117630, Москва, Старокалужское шоссе, д. 65

РЕЗЮМЕ. Фибриноген – один из ключевых участников коагуляционного каскада. Этот белок способен выступать в качестве провоспалительного агента. В последнее время активно развивается гипотеза об особой роли фибриногена в прогрессировании опухолевого процесса и метастазировании, в том числе за счет стимулирования воспалительной реакции. Некоторые химические элементы имеют провоспалительное/противовоспалительное действие, и их взаимосвязь с фибриногеном представляет особый интерес. Проведен литературный обзор доступных исследований и клинических испытаний о взаимосвязях фибриногена с различными химическими элементами с целью формирования общего представления о механизмах данной взаимосвязи. Наиболее подробно рассмотрены взаимодействия фибриногена с железом, кальцием, цинком, медью. Продолжение изучения взаимосвязей элементного статуса с показателями воспаления является актуальным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибриноген, железо, цинк, медь, кальций, воспаление, сыворотка крови.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение взаимосвязей элементного статуса с показателями воспаления актуально среди специалистов (Юрасов и др., 2022). Фибриноген – гликопротеин, синтезируемый в печени, является одним из важнейших участников коагуляционного каскада, он участвует в формировании поперечных сшивок фибрина (активированная форма фибриногена) (Davalos, Akassoglou, 2012). На протяжении последних лет активно исследуются другие возможные роли фибриногена, в первую очередь в качестве белка острой фазы воспаления (Papageorgiou et al., 2010; Göbel et al., 2018; Luyendyk et al., 2019). Вне зависимости от типа и тяжести повреждения формирование тромба является обязательным этапом воспалительной реакции. Гиперкоагуляторное состояние в области воспаления препятствует дальнейшему распространению инфекции и ограничивает зону повреждения от здорового организма (Luyendyk et al., 2019). Продукты распада фибрина являются признаком воспалительной реакции и тромбоза (Göbel et al., 2018). Всё вышеперечисленное

позволяет предполагать наличие провоспалительной роли у фибриногена.

Фибриноген модулирует межклеточные взаимодействия, адгезию и дальнейшую миграцию, в том числе клеток иммунной системы (например, за счет активации Mac-1 рецепторов). Взаимодействию фибриногена с Mac-1 рецепторами на моноцитах часто предшествуют конформационные изменения в структуре фибриногена, которые могут быть индуцированы в результате, например, контакта фибриногена с протезной поверхностью (Deng et al., 2011; Luyendyk et al., 2019). Так, было показано, что наночастицы золота при контакте с фибриногеном вызывают изменения в его конформации, достаточные для дальнейшего развития воспаления (Kharazian et al., 2018). Связывание фибриногена, как и других протеинов плазмы крови, с неорганическими частицами, в том числе с различными металлами, играет важную роль в разработке биоматериалов (Сапоа et al., 2015). С другой стороны, взаимодействие фибриногена с металлами возможно в результате попадания элемента в организм из окружающей среды или пищи.

* Адрес для переписки:
Морозова Галина Дмитриевна
E-mail: morozova0826@gmail.com

Цель работы – формирования общего представления о механизмах взаимосвязи фибриногена с различными химическими элементами.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФИБРИНОГЕНА С ЖЕЛЕЗОМ

Железо способно связываться с фибриногеном, вызывая структурные изменения, которые, в первую очередь, способствуют повышенному тромбообразованию (Orino, 2013). Как дефицит железа, так и перегрузка (например, при гемохроматозе) приводят к развитию оксидативного стресса, который может стимулировать посттрансляционные изменения и влиять на уровень *гамма*-цепи фибриногена, что тоже повышает риск тромбообразования. Показано, что отклонения уровней железа в сыворотке от нормы (особенно в сочетании с определенными полиморфизмами в генах, ответственных за синтез фибриногена) значительно повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний (Rautenbach et al., 2021). Перегрузка железом опасна образованием свободных радикалов, которые участвуют в повреждении клеток. Обнаружено, что многие дегенеративные заболевания, такие как атеросклероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и прионные заболевания, ассоциированы с высокими уровнями железа (Lipinski et al., 2006; Lipinski, Pretorius, 2012). При этом отмечается, что при данных заболеваниях развиваются гиперкоагуляторные состояния и формируются тромбы, часто с трудом поддающиеся фибринолизу (Kell et al., 2015). Одним из возможных механизмов модуляции свертывания крови железом, вероятно, является взаимодействие металла с *альфа*-цепью фибриногена (Nielsen et al., 2016).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФИБРИНОГЕНА С КАЛЬЦИЕМ

Структура фибриногена влияет на взаимодействие данной молекулы с различными металлами. В состав D-домена белка входят рецепторы, роль которых состоит в связывании с ионами кальция (Weisel, Litvinov, 2013). При связывании кальция с фибриногеном происходят соответствующие структурные изменения, которые стабилизируют молекулу, повышая её устойчивость к высокой температуре и, как следствие, к денатурации, а также защищая от расщепления плазмином (Kostelansky et al., 2004). Также ионы кальция способны активировать рецепторы на тромбоцитах, стимулируя тромбообразование (Quinton et al., 2002).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФИБРИНОГЕНА С ЦИНКОМ

Симптомы дефицита цинка ассоциированы с дисфункцией тромбоцитов и повышенным риском кровотечений, что указывает на значимую роль цинка в процессе свертывания крови (Butkowski et al., 2021). Ионы цинка усиливают полимеризацию фибрина, значительно увеличивая конечный размер поперечных сшивок (Kell and Pretorius, 2015). Цинк, так же, как и кальций, связывается с D-доменом фибриногена. Показано, что эффекты, оказываемые цинком, аналогичны эффектам кальция, однако значительно превосходят их по силе. Цинк обладает антиоксидантными и противовоспалительными характеристиками в отличие от меди. При воспалительных заболеваниях чаще оценивается коэффициент медь/цинк, который более информативен, чем оценка уровней металлов по отдельности (Kunutsor et al., 2022). Повышение данного индекса положительно коррелирует с С-реактивным белком, который, как и фибриноген, относится к белкам острой фазы (Емокрае et al., 2020).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФИБРИНОГЕНА С МЕДЬЮ

Симптомы отравления медью включают гематурию, внутренние кровотечения (например, желудочно-), а также печеночную и почечную недостаточность, которые могут привести к смертельному исходу. Некоторые исследователи указывают, что развивающиеся кровотечения связаны со способностью меди уменьшать скорость роста и конечный размер тромба, а также с нарушением полимеризации фибрина. При этом сами уровни фибрина часто остаются неизменными, что указывает на отсутствие воздействия меди на процесс частичного протеолиза фибриногена.

Стоит отметить, что повышение уровня меди в организме значительно повышает тяжесть течения заболеваний и риск смертельного исхода (Nielsen et al., 2018). Высокие концентрации меди могут стимулировать образование гидроксильных радикалов (например, при циррозе), однако ожидаемые уровни металла могут быть предсказаны с помощью уровней фибриногена, как было показано в одной из работ (Tarantino et al., 2021).

Участие меди в развитии воспаления изучается уже очень долгое время. В наиболее ранних работах медь характеризуется как металл, обладающий «амбивалентными» свойствами: медь способна выступать как провоспалительный, так

и противовоспалительный агент, хотя при воспалении отмечается значительное повышение меди и церулоплазмينا (Milanino et al., 1985). При повышении уровня меди в организме, например при контакте с инсектицидом CuSO_4 , возрастает синтез активных форм кислорода, которые вызывают повреждение, как ДНК, так и мембран клеток (Gong et al., 2020). Некоторые ученые предполагают, что развитие воспаления происходит не в ответ на изначальное повреждение, а в ответ на цитотоксическое действие меди, уровень которой повышается при воспалении.

Медь также обладает нейротоксическим действием, что связывают с ингибированием ацетилхолинэстеразы. Установлено, что уровни меди положительно коррелируют с С-реактивным белком, основным лабораторным показателем воспалительного процесса (Jaksic et al., 2019). Высокие значения меди также связаны с более высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений, канцерогенезом и смертельным исходом (Liao et al., 2020). В свою очередь, дефицит меди приводит к риску развития сердечно-сосудистых заболеваний,

в частности атеросклероза. Одной из возможных причин считается дефицит медь-цинк зависимой супероксиддисмутазы, в результате растет количество липидных пероксидов, что в итоге усиливает атерогенез (Zhang et al., 2014).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФИБРИНОГЕНА С ДРУГИМИ ЭЛЕМЕНТАМИ

Проведённый обзор литературы не выявил таких же значимых данных для других химических элементов, как для рассмотренных выше металлов.

Например, ионы магния либо вообще не проявляли зависимости с тромбообразованием, либо имели отрицательные корреляции с фибриногеном (Padron-Monedero et al., 2021). Уменьшение массы фибринового сгустка также наблюдалось при увеличении концентрации ионов натрия, а ионы марганца никак не взаимодействовали с фибриногеном (Quinton et al., 2002). В таблице представлена информация о наличии связи химических элементов с фибриногеном и с другими показателями воспаления.

Таблица. **Связь химических элементов с фибриногеном и показателями воспаления**

Элемент	Связь с фибриногеном	Связь с показателями воспаления
Железо (Fe)	Отрицательная корреляция (Łukaszyk, et al., 2015; Skalny et al., 2017; Padron-Monedero et al., 2021)	Отрицательная корреляция (Zoli et al., 1998; Łukaszyk et al., 2015)
Цинк (Zn)	Отрицательная корреляция (Zoli et al., 1998) Положительная корреляция (Kell and Pretorius, 2015)	Отрицательная корреляция (Zoli et al., 1998; Bao et al., 2010)
Медь (Cu)	Положительная корреляция (Skalny et al., 2017; Tarantino et al., 2021)	Положительная корреляция (Zoli et al., 1998; Емокрае et al., 2020)
Селен (Se)	Нет корреляции (Xun et al., 2010) Отрицательная корреляция (Ates Alkan et al., 2019)	Нет корреляции (Xun et al., 2010)
Кобальт (Co)	Отрицательная корреляция (Skalny et al., 2017)	Положительная корреляция (Lawrence et al., 2016)
Магний (Mg)	Отрицательная корреляция (Padron-Monedero et al., 2021)	Отрицательная корреляция (Kim et al., 2010)
Кальций (Ca)	Положительная корреляция (Cho et al., 2016)	Отрицательная корреляция (Sung et al., 2019)
Цирконий (Zr)	Положительная корреляция (Mikhalovska et al., 2004)	Положительная корреляция (Ramenzoni et al., 2021)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимосвязь фибриногена с химическими элементами обусловлена участием микроэлементов в ключевых метаболических реакциях, в процессах воспаления, тромбообразования. Однако количество работ, посвящённых взаимодействию фибриногена с химическими элементами, недостаточно, что затрудняет дальнейшие исследова-

ния лекарственных препаратов, содержащих металлы, а также экологических факторов, влияющих на уровни элементов в организме. Продолжение изучения взаимосвязей элементного статуса с показателями воспаления в контексте профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, нарушений иммунитета является актуальным.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Юрасов В.В., Морозова Г.Д., Садыков А.Р., Намиот Е.Д., Алмасри Раша, Лобанова Ю.Н. Изучение связи концентраций олова и сурьмы с показателями С-реактивного белка в сыворотке крови. *Микроэлементы в медицине* 2022; 23(1): 41–46. (Yurasov V.V., Morozova G.D., Sadykov A.R., Namiot E.D., Lobanova Yu.N. [Study of the relationship of tin and antimony concentrations with the CRP in blood serum]. *Trace Elem. Med.* 2022; 23(1): 41–46 (in Russ.)).
- Ates Alkan F., Karis D., Cakmak G., Ercan A.M. Analysis of the Relationship Between Hemorheologic Parameters, Aluminum, Manganese, and Selenium in Smokers. *Biol Trace Elem Res.* 2019; 187(1): 22–31.
- Bao B., Prasad A.S., Beck F.W., Fitzgerald J.T., Snell D., Bao G.W., Singh T., Cardozo L.J. Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91(6): 1634–1641.
- Butkowski R., Derek K., Perla C. Zinc (II) Chelate Binds to Fibrinogen and Its α C Region. *Advances in Biochemistry.* 2021, 9(1): 11–17.
- Canoa P., Simón-Vázquez R., Popplewell J., González-Fernández Á. A quantitative binding study of fibrinogen and human serum albumin to metal oxide nanoparticles by surface plasmon resonance. *Biosens Bioelectron.* 2015; 74: 376–383.
- Cho H.S., Lee S.W., Shin J., Moon S.D., Han J.H., Cha B.Y., Kim E.S. Association of serum calcium concentrations with fibrinogen and homocysteine in nondiabetic Korean subjects. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(24): e3899.
- Davalos D., Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol.* 2012; 34(1): 43–62.
- Deng Z.J., Liang M., Monteiro M., Toth I., Minchin R.F. Nanoparticle-induced unfolding of fibrinogen promotes Mac-1 receptor activation and inflammation. *Nat Nanotechnol.* 2011; (1):39-44.
- Emokpae M.A., Emmanuel B.F. Copper-to-zinc ratio as an inflammatory marker in patients with sickle cell disease. *Sci.* 2020; 2(4): 89.
- Göbel K., Eichler S., Wiendl H., Chavakis T., Kleinschnitz C., Meuth S.G. The Coagulation Factors Fibrinogen, Thrombin, and Factor XII in Inflammatory Disorders-A Systematic Review. *Front Immunol.* 2018; 9: 1731.
- Gong L., Yu L., Gong X., Wang C., Hu N., Dai X., Peng C., Li Y. Exploration of anti-inflammatory mechanism of forsythiaside A and forsythiaside B in CuSO₄-induced inflammation in zebrafish by metabolomic and proteomic analyses. *J Neuroinflammation.* 2020; 17(1): 173.
- Jaksic M., Martinovic M., Gligorovic-Barhanovic N., Vujacic A., Djurovic D., Nedovic-Vukovic M. Association between inflammation, oxidative stress, vitamin D, copper and zinc with pre-obesity and obesity in school children from the city of Podgorica, Montenegro. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019; 32(9): 951–957.
- Kim D.J., Xun P., Liu K., Loria C., Yokota K., Jacobs D.R. (Jr.), He K. Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33(12): 2604–2610.
- Kell D.B., Pretorius E. The simultaneous occurrence of both hypercoagulability and hypofibrinolysis in blood and serum during systemic inflammation, and the roles of iron and fibrin(ogen). *Integr Biol (Camb).* 2015; 7(1): 24–52.
- Kharazian B., Lohse S.E., Ghasemi F., Raoufi M., Saei A.A., Hashemi F., Farvadi F., Alimohamadi R., Jalali S.A., Shokrgozar M.A., Hadipour N.L., Ejtehadi M.R., Mahmoudi M. Bare surface of gold nanoparticle induces inflammation through unfolding of plasma fibrinogen. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 12557.
- Kostelansky M.S., Lounes K.C., Ping L.F., Dickerson S.K., Gorkun O.V., Lord S.T. Calcium-binding site beta 2, adjacent to the "b" polymerization site, modulates lateral aggregation of protofibrils during fibrin polymerization. *Biochemistry.* 2004; 43(9): 2475–2483.
- Kunutsor S.K., Voutilainen A., Kurl S., Laukkanen J.A. Serum copper-to-zinc ratio is associated with heart failure and improves risk prediction in middle-aged and older Caucasian men: A prospective study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022; 32(8): 1924–1935.
- Liao Y., Zhao J., Bulek K., Tang F., Chen X., Cai G., Jia S., Fox P.L., Huang E., Pizarro T.T., Kalady M.F., Jackson M.W., Bao S., Sen G.C., Stark G.R., Chang C.J., Li X. Inflammation mobilizes copper metabolism to promote colon tumorigenesis via an IL-17-STEAP4-XIAP axis. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 900.
- Lipinski B., Pretorius E. Hydroxyl radical-modified fibrinogen as a marker of thrombosis: the role of iron. *Hematology.* 2012 Jul; 17(4): 241–247.
- Lipinski B., Sajdel-Sulkowska E.M. New insight into Alzheimer disease: demonstration of fibrin(ogen)-serum albumin insoluble deposits in brain tissue. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006; 20(4): 323–326.
- Lawrence H., Mawdesley A.E., Holland J.P., Kirby J.A., Deehan D.J., Tyson-Capper A.J. Targeting Toll-like receptor 4 prevents cobalt-mediated inflammation. *Oncotarget.* 2016; 7(7): 7578–7585.
- Łukaszuk E., Łukaszuk M., Koc-Żórawska E., Tobolczyk J., Bodzenta-Łukaszuk A., Małyshko J. Iron Status and Inflammation in Early Stages of Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res.* 2015; 40(4): 366–373.
- Luyendyk J. P., Schoenecker J. G., Flick M. J. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2019; 133(6): 511–520.
- Mikhailovska L.I., Santin M., Denyer S.P., Lloyd A.W., Teer D.G., Field S., Mikhailovsky S.V. Fibrinogen adsorption and platelet adhesion to metal and carbon coatings. *Thromb Haemost.* 2004; 92(5):1032-1039.

- Milanino R., Conforti A., Franco L., Marrella M., Velo G. Copper and inflammation--a possible rationale for the pharmacological manipulation of inflammatory disorders. *Agents Actions*. 1985; 16(6): 504–513.
- Nielsen V.G., Ward T.D., Ford P.M. Effects of cupric chloride on coagulation in human plasma: role of fibrinogen. *J Thromb Thrombolysis*. 2018; 46(3): 359–364.
- Nielsen V.G., Jacobsen W.K. Iron modulates the alpha chain of fibrinogen. *Biometals*. 2016; 29(2): 235–238.
- Orino K. Functional binding analysis of human fibrinogen as an iron- and heme-binding protein. *Biometals*. 2013; 26(5): 789–794.
- Padron-Monedero A., Rodríguez-Artalejo F., Lopez-Garcia E. Dietary micronutrients intake and plasma fibrinogen levels in the general adult population. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 3843.
- Papageorgiou N., Tousoulis D., Siasos G., Stefanadis C. Is fibrinogen a marker of inflammation in coronary artery disease? *Hellenic J Cardiol*. 2010; 51(1): 1–9.
- Quinton T.M., Kim S., Dangelmaier C., Dorsam R.T., Jin J., Daniel J.L., Kunapuli S.P. Protein kinase C- and calcium-regulated pathways independently synergize with Gi pathways in agonist-induced fibrinogen receptor activation. *Biochem J*. 2002; 368(Pt 2): 535–543.
- Rautenbach P.H., Nienaber-Rousseau C., de Lange-Loots Z., Pieters M. Certain Associations Between Iron Biomarkers and Total and γ' Fibrinogen and Plasma Clot Properties Are Mediated by Fibrinogen Genotypes. *Front Nutr*. 2021; 8: 720048.
- Ramenzoni LL, Flückiger LB, Attin T, Schmidlin PR. Effect of Titanium and Zirconium Oxide Microparticles on Pro-Inflammatory Response in Human Macrophages under Induced Sterile Inflammation: An in Vitro Study. *Materials (Basel)*. 2021; 14(15): 4166.
- Skalny A.V., Klimenko L.L., Turna A.A., Budanova M.N., Baskakov I.S., Savostina M.S., Mazilina A.N., Deyev A.I., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. Serum trace elements are associated with hemostasis, lipid spectrum and inflammatory markers in men suffering from acute ischemic stroke. *Metab Brain Dis*. 2017; 32(3): 779–788.
- Sung I.S., Park S.Y., Jeong K.Y., Kim H.M. Investigation of the preventive effect of calcium on inflammation-mediated chorioidal neovascularization. *Life Sci*. 2019; 233: 116727.
- Tarantino G., Citro V., Capone D., Gaudiano G., Sinatti G., Santini S.J., Balsano C. Copper concentrations are prevalently associated with antithrombin III, but also with prothrombin time and fibrinogen in patients with liver cirrhosis: A cross-sectional retrospective study. *J Trace Elem Med Biol*. 2021; 68: 126802.
- Weisel J.W., Litvinov R.I. Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications. *Blood*. 2013; 121(10): 1712–1719.
- Xun P., Liu K., Morris J.S., Daviglus M.L., Stevens J., Jacobs D.R. Jr., He K. Associations of toenail selenium levels with inflammatory biomarkers of fibrinogen, high-sensitivity c-reactive protein, and interleukin-6: The CARDIA Trace Element Study. *Am J Epidemiol*. 2010; 171(7): 793–800.
- Zhang P.Y., Xu X., Li X.C. Cardiovascular diseases: oxidative damage and antioxidant protection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18(20): 3091–3096.
- Zoli A., Altomonte L., Caricchio R., Galossi A., Mirone L., Ruffini M.P., Magaró M. Serum zinc and copper in active rheumatoid arthritis: correlation with interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha. *Clin Rheumatol*. 1998; 17(5): 378–382.

INTERRELATION OF FIBRINOGEN WITH BLOOD CHEMICAL ELEMENTS

E.D. Namio¹, G.D. Morozova¹, M.V. Eremin², A.R. Sadykov³, V.V. Yurasov³

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

² ANO «Cntr for Biotic medicine»,
46, Zemlyanoy Val str., Moscow, 105064, Russian Federation

³ Clinical metabolomic laboratory,
65, Starokaluzhskoe sh., Moscow, 117630, Russian Federation

ABSTRACT. Fibrinogen is one of the key participants in the coagulation cascade. Also, fibrinogen is able to act as a pro-inflammatory agent. Recently, a hypothesis has been actively developed about the special role of fibrinogen in the progression of the tumor process and metastasis, including by stimulating the inflammatory response. Several chemicals have pro-inflammatory/anti-inflammatory effects and their relationship with fibrinogen is of particular interest. A literature review of available studies and clinical trials on the relationship of fibrinogen with various chemical elements was carried out in order to form a general understanding of the mechanisms of this relationship. Interactions of fibrinogen with iron, calcium, zinc, copper are considered in most detail. The continuation of the study of the interrelationships of the elemental status with the indicators of inflammation is relevant.

KEYWORDS: fibrinogen, iron, zinc, copper, calcium, inflammation, blood serum.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОБЕСПЕЧЕННОСТИ МИКРОНУТРИЕНТАМИ С АНТИОКСИДАНТНЫМ СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ У ЮНОШЕЙ СЕВЕРНОГО РЕГИОНА С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Т.Я. Корчина*, Е.П. Федорова, В.И. Корчин, Л.А. Миняйло

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

РЕЗЮМЕ. Высокий уровень физической активности вызывает интенсификацию энергетических и пластических процессов, что приводит к увеличению потребности как в субстратах физиологического окисления, так и в микронутриентах: витаминах и биоэлементах.

Цель работы – изучение содержания в волосах у юношей – спортсменов и студентов Ханты-Мансийского автономного округа (ХМАО) селена, цинка и меди: биоэлементов, входящих в состав ферментов антиоксидантной защиты организма и концентрации в сыворотке крови витаминов-антиоксидантов А, Е, С.

Материалы и методы. Обследовано 92 юноши: 50 спортсменов циклических видов спорта (биатлон, лыжные гонки) и 42 студента-медика, средний возраст $19,4 \pm 0,48$ лет. В волосах содержание биоэлементов изучали с использованием методов АЭС-ИСП и МС-ИСП, в сыворотке крови концентрацию витамина С определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, а витаминов А и Е – флуориметрическим методом.

Результаты. Средние значения селена, цинка и меди, а также витаминов А, Е, С соответствовали референтным значениям, но находились ближе к минимальному пределу. Выявлена худшая обеспеченность микронутриентами-антиоксидантами организма спортсменов – в 1,2–1,1 раза ниже соответствующих показателей у студентов, достоверно более низкое содержание селена ($p=0,013$) в волосах и витамина Е ($p=0,003$) в сыворотке крови в группе спортсменов.

Выводы. Установлена широко распространенная недостаточность биоэлементов с антиоксидантным спектром действия и витаминов-антиоксидантов у юношей Севера, отличающихся высоким уровнем физической активности сравнительно со студентами, чья физическая активность может быть оценена как низкая.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: северный регион, юноши, спортсмены, студенты, окислительный стресс, Se, Zn, Cu, витамины А, Е, С.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее распространенный путь улучшения функциональных резервов организма спортсменов – интенсификация физических нагрузок (Алиев, 2020). При этом усиленные физические нагрузки являются значимым фактором, оказывающим негативное влияние на организм спортсмена, в результате которого развивается окислительный стресс с образованием переизбытка концентрации пероксидных радикалов в организме (Barzegar Amiri et al., 2014; Гребенчиков и др., 2016; Блинова и др., 2019).

Интенсивные физические нагрузки у спортсменов запускают процесс образования в митохондриях свободных радикалов, оказывающих негативное влияние на антиоксидантные резервы организма (Mrakic-Sposta et al., 2015; Burgos et al., 2016).

Высокий уровень физической активности вызывает интенсификацию энергетических и пластических процессов, что приводит к увеличению потребности как в субстратах физиологического окисления, так и в микронутриентах: витаминах и биоэлементах (McClung et al., 2014).

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

Доказано возрастание потребности в микронутриентах у человека во время значительных физических нагрузок. Поэтому группой риска по микроэлементному и витаминному дефициту наряду с другими группами (дети и подростки, беременные женщины, больные и пр.) являются спортсмены с максимальным уровнем физической активности. В этой связи недостаточная обеспеченность организма спортсменов микронутриентами способна привести к многоплановым нарушениям витаминно-микроэлементного баланса с развитием в последующем функциональных и даже патологических изменений в организме (Орджоникидзе и др., 2001). Исследованиями установлено часто наблюдаемое состояние гиповитаминозов и гипозлементозов у лиц, интенсивно занимающихся спортом, в первую очередь, это относится к витаминам-антиоксидантам А, Е, С и микроэлементам, входящим в активный центр ферментов с антиоксидантным спектром действия – селену (Se), цинку (Zn), меди (Cu). Состояние гиповитаминозов и гипозлементозов приводит, в свою очередь, к понижению активности фундаментальных физиологических систем организма (Скальный, 2005; McClung et al., 2014; Горбачев, 2018).

Актуальность представленного исследования обусловлена также тем, что проблема повышения работоспособности и устойчивости к высокому уровню физической активности рассматривается и у работающих лиц, трудовая деятельность которых связана с физическими нагрузками, особенно в условиях Севера на открытом воздухе (Панин, 2013; Никитин и др., 2015; Корчин, 2021).

Цель работы – изучить у юношей Ханты-Мансийского автономного округа с различным уровнем физической активности содержание в волосах биоэлементов с антиоксидантным спектром действия – селена, цинка, меди и в сыворотке крови концентрацию витаминов-антиоксидантов – А, Е, С.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 92 юноши, постоянно проживающих в условиях Севера (Ханты-Мансийском автономном округе – ХМАО) и отличающихся разным уровнем физической активности.

Первая группа (основная): 50 студентов колледжа-интерната олимпийского резерва с направлением подготовки «биатлон» и «лыжные гонки», из которых 27 (54%) имели спортивные разряды: 12 (24%) – первый разряд, 7 (14%) яв-

лялись кандидатами в мастера спорта, а 8 (16%) – мастерами спорта. В зависимости от периода тренировочного процесса его продолжительность составляет 6 дней в неделю по 3-4 часа.

Вторая группа (контроль): 42 студента Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, имеющих низкую физическую активность, средний возраст обследованных лиц $19,4 \pm 0,48$ лет.

Во время проведения исследования обследованные лица обеих групп не принимали витаминно-минеральные комплексы. Данное исследование проведено с соблюдением принципов, изложенных в Хельсинской декларации WMA, и одобрено этическим комитетом Ханты-Мансийской государственной медицинской академии № 157 от 18.11.2020.

В АНО «Центр биотической медицины» (Москва) в волосах обследованных лиц проведена оценка концентрации селена, цинка, меди методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной аргонной плазмой (АЭС) и масс-спектрометрии (МС) (МУК 4.1.1482-03, МУК 4.1.1483-03) с применением атомно-эмиссионного спектрометра Optima DV 2000 (Perkin Elmer Corp., США) и масс-спектрометра ELAN 9000 (Perkin Elmer – Sciex, Канада), а также системы микроволнового разложения Multiwave 3000 (Perkin Elmer – А. Рааг, Австрия). Полученные результаты сравнивали с физиологически оптимальными значениями (Скальный, 2003; Skalny et al., 2015).

Концентрацию в сыворотке крови витамина С определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-селективным флуоресцентным детектированием на приборе «Agilent 1260 Infinity» (Agilent Technologies Inc, США). Определение концентрации жирорастворимых витаминов А и Е проводили в липидном экстракте сыворотки крови флуориметрическим методом на приборе «Флюорат 02-АБЛФ» (Люмекс, Россия). Полученные данные сопоставляли с физиологически оптимальными значениями (Спиричев и др., 2001).

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета программ Statistica 10 и MS EXCEL. При помощи критерия Шапиро–Уилка определяли нормальность распределения. В случае параметрического распределения цифровых значений использовали среднее арифметическое значение (М), среднеквадратическое отклонение (σ), минимальное (min),

максимальное (max) значения и медиану (Me). При непараметрическом распределении вычисляли 25-й и 75-й квартили.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Приоритетные задачи спортивной медицины – сохранение здоровья спортсменов в сочетании с улучшением их спортивных результатов. С учетом значимых физических и эмоциональных нагрузок в спорте высших достижений, способных вызвать утомление, состояние перетренированности и даже развитие заболеваний, особое внимание уделено как медицинскому обеспечению спортсменов во время тренировочного процесса и соревнований, так и восстановлению физиологических резервов их организма после тренировок (Алебастров и др., 2019; Королев и др., 2021).

Средние значения изучаемых микроэлементов находились в диапазоне физиологически оптимальных значений, но ближе к нижней границе референтных величин (табл. 1).

Установлено статистически значимо меньшее содержание селена в волосах у спортсменов по сравнению со студентами ($p=0,013$). При этом недостаточность 1–2-й степени выраженности характеризовала элементный статус 7 (14%) спортсме-

нов и только 2 (4,8%) обследованных лиц, не занимающихся спортом профессионально (табл. 2).

Не было выявлено достоверных межгрупповых различий между содержанием цинка и меди в биосубстрате юношей северного региона, однако средние величины концентрации цинка оказались выше в группе студентов в 1,2 раза, а меди – в 1,1 раза по сравнению с группой спортсменов.

Жизненная важность селена определена участием в функционировании антиоксидантной системы защиты организма человека в результате присутствия в составе таких ее ферментов, как глутатионпероксидаза, глицинредуктаза, цитохром С.

Доказана превентивная роль селена в отношении сердечно-сосудистых, иммунных и инфекционных заболеваний, злокачественных новообразований, оптимизации репродуктивной функции и работы головного мозга (Голубкина и др., 2006; Rayman, 2012; Michlska-Mosiej et al., 2016; Скальный, 2018). Установлена способность цинка накапливаться в тканях организма человека в присутствии селена, что обуславливает позитивное воздействие в случае совместного применения данных микроэлементов в комплексном лечении ряда заболеваний (Mertens et al., 2015).

Таблица 1. Обеспеченность микронутриентами, обладающими антиоксидантной активностью, организма юношей с различным уровнем физической активности, проживающих в г. Ханты-Мансийске

Юноши, проживающие в г. Ханты-Мансийске ($n=92$)					
Спортсмены ($n=50$)			Студенты ($n=42$)		
Содержание биоэлементов с антиоксидантной активностью в волосах, мкг/г					
Показатель	$M\pm\sigma$	25 пс↔75 пс	$M\pm\sigma$	25 пс↔75 пс	p
Se	0,53±0,05	0,33↔0,98	0,7 8±0,09	0,42↔1,19	0,013
Zn	189,6±12,1	124,2↔512,3	219,3±14,5	139,8↔576,9	0,129
Cu	11,8±0,52	9,6↔17,9	13,2±0,68	9,9↔19,6	0,100
Концентрация витаминов-антиоксидантов в сыворотке крови, мкг/мл					
Показатель	$M\pm\sigma$	min↔max	$M\pm\sigma$	min↔max	p
Витамин А	0,47±0,02	0,37↔0,72	0,53±0,03	0,45↔0,79	0,091
Витамин Е	5,1±0,23	4,3↔8,5	6,3±0,34	4,5↔9,1	0,003
Витамин С	5,2±0,32	4,1↔16,5	5,9±0,44	4,7↔18,2	0,193

Таблица 2. Распределение обследованных лиц по уровням обеспеченности микронутриентами, абс./%

Показатель	Обследованные юноши северного региона (n=92)							
	Спортсмены (n=50)				Студенты (n=42)			
	Уровень обеспеченности микронутриентом							
	Оптималь- ный	Повышен- ный	Недостаточ- ный	Низкий	Оптималь- ный	Повышен- ный	Недостаточ- ный	Низкий
Se	43/86	–	7/14	–	40/95,2	–	2/4,8	–
Zn	41/82	–	9/18	–	39/92,9	–	3/7,1	–
Cu	38/76	–	12/24	–	38/90,5	1/2,4	3/7,1	–
Витамин А	43/86	1/2	6/12	–	40/95,2	–	2/4,8	–
Витамин Е	39/78	–	11/22	–	34/81,0	–	8/19,0	–
Витамин С	37/74	–	10/20	3/6	33/78,6	–	7/16,7	2/4,8

Эссенциальные микроэлементы медь и цинк являются составной частью фермента антиоксидантной защиты организма человека супероксиддисмутазы (CuZnСОД), которая принимает активное участие в разрушении супероксиданион-радикала с образованием перекиси водорода. Медь участвует в процессах тканевого дыхания, кроветворения, поддержания оптимальной конструкции костно-суставной системы, соединительной ткани, в первую очередь, сосудистой стенки. Данный элемент активизирует функциональную активность эссенциальных ферментов: аскорбиназу, тирозиназу, цитохромоксидазу и др. (Скальная и др., 2015; Linder, 2016; Michlska-Mosiej et al., 2016).

Цинк – жизненно важный микроэлемент, являющийся незаменимым для всех живых организмов, содержание которого в организме человека приблизительно в 10–5 раз выше, чем меди. Цинк является активатором более 200 энзимных систем, принимающих участие в регулировании деления и развития клеток, жировом, белковом и углеводном обмене, кроветворении, функционировании иммунной системы, синтезе тестостерона, инсулина и др. Антиокислительные свойства цинка обусловлены связыванием биоэлемента с тиоловыми группами, что защищает их от последующего окисления, и стимуляции активности антиоксидантных ферментов (Gammoh et al., 2017; Скальный, 2018; Сальникова и др., 2019).

По мнению отечественных и зарубежных исследователей, спортивные результаты и оптимальность восстановления после выраженных фи-

зических нагрузок способны значительно улучшаться благодаря здоровому питанию со сбалансированным содержанием всех макро- и микроэлементов и витаминов (Lee et al., 2017; Раджаб-кадиев и др., 2018; Потолицына и др., 2021).

По аналогии с исследуемыми биоэлементами средние значения концентрации витаминов А, Е, С в сыворотке крови не выходили за пределы физиологически оптимальных значений в обеих группах юношей ХМАО, но расположились у самого нижнего их предела (Спиричев и др., 2001). При этом выявлено достоверно большее содержание витамина Е в крови в группе студентов, по сравнению с группой спортсменов ($p=0,003$). При отсутствии статистически значимых межгрупповых различий в отношении витаминов А и С, их концентрация в сыворотке крови в группе сравнения (студенты) оказалась в 1,1 раза выше, чем в основной группе (спортсмены) (см. табл. 1). Подавляющее большинство юношей Севера оказались оптимально обеспечены витамином А, но у 6 (12%) спортсменов и 2 (4,8%) студентов выявлен неглубокий дефицит ретинола, а у 1 (2%) спортсмена даже зафиксировано избыточное содержание данного витамина в крови. Умеренная недостаточность витаминов Е и С характеризовала витаминный статус 11 (22%), 10 (20%) спортсменов и 8 (19%), 7 (16,7%) студентов соответственно. Нелишне отметить наличие глубокого дефицита аскорбиновой кислоты у 3 (6%) обследованных лиц с выраженной физической активностью и у 2 (4,8%) с низким ее уровнем (табл. 2).

Жирорастворимый витамин А повышает активность интерферонов, защищающих вилочковую железу, играющую важнейшую роль в иммунитете, от пероксидных радикалов. Ретинол также активизирует фагоцитарную роль лейкоцитов и выработку антител. Присутствие в молекуле ретинола двойных связей служат основой его антиоксидантных свойств, сохраняя устойчивое функционирование клеточных мембран и блокировку свободных радикалов. Жирорастворимые витамины-антиоксиданты А и Е выступают в качестве синергистов, однако роль витамина Е является доминирующей в обеспечении сохранности витамина А от деструкции (Корчин и др., 2015; Скальный и др., 2018).

Доказана наиболее мощная биологическая активность витамина Е в восстановлении гидроперекисей путем присоединения атома водорода и нейтрализации свободных радикалов. Установленная мембранотропная активность токоферола и способность к стабилизации структуры мембран клеток обусловлены жирорастворимостью этого витамина (Трегубова и др., 2012; Traber, 2014). Исследованиями выявлена также способность витамина Е предупреждать разрушение SH-группы белков клеточных мембран (Yamanashi et al., 2017).

Обладая нейропротекторным действием, водорастворимый витамин С является ключевым антиоксидантом для ЦНС, принимая участие в передней полосе антиоксидантной защиты мембран клеток от свободно-радикального повреждения (May, 2012). Исследованиями показано, что участие аскорбиновой кислоты в процессах окисления и восстановления базируется на ее способности свободно передавать 2 атома водорода нужным атомам, образуя промежуточные продукты окисления – ион-радикалы, и регенерировать окисленные формы витаминов А и Е (Коденцова и др., 2013; Карпухина и др., 2019).

При совместном функционировании витаминов-антиоксиданты Е и С инициативно способствуют присоединению селена к активному центру фермента антиоксидантной системы защиты глутатионпероксидазе. Доказана наибольшая активность витамина Е в присутствии витамина А и селена и, напротив, в случае отсутствия токоферола ретинол и селен могут потерять способность к антиоксидантному действию ввиду собственного окисления (Чанчаева и др., 2013).

Во время интенсивных физических упражнений поток кислорода может возрасти в сто раз

с образованием активных форм кислорода (Yimcharoen et al., 2019), в нейтрализации которых важнейшая роль отведена витаминам-антиоксидантам (Lee et al., 2017).

Помимо этого, известно, что в результате увеличенной потери витаминов с потом, понижения уровня абсорбции и усиления активности ферментов, спортсменам необходимы более высокие количества потребляемых витаминов, чем лицами, отличающимися средним и низким уровнем физической активности (Потолицына и др., 2019).

В результате проведенного исследования установлена широко распространенная недостаточность биоэлементов с антиоксидантным спектром действия и витаминов-антиоксидантов у юношей Севера, отличающихся высоким уровнем физической активности сравнительно со студентами, чья физическая активность может быть оценена как низкая.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важнейшим условием реализации адаптационного потенциала организма спортсменов, повышения эффективности тренировок, ускорения восстановления после выраженных физических нагрузок, поддержания работоспособности в период соревнований является адекватная обеспеченность организма спортсменов микронутриентами с антиокислительным действием. Благодаря микронутриентам-антиоксидантам осуществляется поддержание структурной и функциональной целостности мембран клеток, значительно снижается возможность повреждения ткани мышечных волокон продуктами перекисного окисления липидов, ускоряется процесс восстановления в мышечной ткани после экстремальных физических нагрузок (Учасов, 2016; Скальный и др., 2018).

Вместе с тем доказано, что, помимо повреждения клеточных и субклеточных микроструктур, свободные радикалы эффективно регулируют адаптационные процессы к физическим и психическим нагрузкам (Григорьева, 2020). В этой связи обоснованность добавленного приема антиоксидантных препаратов, с одной стороны, не вызывает сомнений, а, с другой стороны, добавленный прием антиоксидантных препаратов возможен только после предварительного биохимического анализа на обеспеченность организма спортсменов биоэлементами и витаминами, обладающими антиоксидантной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

- Алебастров В.И., Половодов И.В. Проблемы и перспективы спортивной медицины в России. Наука-2020. 2019; 11(36): 127–135.
- Алиев С.А. Влияние интенсивных физических нагрузок на оксидативный стресс и антиоксидантные изменения организма спортсменов. Chronos: естественные и технические науки. 2020; 2(30): 17–22.
- Блинова Т.В., Страхова Л.А., Колесов С.А. Влияние интенсивных физических нагрузок на биохимические показатели систем антиоксидантной защиты и оксида азота у спортсменов-пловцов. Медицина труда и промышленная экология. 2019; 10: 860–865.
- Голубкина Н.А., Папазян Т.Г. Селен в питании: растения, животные, человек. М.: «Печатный город», 2006. 254 с.
- Горбачев А.Л. Физиологическая роль микроэлементов в поддержании физической формы спортсменов. Магадан: СВГУ, 2018: 65.
- Григорьева Н.М. Использование антиоксидантов в спортивной практике. Научно-спортивный вестник Урала и Сибири. 2020; 1(25): 23–36.
- Гребенчиков О.А., Забелина Т.С., Филипповская Ж.С., Герасименко О.Н., Плотников Е.Ю., Лихванцев В.В. Молекулярные механизмы окислительного стресса. Вестник интенсивной терапии. 2016; 3: 13–21.
- Карпухина О.В., Бокиева С.Б., Гумаргалиева К.З., Иноземцев О.Н. Изучение протективной роли аскорбиновой кислоты в отношении обучения и памяти при токсическом воздействии свинца. Микроэлементы в медицине. 2019; 20(2): 39–46.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Мазо В.К. Витамины и окислительный стресс. Вопросы питания. 2013; 3(82): 8–11.
- Королев Д.С., Ивкина М.В., Архангельская А.Н., Гуревич К.Г. Особенности гормонального, макро – и микроэлементного статуса в борцов. Спортивная медицина: наука и практика. 2021; 11(1): 11–18.
- Корчин В.И., Лапенко И.В., Макаева Ю.С. Сравнительная обеспеченность витаминами А, Е, С взрослого населения северного региона. Символ науки. 2015; 12: 212–216.
- Корчин В.И., Корчина Т.Я., Бикбулатова Л.Н., Терникова Е.М., Лапенко В.В. Влияние климатогеографических факторов Ямало-Ненецкого автономного округа на здоровье населения. Журнал медико-биологических исследований. 2021; 1: 77–88.
- Никитин Ю.П., Хаснулин Ю.В., Гудков А.Б. Итоги деятельности полярной медицины и экстремальной экологии человека за 1995–2015 года: современные проблемы северной медицины и усилия ученых по их решению. Медицина Кыргызстана. 2015; 1(2): 8–14.
- Орджоникидзе З.Г., Громова О.А., Скальный А.В. Значение микроэлементов для достижения высоких спортивных результатов и сохранения здоровья спортсменов. Микроэлементы в медицине. 2014; 2(2): 40–45.
- Панин Л.Е. Гомеостаз и проблемы приполярной медицины: (методологические аспекты адаптации). Бюллетень СО РАМН. 2010; 3(3): 6–11.
- Потолицына Н.Н., Нутрихин А.В., Бойко Е.Р. Витаминный статус у представителей различных видов спорта перед соревнованиями. Человека. Спорт. Медицина. 2019; 19(3): 20–27.
- Раджабканиев Р.М., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Выборная К.В. и др. Содержание некоторых витаминов в рационе питания и сыворотке крови высококвалифицированных спортсменов. Вопросы питания. 2018; 87(5): 43–51.
- Сальникова Е.В., Бурцева Т.И., Скальный А.В. Микроэлементный статус Оренбургской области. Экология человека. 2019; 1: 10–14.
- Скальный А.В. Референтные значения концентрации химических элементов в волосах, полученных методом ИСП-АЭС (АНО ЦБМ). Микроэлементы в медицине. 2003; 4(1): 55–56.
- Скальный А.В. Физиологические аспекты применения макро – и микроэлементов в спорте. Оренбург: ИПК ГОУ ОГУ. 2005: 210.
- Скальный А.В. Микроэлементы. Изд. 4-е, переработанное. Фабрика блокнотов. 2018: 295.
- Скальный А.В., Зайцева И.П., Тиньков А.А. Микроэлементы и спорт. Персональная коррекция элементного статуса спортсменов. М.: Спорт, 2018. 288 с.
- Скальная М.Г., Скальный А.В. Микроэлементы: биологическая роль для медицинской практики. Сообщение 1. Медь. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2015; 1: 15–31.
- Спиричев В.Б., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. и др. Методы оценки витаминной обеспеченности населения: учебно-методическое пособие. М.: Альтекс. 2001. 68 с.
- Трегубова И.А., Косолапов В.А., Спасов А.А. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы. Успехи физиологических наук. 2012; 43(1): 75–94.
- Чанчаева Е.А., Айзман Р.И., Герпсев А.Д. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека. Экология человека. 2013; 7: 50–58.
- Учасов Д.С. Витамины в нутритивной поддержке спортсменов. Наука-2020. 2016; 4(10): 207–213.
- Barzegar Amiri O.M., Schiesser C., Taylor M. New reagents for detecting free radicals and oxidative stress. Organic and Bio-molecular Chemistry. 2014; 12(35): 6757.

Burgos C., Henríquez-Olguín C., Andrade D. C., Ramírez Campillo R., Oscar F. A., White A. et al. Effects of Exercise Training under Hyperbaric Oxygen on Oxidative Stress Markers and Endurance Performance in Young Soccer Players: A Pilot Study. *J. Nutr. Metab.* 2016; 19: 5647407.

Gammoh N.Z., Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients.* 2017; 17: 9–60.

Lee E.C., Fragala M.S., Kavouras S.A., Queen R.M., Pryor J.L., Casa D.J. Biomarkers in Sports and Exercise: Tracking Health, Performance, and Recovery in Athletes. *J Strength Cond Res.* 2017; 31(10): 2920–2937.

Linder M.C. Ceruloplasmin and other copper binding components of blood plasma and their functions: an update. *Metallomics.* 2016; 8(9): 887–905.

May J.M. Vitamin C transport and its role in the central nervous system. *Subcell. Biochem.* 2012; 56: 85–103.

McClung J.P., Gaffney-Stomberg E., Lee J.J. A population at risk of vitamin and mineral-deficiencies affecting health and performance. *J. Trace Elem Med Biol.* 2014; 6: 22.

Mertens K., Lowes D.A., Webster N.R., Talib J., Hall L., Davies M.J. Low zinc and selenium concentration in sepsis are associated with oxidative damage and inflammation. *Br J Anaesth.* 2015; 114(6): 990–999.

Michlska-Mosiej M., Socha K., Soroczynska J., Karpinska E., Lazarczyk B., Borawska M.H. Selenium, Zinc, Copper, and Total Antioxidant Status in the Serum of Patients with Chronic Tonsillitis. *Biological trace element research.* 2016: 1–5.

Mrakic-Spota S., Gussoni M., Porcelli S., Pugliese L., Pavei G., Bellistri G., et al. Training effects on ROS production determined by electron paramagnetic resonance in master swimmers. *Oxid Med. Cell Longev.* 2015; 22: 8047944.

Rayman M.P. Selenium and human health. *Lancet.* 2012; 379 (9822): 1256–1268.

Skalny A.V., Tinkov A.A., Skalnaya M.G., Demidov V.A. Hair concentration of essential trace elements in adult non-exposed Russian population. *Environmental monitoring and assessment.* 2015; 187(11): 1–8.

Traber M.G. Vitamin E inadequacy in humans: causes and consequences American Society for Nutrition. *Adv Nutr.* 2014; 5: 503–514.

Yamanashi Y., Takada T., Kurauchi R. Transporters for the intestinal absorption of cholesterol, vitamin E, and vitamin K. *J. Atheroscler. Tromb.* 2017; 24: 347–359.

Yimcharoen M., Kittikunnathum S., Suknikorn C., Nak-On W., Yeethong P., Anthony T.G., Bunpo P. Effects of ascorbic acid supplementation on oxidative stress markers in healthy women following a single bout of exercise. *J Int Soc Sports Nutr.* 2019; 16(1): 2.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE SECURITY OF MICRONUTRIENTS WITH ANTIOXIDANT SPECTRUM OF ACTION IN YOUTH IN THE NORTHERN REGION WITH DIFFERENT LEVEL OF MOTOR ACTIVITY

T.Ya. Korchina, E.P. Fedorova, V.I. Korchin, L.A., Minyailo

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

ABSTRACT. A high level of physical activity causes an intensification of energy and plastic processes, which leads to an increase in the need for both physiological oxidation substrates and micronutrients: vitamins and bioelements.

The purpose of this work was to study the content in the hair of young athletes and students of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug (KhMAO) of Se, Zn and Cu: trace elements that are part of the body's antioxidant defense enzymes and the concentration of antioxidant vitamins A, E, C in blood serum 92 young men were examined: 50 athletes of cyclic sports (biathlon, cross-country skiing) and 42 medical students, average age 19,4±0,48 years.

Results. In hair, the content of trace elements was studied using AES-ICP and MS-ICP methods, in blood serum, the concentration of vitamin C was determined by high-performance liquid chromatography, and vitamins A and E, by fluorimetric method. The average values of Se, Zn and Cu and vitamins A, E, C corresponded to the reference values, but were closer to the minimum limit. The worst provision of athletes with micronutrients-antioxidants was revealed – 1.2-1.1 times lower than the corresponding indicators in students, a significantly lower content of Se ($p=0.013$) in the hair and vitamin E ($p=0.003$) in the blood serum in the group of athletes.

Conclusion. A widespread insufficiency of bioelements with an antioxidant spectrum of action and vitamins-antioxidants has been established in young men of the North, who are distinguished by a high level of physical activity compared to students whose physical activity can be assessed as low.

KEYWORDS: northern region, young men, athletes, students, oxidative stress, Se, Zn, Cu, vitamins A, E, C.

REFERENCES

- Alabaster V.I., Polovodov I.V. Problems and prospects of sports medicine in Russia. *Nauka-2020*. 2019; 11(36): 127–135 (in Russ.).
- Aliev S.A. Influence of intense physical activity on oxidative stress and antioxidant changes in the body of athletes. *Chronos: natural and technical sciences*. 2020; 2(30): 17–22 (in Russ.).
- Blinova T.V., Strakhova L.A., Kolesov S.A. The influence of intense physical activity on the biochemical parameters of antioxidant defense systems and nitric oxide in swimmers. *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2019; 10: 860–865 (in Russ.).
- Golubkina N.A., Papazyan T.G. Selenium in nutrition: plants, animals, humans. M.: Printing City, 2006. 254 p. (in Russ.).
- Gorbachev A.L. The physiological role of trace elements in maintaining the physical form of athletes. *Magadan: SVGU*, 2018: 65 (in Russ.).
- Grigoryeva N.M. The use of antioxidants in sports practice. *Scientific and sports bulletin of the Urals and Siberia*. 2020; 1(25): 23–36 (in Russ.).
- Grebenchikov O.A., Zabelina T.S., Filipovskaya Zh.S., Gerasimenko O.N., Plotnikov E.Yu., Likhvantsev V.V. Molecular mechanisms of oxidative stress. *Bulletin of intensive therapy*. 2016; 3: 13–21 (in Russ.).
- Karpukhina O.V., Bokieva S.B., Gumargalieva K.Z., Inozemtsev O.N. The study of the protective role of ascorbic acid in relation to learning and memory under the toxic effects of lead. *Trace elements in medicine*. 2019; 20(2): 39–46 (in Russ.).
- Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Mazo V.K. Vitamins and oxidative stress. *Nutritional Issues*. 2013; 3(82): 8–11 (in Russ.).
- Korolev D.S., Ivkina M.V., Arkhangelskaya A.N., Gurevich K.G. Features of hormonal, macro- and microelement status in wrestlers. *Sports medicine: science and practice*. 2021; 11(1): 11–18 (in Russ.).
- Korchin V.I., Lapenko I.V., Makaeva Yu.S. Comparative supply of vitamins A, E, C of the adult population of the northern region. *Symbol of Science*. 2015; 12: 212–216 (in Russ.).
- Korchin V.I., Korchina T.Ya., Bikbulatova L.N., Ternikova E.M., Lapenko V.V. Influence of climatic and geographical factors of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug on the health of the population. *Journal of Biomedical Research*. 2021; 1: 77–88 (in Russ.).
- Nikitin Yu.P., Khasnulin Yu.V., Gudkov A.B. Results of the activity of polar medicine and extreme human ecology for 1995–2015: modern problems of northern medicine and efforts of scientists to solve them. *Medicine of Kyrgyzstan*. 2015; 1(2): 8–14 (in Russ.).
- Ordzhonikidze Z.G., Gromova O.A., Skalny A.V. The value of microelements for achieving high sports results and maintaining the health of athletes. *Microelements in medicine*. 20014; 2(2): 40–45 (in Russ.).
- Panin L.E. Homeostasis and problems of circumpolar medicine: (methodological aspects of adaptation). *Bulletin of the SB RAMS*. 2010; 3(3): 6–11 (in Russ.).
- Potolitsyna N.N., Nutrikhin A.V., Boyko E.R. Vitamin status among representatives of various sports before competitions. *Cheloveka. Sport. The medicine*. 2019; 19(3): 20–27 (in Russ.).
- Radzhabkadiyev R.M., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Kosheleva O.V., Vybornaya K.V. et al. The content of some vitamins in the diet and blood serum of highly qualified athletes. *Food Issues*. 2018; 87(5): 43–51 (in Russ.).
- Salnikova E.V., Burtseva T.I., Skalny A.V. Trace element status of the Orenburg region. *Human ecology*. 2019; 1: 10–14. (in Russ.).
- Skalny A.V. Reference values of the concentration of chemical elements in the hair obtained by the ISP-AES (ANO CBM). *Trace elements in medicine*. 2003; 4(1): 55–56 (in Russ.).
- Skalny A.V. Physiological aspects of the use of macro- and microelements in sports. *Orenburg: IPK GOU OGU*. 2005: 210 (in Russ.).
- Skalny A.V. Microelements. Ed. 4th, revised. *Factory of notebooks*. 2018: 295. (in Russ.).
- Skalny A.V., Zaitseva I.P., Tinkov A.A. Micronutrients and sports. *Personal correction of the elemental status of athletes*. M.: Sport, 2018. 288 p [in Russ.].
- Skalnaya M.G., Skalny A.V. Trace elements: a biological role for medical practice. *Message 1. Copper*. *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2015; 1: 15–31 (in Russ.).
- Spirichev V.B., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. and others. *Methods for assessing the vitamin supply of the population: a teaching aid*. M.: Alteks. 2001. 68 p. (in Russ.).
- Tregubova I.A., Kosolapov V.A., Spasov A.A. Antioxidants: current state and prospects. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2012; 43(1): 75–94 (in Russ.).
- Chanchaeva E.A., Aizman R.I., Gerpsev A.D. Modern understanding of the antioxidant system of the human body. *Human Ecology*. 2013; 7: 50–58 (in Russ.).
- Uchasov D.S. Vitamins in the nutritional support of athletes. *Nauka-2020*. 2016; 4(10): 207–213 (in Russ.).
- Barzegar Amiri O.M., Schiesser C., Taylor M. New reagents for detecting free radicals and oxidative stress. *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2014; 12(35): 6757.
- Burgos C., Henriquez-Olguin C., Andrade D. C., Ramirez Campillo R., Oscar F. A., White A. et al. Effects of Exercise Training under Hyperbaric Oxygen on Oxidative Stress Markers and Endurance Performance in Young Soccer Players: A Pilot Study. *J. Nutr. Metab*. 2016; 19: 5647407.

- Gammoh N.Z., Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients*. 2017; 17: 9–60.
- Lee E.C., Fragala M.S., Kavouras S.A., Queen R.M., Pryor J.L., Casa D.J. Biomarkers in Sports and Exercise: Tracking Health, Performance, and Recovery in Athletes. *J Strength Cond Res*. 2017; 31(10): 2920–2937.
- Linder M.C. Ceruloplasmin and other copper binding components of blood plasma and their functions: an update. *Metallomics*. 2016; 8(9): 887–905.
- May J.M. Vitamin C transport and its role in the central nervous system. *Subcell. Biochem*. 2012; 56: 85–103.
- McClung J.P., Gaffney-Stomberg E., Lee J.J. A population at risk of vitamin and mineral-deficiencies affecting health and performance. *J. Trace Elem Med Biol*. 2014; 6: 22.
- Mertens K., Lowes D.A., Webster N.R., Talib J, Hall L, Davies M.J. Low zinc and selenium concentration in sepsis are associated with oxidative damage and inflammation. *Br J Anaesth*. 2015; 114(6): 990–999.
- Michlska-Mosiej M. Socha K., Soroczynska J., Karpinska E., Lazarczyk B., Borawska M.H. Selenium, Zinc, Copper, and Total Antioxidant Status in the Serum of Patients with Chronic Tonsillitis. *Biological trace element research*. 2016: 1–5.
- Mrakic-Sposta S., Gussoni M., Porcelli S., Pugliese L., Pavei G., Bellistri G. et al. Training effects on ROS production determined by electron paramagnetic resonance in master swimmers. *Oxid Med. Cell Longev*. 2015; 22: 8047944.
- Rayman M.P. Selenium and human health. *Lancet*. 2012; 379 (9822): 1256–1268.
- Skalny A.V., Tinkov A.A., Skalnaya M.G., Demidov V.A. Hair concentration of essential trace elements in adult non-exposed Russian population. *Environmental monitoring and assessment*. 2015; 187(11): 1–8.
- Traber M.G. Vitamin E inadequacy in humans: causes and consequences American Society for Nutrition. *Adv Nutr*. 2014; 5: 503–514.
- Yamanashi Y., Takada T., Kurauchi R. Transporters for the intestinal absorption of cholesterol, vitamin E, and vitamin K. *J. Atheroscler. Tromb*. 2017; 24: 347–359.
- Yimcharoen M., Kittikunnathum S., Suknikorn C., Nak-On W., Yeethong P., Anthony T.G., Bunpo P. Effects of ascorbic acid supplementation on oxidative stress markers in healthy women following a single bout of exercise. *J Int Soc Sports Nutr*. 2019; 16(1): 2.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ВЛИЯНИЕ ВОДОРАСТВОРИМОЙ СТАБИЛИЗИРОВАННОЙ ФОРМЫ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА НА СОДЕРЖАНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ОРГАНАХ КРЫС ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ НИКЕЛЕМ В НАНОФОРМЕ

А.А. Шумакова¹, А.И. Колобанов¹, В.А. Шипелин^{1,2},
М.А. Ананян³, И.В. Гмошинский^{1*}, С.А. Хотимченко^{1,4}

¹ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»,
Российская Федерация, 109240, Москва, Устьинский проезд 2/14

²Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова,
Российская Федерация, 115093, Москва, Стремянный пер., д.36

³ООО «Продвинутые технологии»,
Российская Федерация, 119334, Москва, ул. Бардина, д.4., корп.1

⁴Первый московский медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

РЕЗЮМЕ. Использование биологически-активных веществ пищи в специализированных пищевых продуктах представляет интерес в диетотерапии профессиональных заболеваний, обусловленных интоксикацией тяжелыми металлами. Дигидрокверцетин (3,5,7,3',4'-пентагидрокси-флаванон, таксифолин, ДГК) обладает мощным антиоксидантным и антитоксическим действием.

Цель работы – изучение влияния ДГК на уровни микроэлементов в органах крыс в условиях интоксикации наночастицами никеля (Ni НЧ).

Материалы и методы. Крысы Wistar получали в течение 92 суток с потребляемым рационом Ni НЧ со средними диаметрами 53,7±2,9 нм (Ni НЧ1) и 70,9±3,3 нм (Ni НЧ2) в дозе 10 мг/кг массы тела (м.т.) Ni и водорастворимую стабилизированную форму ДГК «Таксифолин-аква» с питьевой водой в дозе 23 мг/кг м.т. В печени, почках, гонадах и головном мозге методом ICP-MS определяли содержание Ni, а также 26 химических элементов, включая эссенциальные (Ca, Co, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Se, Zn), токсичные (Al, As, Be, Ba, Cd, Pb, Sr, Tl) и с невыясненной функцией (Ag, B, Ce, Cs, Ga, Gd, La, Rb, V).

Результаты. Потребление ДГК приводило к снижению накопления Ni в печени крыс, получавших Ni НЧ 1. В головном мозге отмечалось снижение до фоновых значений накопления Ni у крыс, получавших Ni НЧ2 вместе с ДГК. Из числа элементов, уровни которых превосходили предел количественного определения, в печени ДГК приводил к достоверному снижению Al, As, B, Ba, Sr, V и повышению Pb у крыс, затравленных Ni НЧ1, к снижению Ba, Sr и V при введении Ni НЧ2. В почках ДГК вызывал снижение As, B, Pb и V при возрастании Ba при затравке Ni НЧ1, снижение B и V при затравке Ni НЧ2. В головном мозге ДГК приводил к снижению бионакопления B и Co и возрастанию – Pb при потреблении Ni НЧ1, снижению Al, B, Ba и Co при затравке Ni НЧ2.

Выводы. Дигидрокверцетин оказал разнонаправленные влияния на микроэлементный гомеостаз крыс, получавших Ni НЧ, включая такие положительные эффекты, как нормализация уровня Ni в головном мозге и снижение бионакопления отдельных токсичных элементов – Al, As, Ba и V.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наночастицы, никель, дигидрокверцетин, крысы, токсичность, бионакопление, микроэлементы.

* Адрес для переписки:
Гмошинский Иван Всеволодович
E-mail gmosh@ion.ru

ВВЕДЕНИЕ

Использование минорных биологически-активных веществ пищи (БАВ) в качестве компонентов специализированных диетических профилактических и лечебных пищевых продуктов представляет большой интерес, в том числе в диетотерапии профессиональных заболеваний, обусловленных интоксикацией тяжелыми металлами. Наличие у БАВ полифенольной природы мощных антиоксидантных свойств в сочетании со способностью образовывать прочные хелатные комплексы с ионами различных химических элементов позволяет рассчитывать на наличие у них детоксицирующих свойств, проявляющихся при поступлении в организм тяжелых металлов, вредное действие которых связано с прооксидантными эффектами и подавлением активности критически важных ферментативных систем (Borowska et al., 2018).

Один из представителей группы биофлавоноидов – дигидрокверцетин (3,5,7,3',4'-пентагидрокси-флаванон, таксифолин, далее – ДГК), впервые выделенный из древесины сибирской лиственницы, обладает мощным антиоксидантным и антитоксическим действием (Das et al., 2021), при этом сам он малотоксичен (Орлова и др., 2021). Пищевое применение ДГК, выделенного из природного сырья, сдерживается тем обстоятельством, что этот биофлавоноид очень малорастворим в воде и, вследствие этого, ограниченно биодоступен. Однако с помощью нанотехнологий стало возможным получение водорастворимых форм ДГК, более удобных для использования в составе пищевой продукции (Зинченко и др., 2011). В настоящее время в России зарегистрированы и производятся в качестве биологически активной добавки (БАД) к пище несколько водорастворимых форм ДГК. Рассматриваются перспективы использования данной БАД в профилактическом и лечебном питании при заболеваниях, патогенетически связанных с развитием окислительного стресса. Так, в исследовании (Gmshinski et al., 2023) авторы оценили в эксперименте профилактический потенциал данной формы ДГК на модели подострой интоксикации крыс металлическим никелем в наноформе. Как известно, токсическое действие многих тяжелых металлов, в том числе в форме наночастиц, в значительной степени опосредуется их дерегулирующим действием на минеральный гомеостаз организма (Benetti et al., 2014; Wang et al., 2021).

Цель исследования – оценка влияния добавки водорастворимой стабилизированной формы ДГК на биораспределение и бионакопление микроэлементов в органах и тканях крыс, подвергшихся пероральной заправке наночастицами металлического никеля (Ni НЧ), являющихся актуальными загрязнителями окружающей среды и некоторых видов пищевой продукции (Gmshinski, Khotimchenko, 2021).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемые наноматериалы. В работе использованы два препарата наночастиц никеля (Ni НЧ), производства Nanostructured, Amorphous Materials Inc. (США) с артикулами 0282HW и 0283HW и заявленными производителем размерами первичных НЧ металлического Ni – 20 и 40 нм (далее обозначаемые как Ni НЧ1 и Ni НЧ2 соответственно). Как показало исследование методом трансмиссионной электронной микроскопии, средний диаметр частиц Ni составил ($M \pm m$) $53,7 \pm 2,9$ и $70,9 \pm 3,3$ нм в двух препаратах соответственно, частицы имели сферическую форму и содержали по данным энергодисперсионной спектроскопии более 99% Ni (Shipelin et al., 2022).

Содержание частиц с диаметром менее 50 нм различалось в двух препаратах более чем в 2 раза, составляя 55,5 и 24,0% от общего количества. Содержание в Ni НЧ примесей, согласно информации производителя, составило (в процентах, в расчете на массу частиц): $C \leq 0,180$ (Ni НЧ1) и $\leq 0,08$ (Ni НЧ2), $Fe \leq 0,008$ (Ni НЧ1) и $0,08$ (Ni НЧ2), $Na \leq 0,0002$, $Pb \leq 0,006$ (Ni НЧ1) и $\leq 0,001$ (Ni НЧ2), $As \leq 0,001$, $Cu \leq 0,01$, $Mn \leq 0,02$.

Перед введением в рационы животных оба препарата НЧ Ni диспергировали в водной суспензии ультразвуком 10–15 мин при частоте 44 кГц и удельной мощности 2 Вт/см^3 с охлаждением льдом.

Препарат ДГК. Для введения животным использовали водорастворимую стабилизированную форму ДГК «Таксифолин-аква» производства ООО «Продвинутые технологии», Россия (Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.003036.07.18). Содержание действующего начала (ДГК) согласно анализу методом ВЭЖХ (Руководство Р.4.1.1672-2003) в продукции составляет 3 мг/мл. Продукт содержит разрешенные пищевые добавки поливинилпирролидон Е1201 и сорбат калия Е202.

Животные и экспериментальные рационы.

В эксперименте использовали самцов крыс Wistar, полученных из питомника «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России». Работу выполняли в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики и международными рекомендациями по гуманному обращению с животными и согласно МУ 1.2.2520-09 «Токсиколого-гигиеническая оценка безопасности наноматериалов». Дизайн исследования одобрен Комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», протокол № 7 от 17.09.2021.

Были сформированы 5 групп крыс по 8 особей в каждой. Исходная масса тела (м.т.) в 5 группах не различалась ($p > 0,1$, однофакторный ANOVA тест). На протяжении 92 суток животные получали сбалансированный полусинтетический рацион по AIN-93M с незначительными модификациями (Shipelin et al., 2022) и воду для питья в неограниченных количествах. Среднее расчетное потребление Ni животными с указанным базовым рационом составляло 0,03 мг/кг м.т.

Крысам 1-й группы (контрольной) в рацион и питьевую воду ничего не добавляли. В рацион крыс 2-й и 4-й групп вводили, начиная с 1-го дня эксперимента, Ni НЧ1 и Ni НЧ2 соответственно, в расчетном количестве (исходя из массы потребляемого рациона) 10 мг/кг м.т./сутки. Крысы 3-й и 5-й групп получали рацион с теми же добавками Ni НЧ, что и группы 2-я и 4-я соответственно; дополнительно в их питьевую воду вносили водорастворимую стабилизированную форму ДГК в расчетной дозе 23 мг/кг м.т. в расчете на безводный ДГК. Для поддержания постоянства суточной дозы Ni и ДГК массу потребляемого корма и объем выпитой жидкости регистрировали ежедневно, корректируя при необходимости количество добавляемых препаратов. Средняя концентрация ДГК в питьевой воде у крыс 4-й и 5-й групп составляла на протяжении эксперимента 0,4 мг/мл.

Животных выводили из эксперимента на 93-е сутки после 16-часового голодания путем декапитации под эфирной анестезией. Органы (печень, почки, гонады, головной мозг) отбирали стерильными хирургическими инструментами из нержавеющей стали, определяли их массу на электронных весах с погрешностью ± 1 мг и помещали в контейнеры из полиэтилена высокой чистоты. Образцы хранили до анализа при температуре -20°C .

Анализ содержания химических элементов в органах животных. Содержание в образцах тканей Ni, а также 26 других химических элементов, включая эссенциальные (Ca, Co, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Se, Zn), токсичные (Al, As, Be, Ba, Cd, Pb, Sr, Tl) и элементы с недостаточно установленной функций (Ag, B, Ce, Cs, Ga, Gd, La, Rb, V), определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS) на приборе серии 7700x («Agilent Technologies», Япония). Минерализацию биологических образцов выполняли под действием концентрированной азотной кислоты и концентрированной перекиси водорода в соотношении 5:1 в автоматизированной микроволновой системе пробоподготовки «TOPWA-VE» («Analytic Jena», Германия). В целях валидации метода анализа использовали определение элементного состава международного стандарта ткани свиной печени (Ministry of Commerce of China, China; Beijing, 2018); результаты представлены ранее (Shumakova et al., 2022).

Статистическая обработка данных. В целях повышения стабильности и сходимости результата предварительно проводили исключение грубых погрешностей (выпадающих результатов измерений) согласно критерию Граббса по ГОСТ Р 8.736-2011. Число исключаемых значений не превышало одного в каждой группе. После этого проводили расчет выборочного среднего M , стандартной среднеквадратической ошибки m .

Достоверность парных различий между группами устанавливали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия принимали за достоверные при уровне значимости $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет программ SPSS 20.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показал анализ, содержание во всех органах животных всех групп таких элементов, как Be, Cs, Ce, Gd и La оказалось ниже предела количественного определения (LOQ) методом ICP-MS (5 мкг/кг влажной массы ткани), ввиду чего данные об их содержании далее не рассматривались. В случае Ag, Cd, Ga и Pb их уровни ниже LOQ отмечены в отдельных органах части групп животных. Результаты анализа, полученные для остальных элементов, были количественными. Содержание химических элементов (кроме Ni) в органах крыс контрольной группы, выраженное в микрограммах или миллиграммах на килограмм влажной массы ткани, представлено в табл. 1.

Таблица 1. Содержание элементов в тканях крыс контрольной группы
(в расчете на влажную массу ткани)

Элемент, ед. изм.	Орган			
	Печень (N=8)	Почки (N=8)	Гонады (N=8)	Головной мозг (N=8)
Ag, мкг/кг	7,6±1,3	10,5±0,6	<LOQ*	<LOQ
Al, мг/кг	0,88±0,045	0,72±0,05	0,36±0,05	0,39±0,02
As, мг/кг	0,12±0,02	0,085±0,008	0,034±0,004	0,039±0,002
B, мг/кг	0,43±0,09	0,33±0,03	0,34±0,05	0,111±0,006
Ba, мкг/кг	75±4	83±5	12±1	19±1
Ca, мг/кг	336±8	825±23	496±11	637±24
Cd, мкг/кг	13±1	27±2	<LOQ	<LOQ
Co, мкг/кг	22±1	210±20	10,2±0,3	11,0±0,2
Cr, мг/кг	0,51±0,01	0,43±0,02	0,158±0,006	0,43±0,01
Cu, мг/кг	11,8±0,3	32,4±4,3	4,41±0,08	6,14±0,15
Ga, мкг/кг	<LOQ	6,4±0,4	<LOQ	5,3±0,1
Fe, мг/кг	285±15	291±10	224±7	221±5
Mg, мг/кг	616±15	540±7	389±4	400±3
Mn, мг/кг	8,3±0,2	6,3±0,4	1,01±0,03	1,32±0,03
Pb, мкг/кг	8,5±0,9	14,0±1,0	<LOQ	7,1±0,7
Rb, мг/кг	8,6±0,2	4,7±0,3	4,40±0,05	2,07±0,04
Se, мг/кг	3,0±0,1	4,8±0,3	2,55±0,05	0,57±0,01
Sr, мг/кг	0,45±0,02	0,61±0,03	71±2	0,12±0,01
V, мкг/кг	50±2	180±20	40±5	–
Zn, мг/кг	74±2	68±2	76±1	39±2

П р и м е ч а н и е : * – ниже предела количественного определения (LOQ), 5 мкг/кг влажной массы ткани.

Как показало определение содержания Ni в органах крыс, получавших оба препарата Ni НЧ (рис. 1), его повышенное по сравнению с контролем накопление наблюдалось в почках и головном мозге, тогда как в печени содержание Ni у животных, получавших наноматериал, было парадоксальным образом снижено, а в гонадах достоверные изменения отсутствовали.

Отсутствие накопления Ni в двух последних органах может быть, предположительно, связано с тем, что уже то количество этого элемента, которое поступало с базовым рационом, было спо-

собно вызывать насыщение всех сайтов связывания Ni в клетках, причем на фоне общей интоксикации организма металлом могла происходить активизация механизмов его выведения, в том числе за счет экскреции почками с мочой.

При этом потребление животными ДГК приводило к дальнейшему достоверному снижению накопления Ni в печени крыс, получавших Ni НЧ1 (рис. 1,а), тогда как в гонадах эффект оказался противоположным – накопление Ni из обоих препаратов НЧ под действием ДГК возрастало (рис. 1,б).

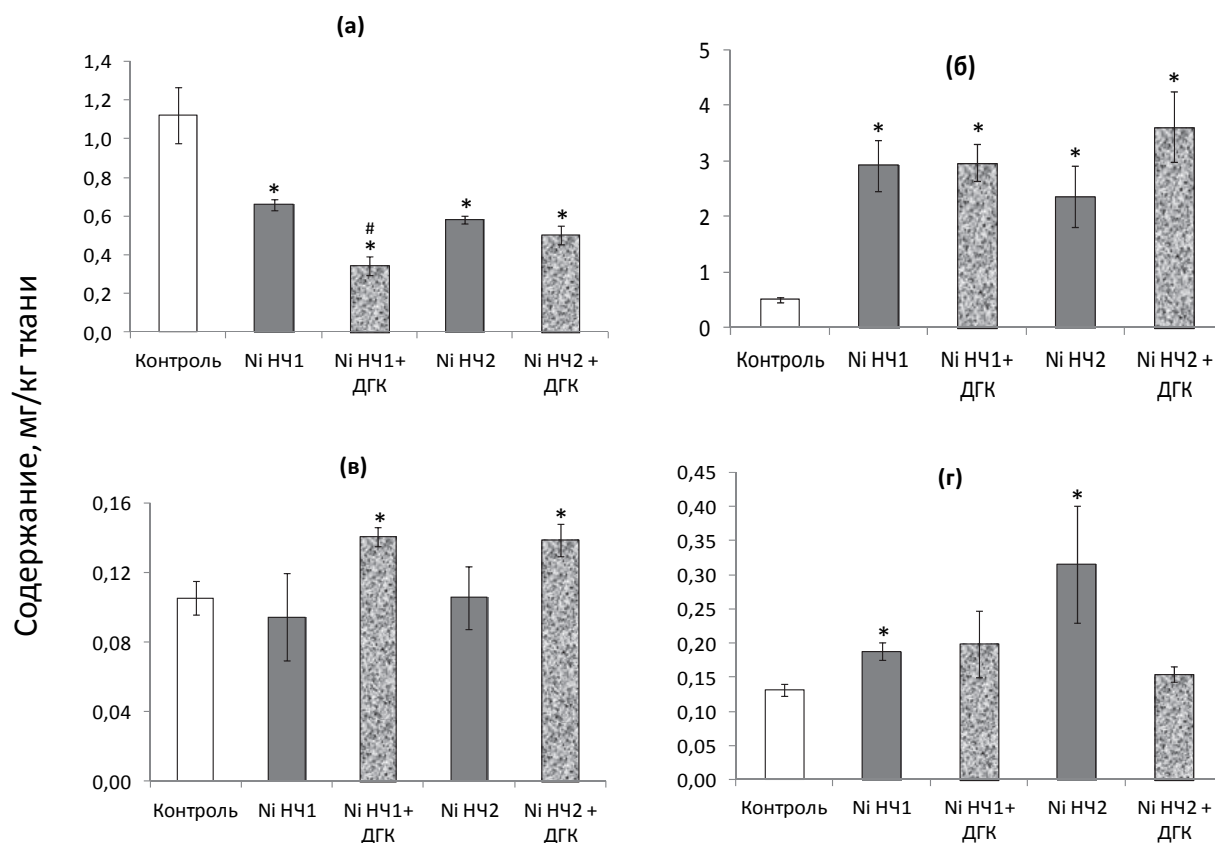


Рис. 1. Содержание никеля в печени (а), почках (б), гонадах (в) и головном мозге (г) крыс, получавших Ni HЧ1, Ni HЧ2 и добавку ДГК

По оси ординат – содержание Ni, мг/кг влажной массы ткани, $M \pm s.e.m$;

* – различие с животными контрольной группы достоверно;

– различие с животными, не получавшими ДГК, достоверно;

$p < 0,05$; U-критерий Манна-Уитни; численность групп – по 8 животных

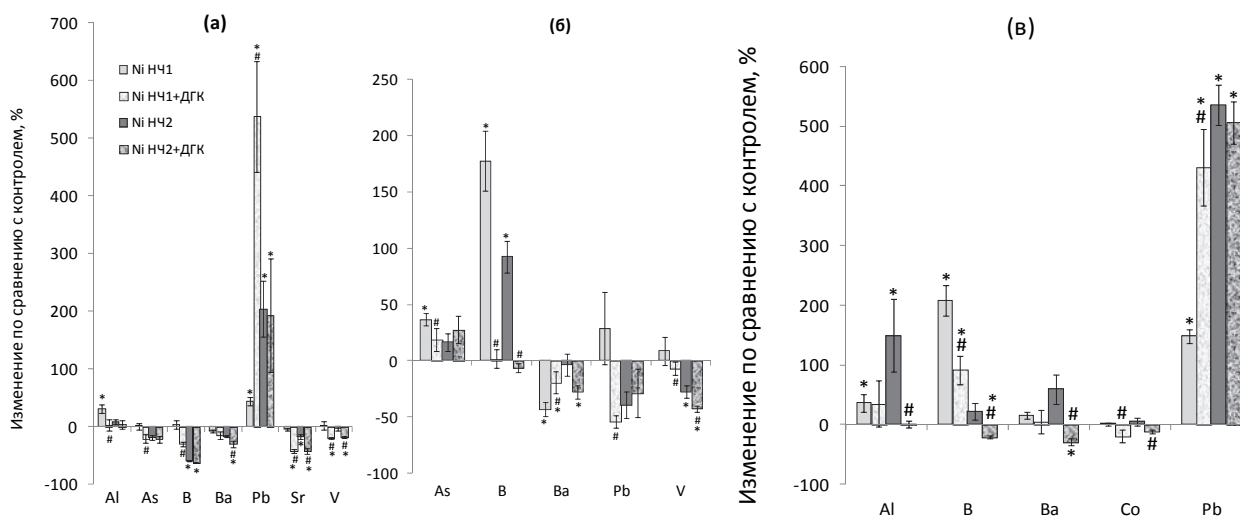


Рис. 2. Влияние ДГК на бионакопление химических элементов в органах крыс, затравленных Ni HЧ1 и Ni HЧ2:

а – печень; б – почки; в – головной мозг;

* – различие с животными контрольной группы достоверно;

– различие с животными, не получавшими ДГК, достоверно;

$p < 0,05$; U-критерий Манна-Уитни; численность групп – по 8 животных

В головном мозге отмечались признаки снижения накопления Ni до фоновых (контрольных) значений у крыс, получавших Ni НЧ2 вместе с ДГК (рис. 1,з).

При оценке влияния потребления крысами ДГК на накопление в органах химических элементов, поступавших в составе экспериментальных рационов в фоновых количествах, учитывали только статистически достоверные эффекты ($p < 0,05$). Помимо этого, во внимание не принимали значения, изменения которых по сравнению с контролем составляли менее 20%, что соответствует нормативной погрешности анализа методом ICP-MS. С учетом этих ограничений, в печени крыс, получавших добавку ДГК, на фоне введения Ni НЧ отмечены достоверные изменения в накоплении семи элементов (рис. 2,а). А именно, у крыс, затравленных Ni НЧ1, ДГК приводил к достоверному снижению уровней Al, As, B, Ba, Sr, V и повышению Pb.

На фоне введения Ni НЧ2 добавка ДГК приводила к снижению содержания в печени Ba, Sr и V, без существенного влияния на остальные элементы. В почках крыс (рис. 2,б), получавших Ni НЧ1, потребление ДГК приводило к снижению содержания As, B, Pb и V при относительном возрастании уровня Ba. На фоне затравки Ni НЧ2 ДГК вызывал достоверное снижение содержания в почках B и V при отсутствии достоверных изменений в уровнях остальных указанных элементов. Изучение содержания микроэлементов в гонадах (рис. 2,в) не выявило достоверных влияний со стороны потребления ДГК, за исключением увеличения бионакопления Al и Co у крыс, затравленных Ni НЧ1.

Количественная оценка бионакопления Pb в гонадах была невозможна, поскольку фоновое содержание этого элемента в контрольной группе оказалось ниже LOQ. В головном мозге крыс (рис. 2,г), получавших Ni НЧ1, потребление ДГК вызывало снижение бионакопления B и Co и возрастание Pb, тогда как у животных, затравленных Ni НЧ2, ДГК вызывал снижение аккумуляции Al, B, Ba и Co без значимого влияния на остальные элементы. Воздействие Ni НЧ на бионакопление химических элементов, поступающих в организм животных с диетой в фоновых количествах, может рассматриваться как проявление нанометалломных эффектов, определяемых способностью этих НЧ проникать через биологические барьеры, а также избирательным высвобождением из них ионов Ni^{++} в биологиче-

ском окружении (Magaye, Zhao, 2012). Значимую роль во влиянии Ni НЧ на элементный гомеостаз может играть изменение под их действием окислительно-восстановительного баланса клетки (Katsnelson et al., 2015) и экспрессии ряда генов, в том числе генов металлозависимых белков (Ping et al., 2004). Существенно, что эти эффекты не проявлялись или проявлялись иначе у животных, затравленных растворимой в желудке солью – основным карбонатом никеля (данные представлены в отдельной публикации). К наиболее неблагоприятным последствиям экспонирования организма Ni НЧ следует отнести усиление бионакопления Ni в головном мозге и почках, Al в головном мозге и Pb в ряде органов.

Закономерна постановка вопроса о возможности управлять этими эффектами и, по возможности, минимизировать их с использованием профилактического питания, в том числе включающего добавки БАВ – антиоксидантов и комплексообразователей, в частности, таких как ДГК.

Как показали проведенные исследования, введение ДГК в рацион крыс, затравленных Ni НЧ, оказало разнонаправленные влияния на микроэлементный гомеостаз. В качестве безусловно положительных эффектов следует рассматривать нормализацию уровня Ni в головном мозге крыс, затравленных Ni НЧ2, а также выявленное в ряде случаев снижение бионакопления в органах токсичных элементов Al (кроме гонад), As, Ba и V. С другой стороны, ДГК не способствовал отмене вызванного наночастицей никеля усиленного накопления Pb в печени и головном мозге.

В литературе вопросы влияния ДГК на минеральный гомеостаз изучены в настоящее время недостаточно. Имеются данные о способности этого БАВ ослаблять проявления интоксикации ионами кадмия и кобальта (Algefare, 2022; Tanoglu et al., 2022). С другой стороны, известна способность кверцетина – близкого химического аналога ДГК, подавлять токсическое действие никеля и алюминия на головной мозг и печень (Liu et al., 2015; Sharma et al., 2016). Выявленный нами ранее эффект подавления под действием кверцетина накопления в организме крыс ванадия (Shumakova et al., 2021) может быть соотнесен с хелатирующими свойствами в отношении ионов, содержащих данный элемент (Roy et al., 2018).

Таким образом, выявленные в эксперименте воздействия водорастворимой формы ДГК на микроэлементный гомеостаз на фоне интоксикации никелем в наночастице являются неоднознач-

ными. Возможное подавление бионакопления элемента алюминия, в частности в головном мозге, под влиянием ДГК суживают дальнейшего исследования в аспекте возможного детоксицирующего действия этого БАВ в профилактике последствий экспозиции данным нейротоксичным элементом. Для этого необходимы дополнительные исследования у животных, получающих заправку алюминием в субтоксических дозах (Alasfar, Isaifan, 2021). С другой стороны, к использованию продуктов, обогащенных ДГК, в условиях повышенного риска свинцовой интоксикации следует относиться с определенной осторожностью.

Вопросы взаимодействия никеля (в том числе в наноформе) и свинца при их совместном поступлении в организм и под влиянием БАВ,

обладающих комплексообразующим действием, требуют дальнейшего изучения.

Оценку микроэлементного статуса организма рекомендуется включить в протокол доклинических и клинических испытаний диетической лечебной и профилактической продукции, обогащенной полифенольными соединениями.

Источник финансирования

Работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований (тема Минобрнауки России № FGMF-2019-0057).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Зинченко В.П., Ким Ю.А., Тараховский Ю.С., Бронников Г.Е. Биологическая активность водорастворимых наноструктур дигидрохверцетина с циклодекстринами. *Биофизика*. 2011; 56(3): 433–438 [Zinchenko V.P., Kim Yu.A., Tarakhovskiy Yu.S., Bronnikov G.E. Biological activity of water-soluble nanostructures of dihydroquercetin with cyclodextrins. *Biofizika*. 2011; 56(3): 433–438 (in Russian)].
- Орлова С.В., Татаринов В.В., Никитина Е.А., Шеремета А.В., Ивлев В.А., Васильев В.Г., и др. К вопросам биодоступности и безопасности дигидрохверцетина (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2021; 55(11): 3–8 [Orlova S.V., Tatarinov V.V., Nikitina E.A., Sheremeta A.V., Ivlev V.A., Vasil'yev V.G., et al. On the issues of bioavailability and safety of dihydroquercetin (review). *Khimiko-farmaceuticheskij zhurnal*. 2021; 55(11): 3–8 (in Russian)].
- Alasfar R.H., Isaifan R.J. Aluminum environmental pollution: the silent killer. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021; 28(33): 44587–44597.
- Algefare A.I. Renoprotective and oxidative stress-modulating effects of taxifolin against cadmium-induced nephrotoxicity in mice. *Life (Basel)*. 2022; 12(8): 1150.
- Benetti F., Bregoli L., Olivato I., Sabbioni E. Effects of metal(loid)-based nanomaterials on essential element homeostasis: the central role of nanometallomics for nanotoxicology. *Metallomics*. 2014; 6(4): 729–747.
- Borowska S., Brzoska M.M., Tomczyk M. Complexation of bioelements and toxic metals by polyphenolic compounds - implications for health. *Curr Drug Targets*. 2018; 19(14): 612–1638.
- Das A., Baidya R., Chakraborty T., Samanta A.K., Roy S. Pharmacological basis and new insights of taxifolin: A comprehensive review. *Biomed Pharmacother*. 2021; 142: 112004.
- Gmshinski I.V., Ananyan M.A., Shipelin V.A., Riger N.A., Trushina E.N., Mustafina O.K., et al. Effect of dihydroquercetin supplementation on the toxic properties of nickel nanoparticles in the experiment. *Foods and raw materials*. 2023; 2 (принято к печати).
- Gmshinski I.V., Khotimchenko S.A. Assessing risks caused by nickel-containing nanomaterials: hazard characterization *in vivo*. *Health Risk Analysis*. 2021; 3: 162–176.
- Katsnelson B., Privalova L., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Loginova N.V., Minigalieva I.A., et al. Some inferences from *in vivo* experiments with metal and metal oxide nanoparticles: the pulmonary phagocytosis response, subchronic systemic toxicity and genotoxicity, regulatory proposals, searching for bioprotectors, a self-overview. *Int. J. Nanomed*. 2015; 10: 3013–3029.
- Liu C.M., Ma J.Q., Xie W.R., Liu S.S., Feng Z.J., Zheng G.H. Quercetin protects mouse liver against nickel-induced DNA methylation and inflammation associated with the Nrf2/HO-1 and p38/STAT1/NF- κ B pathway. *Food Chem Toxicol*. 2015; 82: 19–26.
- Magaye R., Zhao J. Recent progress in studies of metallic nickel and nickel-based nanoparticles' genotoxicity and carcinogenicity. *Environ. Toxicol. Pharmacol*. 2012; 34(3): 644–650.
- Ping L., Ke Z., Benqiong X., Qun W. Effect of metal ions on the activity of the catalytic domain of calcineurin. *Biometals*. 2004; 17(2): 157–165.
- Roy S., Banerjee S., Chakraborty T. Vanadium quercetin complex attenuates mammary cancer by regulating the P53, Akt/mTOR pathway and downregulates cellular proliferation correlated with increased apoptotic events. *Biometals*. 2018; 31(4): 647–671.
- Sharma D.R., Wani W.Y., Sunkaria A., Kandimalla R.J., Sharma R.K., Verma D., et al. Quercetin attenuates neuronal death against aluminum-induced neurodegeneration in the rat hippocampus. *Neuroscience*. 2016; 324: 163–176.
- Shipelin V.A., Shumakova A.A., Trushina E.N., Mustafina O.K., Masyutin A.G., Kolobanov A.I., et al. Peroral toxicological assessment of two-dimensional forms of nickel nanoparticles sized between 20 and 120 nm. *Nanomaterials (Basel)*. 2022; 12(19): 3523.

Shumakova A.A., Shipelin V.A., Leontyeva E.V., Gmshinski I.V. Effect of resveratrol, l-carnitine, and aromatic amino acid supplements on the trace element content in the organs of mice with dietary-induced obesity. *Biol. Trace Elem. Res.* 2022; 200: 281–297.

Shumakova A.A., Shipelin V.A., Trusov N.V., Gmshinski IV. Content of essential and toxic trace elements in organs of obese Wistar and Zucker leprfa rats receiving quercetin. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2021; 64: 126687.

Tanoğlu C., Ersoy A., Çoban T.A., Yazıcı G.N., Mammadov R., Süleyman B. The effect of taxifolin on oxidative sciatic nerve damage induced by cobalt chloride in rats: a biochemical and histopathological evaluation. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars).* 2022; 82(3): 254–262.

Wang L., Zhao J., Cui L., Li Y.F., Li B., Chen C. Comparative nanometallomics as a new tool for nanosafety evaluation. *Metallomics.* 2021; 13(4): mfab013.

INFLUENCE OF THE WATER-SOLUBLE STABILIZED FORM OF DIHYDROQUERCETIN ON THE CONTENT OF TRACE ELEMENTS IN THE ORGANS OF RATS POISONED WITH THE NANOFORM OF NICKEL

**A.A. Shumakova¹, A.I. Kolobanov¹, V.A. Shipelin^{1,2},
M.A. Ananyan³, I.V. Gmshinski^{1*}, S.A. Khotimchenko^{1,4}**

¹ Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology,
2/14 Ust'insky proezd, Moscow, 109240, Russia

² Advanced Technologies Ltd,
4 Bardina ul., Moscow, 119334, Russia

³ Plekhanov Russian University of Economics,
36 Streymanny per., Moscow, 115093, Russia

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8 str.2 Trubetskaya ul, Moscow, 119991, Russia

ABSTRACT. The use of biologically active substances in specialized food products is of interest in the dietary therapy of occupational diseases caused by heavy metal intoxication. Dihydroquercetin (3,5,7,3',4'-pentahydroxyflavanone, taxifolin, DHQ) has a powerful antioxidant and antitoxic effect.

The aim of the work was to study the influence of DHQ on the levels of trace elements in the organs of rats under intoxication with nickel nanoparticles (Ni NPs).

Materials and Methods. Wistar rats received Ni NPs with average diameters of 53.7 ± 2.9 nm (Ni NP1) and 70.9 ± 3.3 nm (Ni NP2) at a dose of 10 mg/kg of body weight (b.w.) for Ni and a water-soluble stabilized form of DHQ "Taxifolin-aqua" with drinking water at a dose of 23 mg/kg b.w. The content of Ni, as well as 26 chemical elements, including essential (Ca, Co, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Se, Zn), toxic (Al, As, Be, Ba, Cd, Pb, Sr, Tl) and with an unexplained function (Ag, B, Ce, Cs, Ga, Gd, La, Rb, V) was measured by ICP-MS in the liver, kidney, gonads and brain.

Results. DHQ intake led to a decrease in Ni accumulation in the liver of rats treated with Ni NP 1. In the brain, there was a decrease to baseline Ni accumulation in rats treated with Ni NP 2 together with DHQ. Among the elements, the levels of which exceeded the limit of quantitative determination, in the liver DHQ led to a significant decrease in Al, As, B, Ba, Sr, V and an increase in lead (Pb) in rats exposed to Ni NP1, to a decrease in Ba, Sr and V at introduction of Ni NP2. In the kidneys, DHQ caused a decrease in As, B, Pb, and V with an increase in Ba upon Ni NP1 administration, and a decrease in B and V upon Ni NP2. In the brain, DHA led to a decrease in the bioaccumulation of B and Co and an increase in Pb with the consumption of Ni NP1, a decrease in Al, B, Ba, and Co with Ni NP2.

Conclusion. DHQ had multidirectional effects on the trace element homeostasis of rats treated with Ni NPs, including such positive effects as the normalization of the level of Ni in the brain and a decrease in the bioaccumulation of certain toxic elements - Al, As, Ba, and V.

KEYWORDS: nanoparticles, nickel, dihydroquercetin, rats, toxicity, bioaccumulation, trace elements.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

PECULIARITIES OF WILLOW (*SALIX ALBA*) BARK
MINERAL COMPOSITIONN. Golubkina^{1*}, U. Plotnikova¹, Z. Amagova², S. Sheshnitsan³¹ Federal Scientific Vegetable Center,
Selektionnaya 14, pos. VNISSOK, Odintsovsky district, Moscow region, 143072, Russian Federation² Chechen Agricultural Institute,
Lilovaya 1, Grozny, Chechen republic, 366021, Russian Federation³ Voronezh State University of Forestry and Technologies,
Timiryazeva 8, Voronezh, 394036, Russian Federation

ABSTRACT. Willow bark is highly valuable in medicine, different branches of industry and ecology. In this respect antioxidants and minerals distribution between bark tissues seems to be highly valuable. Using ICP-MS mineral composition of willow bark cambium, phloem and periderm was determined for the first time. Predominance of P, K and Ca was recorded for cambium characterized by intensive metabolism. On the contrary, periderm demonstrated the highest concentrations of all heavy metals, except Ni, Al and As, and the highest coefficients of variation compared to phloem and cambium, especially for Al (107.5%), Pb (112.2%), V (133.3%), and Sn (90.9%). Though trace elements also prevail in periderm, low coefficient of variation between tissues indicates the importance of Fe, Mn, B, Zn, Cu and Mo in plants growth. Among tissues studied cambium recorded the highest antioxidant activity with relatively similar values of polyphenol content compared to periderm and phloem data. The results prove high prospects of willow bark cambium utilization as a valuable source of antioxidants and trace elements and of periderm as a natural adsorbent.

KEYWORDS: willow bark, periderm, phloem, cambium, antioxidants, minerals.

INTRODUCTION

Up-to-date about 550 species of willow are identified. White willow (*Salix alba* L.) is one of the most common one, especially in the Northern hemisphere. Powerful root system, quick growth and ornamental value provide its wide utilization in parks, for weaving, production of houseware, and for windbreaks. This plant, and especially bark, has been highly valuable for centuries in traditional medicine as an analgesic, antipyretic and anti-inflammatory drug (Barnes et al., 2007) (Fig. 1). Indeed, willow is known to be a unique natural source of numerous antioxidants, including salicylates and polyphenols, demonstrating a synergism between each other (Shara et al., 2010; Nica et al., 2021) and providing a protection of cell membrane phospholipids against oxidation (Durak, Gawlik-Dziki, 2014). A simple method for separation and purification of catechin, triendrin, picein and salicin from willow bark was developed (Dou et al., 2021). Bark and inner bark are rich in pectin and proteins (Dou et al., 2018).

In modern agriculture willow bark is highly valuable, especially in organic farming as a natural

fungicide, suitable for protection of plants against various fungal diseases caused by *Plasmopara viticola*, *Venturia inaequalis*, *Taphrina deformans*, *Erysiphe necator* and *Podosphaera leucotricha* (Deniau et al., 2019). Water extracts of bark record powerful growth stimulation properties due to the presence of indole 3-butyric acid. Application of willow bark extracts provides the significant increase of root growth, protein accumulation and enhancement of antioxidant enzymes activity in stress conditions (Mutlu-Durak et al., 2021).

Special investigations are devoted to willow bark mineral content and adsorption capacity of heavy metals. High adsorption capacity of willow bark was utilized in water purification to remove Ni and Cd (Najama, Andeabib, 2021), Zn and Cu (Rypińska, Biegańska, 2014). Separate data are published on the mineral content of the whole willow bark (Dementieva et al., 2017; Bajraktari et al., 2022).

Complex structure of bark, composed of periderm, phloem and cambium, supposes the significance of mineral distribution between these components in antioxidant and mechanical defense of

* Адрес для переписки:

Голубкина Надежда Александровна

E-mail: segolubkina@rambler.ru

plants and in practical application for different branches of industry. Taking into account valuable differences between these tissues in the intensity of metabolism, the aim of the present investigation was

a comparative evaluation of minerals accumulation and antioxidant status of willow bark periderm, phloem and cambium in the absence of significant oxidant stress.

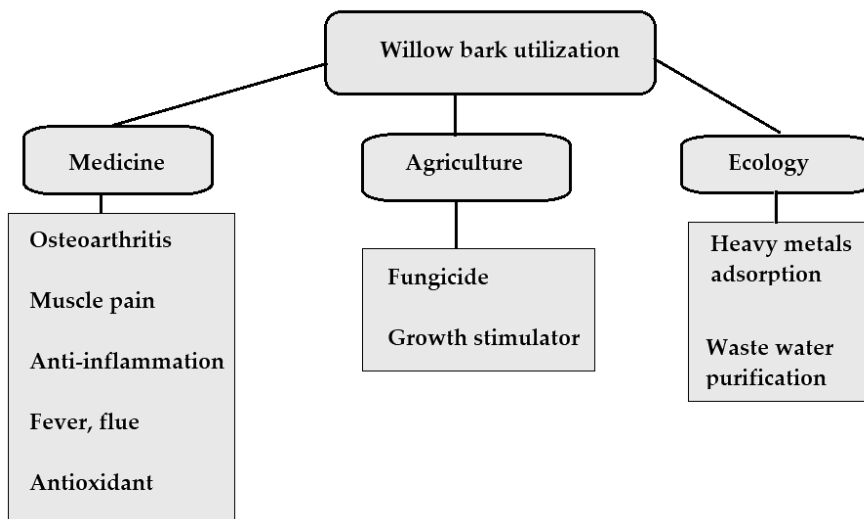


Fig. 1. Willow bark utilization

MATERIALS AND METHODS

Sampling and samples preparation

Sampling of willow bark was achieved in September, 2022 at the territory of Balashikha forest park, Moscow region (55°47'23" N., 37°54'44" E.), using 10–15 cm diameter tree trunks of five 20–30 old trees felled after a thunderstorm. Cambium, phloem and periderm tissues were separated, dried to constant weight at 80 °C and homogenized. Mixed samples of tree bark components (300–400 cm² bark surface from each tree) were used in the analysis.

Mineral composition

The content of Al, As, B, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, K, Li, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, P, Pb, Se, Si, Sn, Sr, V, and Zn in dried homogenized samples was assessed using ICP-MS on quadruple mass-spectrometer Nexion 300D (Perkin Elmer Inc., Shelton, CT, USA), equipped with the seven-port FAST valve and ESI SC DX4 autosampler (Elemental Scientific Inc., Omaha, NE, USA) at the 'Micronutrients' Center (Moscow, Russia). Rhodium 103 Rh was used as an internal standard to eliminate instability during measurements. Quantitation was performed using external standard (Merck IV, multi-element standard solution); Perkin-Elmer standard solutions for P, Si, and V, and all the standard curves were obtained at five different concentrations. For quality control purposes, internal controls and reference materials were tested together with the samples daily. Microwave digestion of samples was carried out with sub-boiled HNO₃ diluted 1:150 with dis-

tilled deionized water (Fluka No. 02, 650 Sigma-Aldrich, Co., Saint Louis, MO, USA) in the Berghof SW-4 DAP-40 microwave system (Berghof Products + Instruments GmbH, 72, 800 Eningen, Germany).

Total Polyphenols (TP)

Total polyphenols were determined in 70% ethanol extract using the Folin – Ciocalteu colorimetric method as previously described (Golubkina et al, 2020). Half gram of dry bark homogenates was extracted with 20 mL of 70% ethanol at 80 °C for 1 h. The mixture was cooled down and quantitatively transferred to a volumetric flask, and the volume was adjusted to 25 mL. The mixture was filtered through filter paper, and 1 mL of the resulting solution was transferred to a 25 mL volumetric flask, to which 2.5 mL of saturated Na₂CO₃ solution and 0.25 mL of diluted (1 : 1) Folin – Ciocalteu reagent were added. The volume was brought to 25 mL with distilled water. One hour later the solutions were analyzed through a spectrophotometer (Unico 2804 UV, Suite E Dayton, NJ, USA), and the concentration of polyphenols was calculated according to the absorption of the reaction mixture at 730 nm. As an external standard, 0.02% gallic acid was used. The results were expressed as mg of gallic acid equivalent per g of dry weight (mg GAE/g d.w).

Antioxidant Activity (AOA)

The antioxidant activity of willow bark periderm, phloem and cambium was assessed using a redox titration method (Golubkina et al, 2020) via titration of 0.01 N KMnO₄ solution with ethanolic ex-

tracts of dry samples, produced as described in the previous section. The reduction of KMnO_4 to colorless Mn^{+2} in this process reflects the quantity of antioxidants dissolvable in 70% ethanol. The values were expressed in mg gallic acid equivalents (mg GAE/g d.w.).

Statistical Analysis

The data were processed by analysis of variance and mean separations were performed through the Duncan's multiple range test, with reference to 0.05 probability level, using SPSS software version 21 (Armonk, 315 NY, USA). The results were expressed as means (three determinations for each sample) and standard deviation ($M \pm SD$).

RESULTS AND DISCUSSION

Mineral composition of plants reflects both genetic peculiarities of the species and bioaccessibility of elements in concrete ecological conditions, including soil characteristics, climate and the existence of stress factors. Whole bark of certain willow species gathered at the Northern Caucasus has been extensively characterized by its mineral composition, with special attention to ultra- trace elements (Dementieva et al., 2017). On the other hand, the distribution of elements between bark tissues seems to be highly valuable. Thus, periderm is composed by dead cells with high adsorptive capacity, providing mechanical and antioxidant protection of trees, the intermediate layer phloem (transfers sugars and other carbon-based nutrients throughout the tree) and inner layer with the highest rate of metabolism – cambium.

Data presented in Table 1 indicate the predominance of macroelements accumulation in cambium. It seems significant that the highest coefficients of variation between macro elements concentrations between periderm, phloem and cambium were recorded for P (85.1%) and K (63.3%) – the essential elements for all plants. On the contrary, CV for Ca happened to be less than 2%. Taking into account the significant role of Ca as an important regulator of different processes related to growth (cell division, cell wall synthesis, repair of damage from different biotic and abiotic stresses) and protection against oxidant stress and facts of significant changes of its cambium concentration in spring and due to stress intensity, it seems obvious that Ca distribution between bark tissues will vary greatly in stress conditions (Lautner, Fromm, 2010).

Indeed, the essential nutrients for trees are provided by cambium, which is capable to accumulate

the highest levels of P, K and Ca with the predominant differences between tissues. Thus, according to the presented data, cambium concentration of P is more than 5 times higher than in periderm, while K concentration exceeds that of periderm by 3.5 times.

The most significant differences in periderm, phloem and cambium distributions were recorded for Al, As and heavy metals. Indeed, in this group of elements coefficients of variation happened to be the highest reaching up to 133 % for V. Indeed, the differences in V, Pb, Al and Sn concentrations of cambium and periderm were equal to 9.22, 4.57, 5.44 and 5.5 times according. Less intensive differences were indicated for Sr (2.01 times), Cr (2.68 times) and As (1.60 times). The exception was only Ni, whose distribution between bark tissues was uniform. The presented data indicate that heavy metals distribution in willow bark may cause significant problems with the safeness of water extracts used for medicinal purposes in case of whole bark utilization. On the other hand, the above mentioned facts are in good agreement with the well-known high adsorption capacity of bark (Şen et al., 2015). Unfortunately, only scarce information is available on the differences in the adsorption capacity of outer and inner layers of bark. Thus, the only work of Aoyama et al. (2004) indicated higher levels of heavy metals adsorption by outer bark layer compared to phloem of Japanese cedar bark. The present results indicate high prospects of willow periderm utilization for waste water purification from various heavy metals such as Pb, V, Cd and Al. Among these elements only Cd was shown to adsorb fluently on willow bark (Najama, Andeabib, 2021).

As far as trace elements are concerned their variations between tissues seem to be less pronounced and more specific compared to heavy metals. Indeed, no trace elements predominate in cambium except Se, Fe, Cu and iodine compared to phloem data. The highest coefficients of variations between periderm, phloem and cambium was shown for Fe and Mo (more than 60%), while the lowest one was found for Se (about 12%). These facts indicate indirectly the significance of trace elements for all bark tissues. One should also pay attention to the fact that environmental pollution with not only Pb, but also with Zn and Cu may be successfully removed via photoremediation with willow bark cuttings (Labrecque et al., 2020). Whether willow phloem may become more desirable for this purpose remains unknown.

Table 1. *Mineral composition of willow bark tissues (mg/Kg d.w.)*

Element	Periderm	Phloem	Cambium	M±SD	CV, %
Macroelements					
Ca	26597 b	43650 a	36857 a	35701±585	1.6
K	3338 c	5508 b	11689 a	66845±4333	63.3
Na	132 c	248 b	315 a	2231±92	39.8
P	510 c	893 b	2678 a	11360±1157	85.1
Mg	1286 a	744 b	880 b	9970±282	29.1
Trace elements					
B	3.14 a	2.16 b	1.68 c	2.33±0.74	31.8
Co	0.55 a	0.32 b	0.25 c	0.37±0.16	43.2
Cu	8.22 a	2.92 c	4.63 b	5.26±2.71	51.5
Fe	287 a	80.4 c	122 b	163±109	66.9
I	1.40 a	0.77 b	0.84 b	1.00±0.35	35.0
Li	0.16 a	0.09 c	0.13 b	0.13±0.03	23.1
Mn	136 a	91 b	104 b	110±23.2	21.1
Mo	0.14 a	0.05 b	0.05 b	0.08±0.05	62.5
Se	0.09 a	0.07 b	0.08 ab	0.08±0.01	12.5
Si	3.01 a	2.39 b	1.99 b	2.46±0.51	20.7
Zn	177 a	181 a	131 b	163±28	17.2
Al, As and heavy metals					
Al	19.92 a	3.60 b	3.66 b	9.06±9.41	107.5
As	0.08 a	0.05 b	0.05 b	0.06±0.02	33.3
Cd	3.22 a	1.52 b	1.12 c	1.95±1.12	57.4
Cr	0.99 a	0.37 b	0.37 b	0.58±0.36	62.1
Pb	1.69 a	0.17 c	0.37 b	0.74±0.83	112.2
Ni	1.39 a	1.35 a	1.30 a	1.35±0.05	3.7
Sn	0.22 a	0.07 b	0.04 c	0.11±0.10	90.9
Sr	83.81 a	66.42 b	41.68 c	63.97±21.17	33.1
V	0.83 a	0.06 c	0.09 b	0.33±0.44	133.3

Note: Values in lines with similar letters do not differ statistically according to Duncan test at $p<0.05$.

Furthermore, evaluation of antioxidant status of willow bark revealed the highest values typical for cambium with the uniform values for polyphenols content between periderm, phloem and cambium. (Fig. 2). The results of willow bark AOA determination, presented on Fig. 2, was in good agreement with previously obtained data for willow bark from the Western part of Moscow region (Golubkina et al., 2022).

In general, according to the literature data both mineral content and antioxidant activity of willow bark may vary considerably demonstrating CV value reaching 33% (Golubkina et al., 2022). And among factors affecting both mineral composition and anti-

oxidant status one may indicate the existence of stress factors, climate, tree age and place of habitat, especially altitude above the sea level reaching 33% (Golubkina et al., 2022). Unfortunately, up-to-date no information exists about variations of minerals and antioxidants accumulation in willow bark tissues of minerals and antioxidants accumulation, which indicates the necessity of further investigations.

Taking into account the antioxidant activity and mineral distribution between willow bark periderm, phloem and cambium it seems highly important to separate cambium, phloem from periderm and use the former for medicinal purposes and the latter for waste water purification.

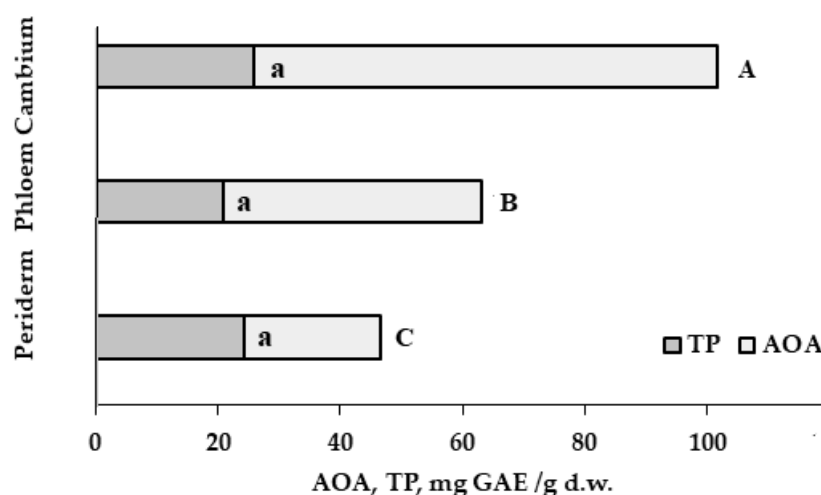


Fig. 2. Antioxidants distribution between willow bark components.
TP- total phenolics; AOA- total antioxidant activity (values with the same letters do not differ statistically according to Duncan test at $p < 0.050$)

CONCLUSION

The presented results give the first description of macro and trace elements distribution between

outer and inner tissues of willow bark indicating the significance of their separation before utilization in medicine and ecology.

REFERENCES

- Aoyama M., Kishino M., Jo T.S. Biosorption of Cr (VI) on Japanese cedar bark. *Sep Sci Technol.* 2004; 39(5): 1149–1162.
- Barnes J., Anderson L., Phillipson J-D. *Herbal Medicines*, Third edition, Pharmaceutical Press. 2007; 598–600.
- Bajraktari D., Bauer B., Zeneli L. Antioxidant Capacity of *Salix alba* (Fam. Salicaceae) and Influence of Heavy Metal Accumulation. *Horticulturae*. 2022; 8: 642. <https://doi.org/10.3390/horticulturae8070642>.
- Bajraktari D., Bauer B., KAVRAKOVSKI Z., ZENELI L. Correlation between Environmental Pollution and Metals Accumulation in *Salix alba* L. (Fam. Salicaceae) *Agric. Conspec. Sci.* 2019; 84(1): 95–101.
- Deniau M.G., Bonafos R., Chovelon M., Parvaud C-E., Furet A., Bertrand C., Marchand P.A. Willow Extract (*Salix cortex*), a Basic Substance of Agronomical Interests *Int. J. Bio-resour. Stress Manag.* 2019; 10(4): 408–418; <https://doi.org/10.23910/IJBSM/2019.10.4.2009>.
- Dement'eva T.M., Komapanceva E.V., Sannikova E.G., Frolova O.O. Макро- и микроэлементы коры и побегов некоторых видов ивы, произрастающих на Северном Кавказе. *Дальневосточный медицинский журнал*, 2017; 3: 56–59 (In Russ.) (Деметтьева Т.М., Компанцева Е.В., Санникова Е.Г., Фролова О.О. Макро- и микроэлементы коры и побегов некоторых видов ивы, произрастающих на Северном Кавказе. *Дальневосточный медицинский журнал*, 2017; 3: 56–59).
- Dou J., Kim H., Li Y., Padmakshan D., Yue F., Ralph J., Vuorinen T. Structural Characterization of Lignins from Willow Bark and Wood. *J. Agric. Food Chem.* 2018; 66(28): 7294–7300; <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b02014>.
- Dou J., Heinonen J., Vuorinen T., Xu C., Sainio T. Chromatographic recovery and purification of natural phytochemicals from underappreciated willow bark water extracts, *Sep. Purif. Technol.*, 2021; 261: 118247; <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2020.118247>.
- Durak A., Gawlik-Dziki U. The study of interactions between active compounds of coffee and willow (*Salix* sp.) bark water extract. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 386953. doi: 10.1155/2014/386953.
- Golubkina N.A., Kekina H.G., Molchanova A.V., Antoshkina M.S., Nadezhkin S.M., Soldatenko A.V. *Plants Antioxidants and Methods of Their Determination*. Infra-M Moscow, Russia 2020. <https://doi.org/10.12737/1045420>.
- Golubkina N., Plotnikova U., Lapchenko V., Lapchenko H., Sheshnitsan S., Amagova Z., Matsadze V., Naumenko T., Bagrikova N., Logvinenko L. Evaluation of Factors Affecting Tree and Shrub Bark's Antioxidant Status. *Plants* 2022; 11: 2609. <https://doi.org/10.3390/plants11192609>.
- Labrecque M., Hu Y., Gilles V., Shang K. The use of willow microcuttings for phytoremediation in a copper, zinc and lead contaminates field trial in Shanghai, China. *Int. J. Phetoremediation*, 2020; doi: 10.1080/15226514.2020.1773758.
- Lautner S., Fromm J. Calcium-dependent physiological processes in trees. *Plant Biol. (Stuttg.)*. 2010; 12(2): 268–274. doi: 10.1111/j.1438-8677.2009.00281.
- Marchand P.A., Deniau M., Bertrand C., Furet A. Willow Extract (*Salix cortex*), a Basic Substance of Agronomical Interests. *Int. J. Biores. Stress Manag.* 2019; 10(4): 408–416. DOI: 10.23910/IJBSM/2019.10.4.2009.
- Mutlu-Durak H., Yildiz Kutman B. Seed Treatment with Biostimulants Extracted from Weeping Willow (*Salix babylonica*) Enhances Early Maize Growth. *Plants (Basel)*. 2021; 10(7): 1449. doi: 10.3390/plants10071449.

Mahdi J.G. Medicinal potential of willow: A chemical perspective of aspirin discovery, J. Saudi Chem. Soc., 2010; 14 (Iss. 3): 317-322, <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2010.04.010>.

Najama R., Andrabi S.M.A. Treatment of effluent from fertilizer industry by adsorption on willow sawdust-removal of Ni(II) and Cd(II) from the effluent Ion Exchange Lett., 2012; 13: 1–12; doi: 10.35933/iel.2021.13.001.

Nica I.C., Mernea M., Stoian G., Dinischiotu A. Natural Aspirin-Like Compounds from White Willow (*Salix alba*) Bark Extract Prevent Structural Changes of Human Hemoglobin during In Vitro Non-Enzymatic Glycation and Fructation, Preserving Its Peroxidase and Esterase Activity. Med. Sci. Forum, 2021; 2: 23. <https://doi.org/10.3390/CAHD2020-08602>.

Rypińska I., Biegańska M. Modification of *Salix americana* willow bark for removal of heavy metal ions from aqueous solutions Pol. J. Chem. Tech., 2014; 16(4): 41–44; doi:10.2478/pjct-2014-0067.

Şen A., Pereira H., Olivella A., Villaescusa I. Heavy metals removal in aqueous environments using bark as a biosorbent Int. J. Environ. Sci. Technol. 2015. 12: 391–404. DOI 10.1007/s13762-014-0525-z.

Shara M., Stohs S.J. Efficacy and Safety of White Willow Bark (*Salix alba*) Extracts. Phytother Res. 2015; 29(8):1112-1116. doi: 10.1002/ptr.5377.

Tlustoš P., Szková J., Vysloužilová M., Pavlíková D., Weger J., Javorská H. Variation in the uptake of Arsenic, Cadmium, Lead, and Zinc by different species of willows *Salix* spp. grown in contaminated soils. Cent. Eur. J. Biol., 2007; 2(2): 254–275.

ОСОБЕННОСТИ МИНЕРАЛЬНОГО СОСТАВА КОРЫ ИВЫ (*SALIX ALBA*)

Н. Голубкина¹, У. Плотникова¹, З. Амагова², С. Шешницан³

¹ Федеральный научный центр овощеводства,
Российская Федерация, 143072, Московская обл., Одинцовский район, пос. ВНИИССОК, Селекционная 14

² ФГБНУ Чеченский НИИСХ,
Российская Федерация, 366021, Чеченская республика, г. Грозный, ул. Лиловая 1

³ Воронежский лесотехнический университет,
Российская Федерация, 394036 Воронеж, Тимирязева 8

РЕЗЮМЕ. Кора ивы высоко ценится в медицине и различных отраслях промышленности и экологии. В связи с этим важным представляется распределение антиоксидантов и минеральных веществ между компонентами коры. Используя ИСП-МС, впервые установлен минеральный состав камбия, флоэмы и перидерма коры ивы. Установлено предпочтительное накопление Р, К и Са в камбии, отличающемся наиболее интенсивным метаболизмом. Напротив, наиболее высокие концентрации тяжелых металлов (за исключением Ni, As и Al) были выявлены для перидерма, причем эта группа элементов отличалась наиболее высоким коэффициентом вариации по сравнению с флоэмой и камбием, составившем 107,5% для Al, 112,2% для Pb, 133,3% для V и 90,9 % для Sn. Хотя микроэлементы также характеризуются предпочтительным накоплением в перидерме, низкие коэффициенты вариации между тканями свидетельствуют о важности Fe, Mn, B, Zn, Cu и Mo для роста ивы. Среди исследованных тканей камбий отличался наиболее высокой антиоксидантной активностью и сравнительно одинаковым содержанием полифенолов по сравнению с соответствующими значениями для перидерма и флоэмы. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования камбия коры ивы как значимого источника антиоксидантов и микроэлементов, а также перидерма в качестве природного адсорбента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кора ивы, перидерм, флоэма, камбий, минеральный состав, антиоксиданты.

ИНФОРМАЦИЯ

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Российский университет дружбы народов
Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии

IV ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АГАДЖАНЯНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ !

Приглашаем Вас принять участие в работе IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Агаджаньяновские чтения», которая состоится 25–27 мая 2023 года. Конференция посвящена 60-летию кафедры нормальной физиологии МИ РУДН и 95-летию со дня рождения академика Н.А. Агаджаняна.

Рабочие языки: русский, английский.

Конференция проводится в очно-заочном формате.

Формы участия:

1. Публикация тезисов.
2. Устный доклад и публикация тезисов.
3. Стендовый доклад и публикация тезисов.

Планируется организация следующих секций:

1. Эколого-физиологические проблемы адаптации к различным, природно-климатическим, социальным и производственным условиям.
2. Адаптация организма человека в условиях измененной газовой среды (гипоксия, гиперкапния).
3. Адаптация к физическим нагрузкам, физкультурным и спортивным тренировкам. Вопросы реабилитации и профилактики в физической культуре и спорте.
4. Новые методы реабилитации и рекреации в клинической и спортивной практике (Актуальные вопросы анестезиологии, реаниматологии и нормальной физиологии.)

5. Здоровье участников образовательного процесса.

6. Новые методы и приборы для диагностических и медицинских исследований.

В рамках конференции предусматривается:

1. Открытый конкурс научно-исследовательских работ среди студентов и молодых ученых (до 35 лет включительно) по экспериментальным работам, направленным на исследование различных проблем адаптации (для очных участников конференции).
2. Научные межвузовские семинары:
 - Рекреационные и профилактические возможности различных систем дыхания при участии представителей ООО НПП «Самоздрав» и Центра Стрельниковской гимнастики.
 - Новые разработки диагностических программ вариационной пульсометрии и их использование в клинике и эксперименте при участии представителей ООО Института внедрения новых медицинских технологий «Рамена».
 - Нейрофизиология сна и бодрствования. При участии сотрудников Института Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН.
 - Проблемы реабилитации и профилактики в клинике и эксперименте. При участии ФНКЦ РР.

УСЛОВИЯ УЧАСТИЯ И ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ МАТЕРИАЛОВ

1. Прием тезисов осуществляется с **12 марта по 25 апреля 2023 года включительно**.

2. Участники конференции должны посетить портал ЕИС РУДН, где находят пункт «25-27.05.2023г. Всероссийская НПК Агаджаньяновские чтения» (идентификатор 3223211000295). Скачивают файл «договор оферты», где вместе с заявкой находятся согласие на обработку персональных данных и квитанция об оплате оргвзноса. На данном указанном сайте существует также возможность онлайн оплаты (см. ниже). Заявку и чек необходимо заполнить, сделать скан, чтобы впоследствии приложить к форме подачи тезисов. Если скачать договор оферты по какой-либо причине не удалось, то это можно сделать по прямой ссылке: https://disk.yandex.ru/i/s49-X0t1K_gYIA



3. Участники заполняют форму подачи тезисов online, к которой прикрепляют файлы сканов заявки, согласия на обработку персональных данных и чека оплаченной квитанции в форматах jpg, pdf и др.

4. Решение о принятии тезисов к публикации принимается в течение 10 дней с момента заполнения формы. Список принятых работ и фамилии авторов размещается на официальном сайте конференции на странице: «Тезисы, принятые к публикации».

5. Оргкомитет оставляет за собой право отклонить материалы, не соответствующие тематике конференции и/или оформленные с нарушением указанных требований.

6. Оргкомитет не вступает в переписку с авторами отклоненных работ и не высылает рецензий.

7. Оргкомитет оставляет за собой право редактировать текст и уменьшать его объем.

Стоимость услуг и порядок расчетов

Стоимость участия в конференции (организационный взнос) составляет 1000 рублей, в том числе НДС 20%. Оплата производится авансовым платежом в полном объеме путем перечисления денежных средств на расчетный счет Университета, указанный в Договоре, с обязательным указанием назначения платежа: «Оплата по договору оферты».

Оплата может осуществляться также в безналичном порядке, в том числе через Интернет портал РУДН <https://portal.pfur.ru> с использованием карт платежных систем Visa/MasterCard/МИР. В этом случае чек приходит на почту, указанную при работе с порталом.

Правила оформления тезисов

От одного автора подаются не более трёх работ. Максимальное число соавторов – 10. Объем основной части тезисов не должен превышать 4000 знаков и не быть меньше 1500 знаков вместе с пробелами. Русскоязычные тезисы дополняются названием, ключевыми словами на английском языке. Библиографический список оформляется в алфавитном порядке в соответствии с ГОСТ Р.7.0.5.-2008. Ссылки в тексте выделяют квадратными скобками [1], максимальное число источников - 6.

Материалы сборника будут зарегистрированы в наукометрической базе РИНЦ. Сборнику будут присвоены коды ISBN, УДК, ББК. Электронная версия сборника будет размещена в открытом доступе на официальном сайте в разделе «Материалы конференции».

Желающие приобрести бумажную версию делают соответствующую отметку в форме при подаче тезисов, цена сборника определится объемом тиража и будет объявлена в первый день работы конференции.

Оргкомитет IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Агаджаньяновские чтения»

Торшин Владимир Иванович – председатель оргкомитета конференции, заведующий кафедрой нормальной физиологии МИ РУДН.

Северин Александр Евгеньевич – ответственный секретарь, профессор кафедры нормальной физиологии МИ РУДН.

Контакты:

тел.: 8 (495) 434-55-11; 8 (903) 252-79-60

e-mail: severin-ae@rudn.ru

Официальный сайт конференции:

<https://sites.google.com/view/agadjanjanreadings/основная-информация-о-конференции?authuser=0>

СОДЕРЖАНИЕ

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ – TOPICAL PAPERS

М.С. Алхусейн-Кулягинова, А.М. Николаенко, В.М. Котиева, М.В. Гулян, М.А. Додохова, И.М. Котиева РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ ОЛОВА (ОБЗОР)	3
M.S. Alkhuseyn-Kulyaginova, A.M. Nikolaenko, V.M. Kotieva, M.V. Gulyan, M.A. Dodokhova, I.M. Kotieva DEVELOPMENT OF MEDICINES BASED ON TIN COMPOUNDS (REVIEW)	8
В.М. Коденцова, Д.В. Рисник, В.В. Бессонов СОЕДИНЕНИЯ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ОБОГАЩЕНИЯ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ	10
V.M. Kodentsova, D.V. Risnik, V.V. Bessonov IRON COMPOUNDS FOR FOOD FORTIFICATION: COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICIENCY	18
Т.В. Коробейникова, Г.Д. Морозова, Д.В. Мак, А.М. Вишневецкая, Н.Х. Кизима, М.В. Ерёмин ПРИМЕНЕНИЕ LIBS В БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (BIO-LIBS)	20
T.V. Korobeinikova, G.D. Morozova, D.V. Mak, A.M. Vishnevskaya, N.Kh. Kizima, M.V. Eremin APPLICATION OF LIBS IN BIOMEDICAL RESEARCH (BIO-LIBS)	24
Е.Д. Намиот, Г.Д. Морозова, М.В. Ерёмин, А.Р. Садыков, В.В. Юрасов ВЗАИМОСВЯЗЬ ФИБРИНОГЕНА С ХИМИЧЕСКИМИ ЭЛЕМЕНТАМИ КРОВИ	25
E.D. Namiot, G.D. Morozova, M.V. Eremin, A.R. Sadykov, V.V. Yurasov INTERRELATION OF FIBRINOGEN WITH BLOOD CHEMICAL ELEMENTS	29

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ – ORIGINAL PAPERS

Т.Я. Корчина, Е.П. Федорова, В.И. Корчин, Л.А. Миняйло СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОБЕСПЕЧЕННОСТИ МИКРОНУТРИЕНТАМИ С АНТИОКСИДАНТНЫМ СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ У ЮНОШЕЙ СЕВЕРНОГО РЕГИОНА С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ	30
T.Ya. Korchina, E.P. Fedorova, V.I. Korchin, L.A. Minyailo COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE SECURITY OF MICRONUTRIENTS WITH ANTIOXIDANT SPECTRUM OF ACTION IN YOUTH IN THE NORTHERN REGION WITH DIFFERENT LEVEL OF MOTOR ACTIVITY	36
А.А. Шумакова, А.И. Колобанов, В.А. Шипелин, М.А. Ананян, И.В. Гмошинский, С.А. Хотимченко ВЛИЯНИЕ ВОДОРАСТВОРИМОЙ СТАБИЛИЗИРОВАННОЙ ФОРМЫ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА НА СОДЕРЖАНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ОРГАНАХ КРЫС ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ НИКЕЛЕМ В НАНОФОРМЕ	39
A.A. Shumakova, A.I. Kolobanov, V.A. Shipelin, M.A. Ananyan, I.V. Gmoshinski, S.A. Khotimchenko INFLUENCE OF THE WATER-SOLUBLE STABILIZED FORM OF DIHYDROQUERCETIN ON THE CONTENT OF TRACE ELEMENTS IN THE ORGANS OF RATS POISONED WITH THE NANOFORM OF NICKEL	46
Н. Голубкина, У. Плотникова, З. Амагова, С. Шешницан PECULIARITIES OF WILLOW (SALIX ALBA) BARK MINERAL COMPOSITION	47
Н. Голубкина, У. Плотникова, З. Амагова, С. Шешницан ОСОБЕННОСТИ МИНЕРАЛЬНОГО СОСТАВА КОРЫ ИВЫ (SALIX ALBA)	52

ИНФОРМАЦИЯ – INFORMATION

IV ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АГАДЖАНИЯНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»	53
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Центр Биоэлементологии и Экологии человека Сеченовского Университета

приглашает Вас принять участие в работе цикла семинаров
Биоэлементология – интегративное направление наук о жизни



АПРЕЛЬ

11

- Семинар I Биоэлементология – интегративное направление наук о жизни
- Начало 11.04.2023 в 10.00 (Трубецкая, д. 8, 8 этаж, аудитория 8.099)
- Организационный взнос за участие в работе семинара не взимается

О ЦЕНТРЕ



Центр Биоэлементологии и Экологии человека является структурным подразделением Сеченовского Университета и занимается научными исследованиями в области медицинской элементологии, изучения биологической роли химических элементов.

Основными направлениями деятельности Центра являются:

- разработка теоретических и методологических основ биоэлементологии как раздела наук о жизни
- изучение влияния химических элементов как компонентов природной и антропогенной среды на жизненные функции и здоровье человека
- разработка научных методов и критериев ранней диагностики заболеваний, связанных с нарушением обмена химических элементов
- разработка инновационных технологий медицинского применения химических элементов и других микронутриентов

О МЕРОПРИЯТИИ



Формы участия:

- устный доклад
- публикация тезисов в электронном сборнике
- стендовый доклад

Часть докладов будет рекомендована для публикации в журнале «Микроэлементы в медицине» (рецензируемое ВАК издание).

По завершению цикла семинаров будет подготовлен сборник тезисов и научных трудов.

Для участия в семинаре «Биоэлементология – интегративное направление наук о жизни» Вам необходимо направить информацию о заинтересованности в срок до 27.03.2023 на электронный адрес: voronenko_a_g@staff.sechenov.ru

Организатор: Вороненко Александр Григорьевич, в.н.с., к.п.н., +79852701975