

# МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В МЕДИЦИНЕ

## TRACE ELEMENTS IN MEDICINE

---

Том 24

Сентябрь

September

Vol.24

Вып. 3

2023

2023

No. 3

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 сентябре 2023  
*Published in September 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 29.09.2023. Формат 60×90/8  
Гарнитура Таймс. Печать офсетная.  
Усл. печ. л. 9,5. Тираж 50 экз.

## ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

# ЛЕЧЕБНОЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД, СОДЕРЖАЩИХ КРЕМНИЙ, В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ОБЗОР) ЧАСТЬ 2. КАВКАЗСКИЕ МИНЕРАЛЬНЫЕ ВОДЫ, ИСТОЧНИКИ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ КАРАЧАЕВО-ЧЕРКЕССКОЙ РЕСПУБЛИКИ И КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ

Ю.А. Рахманин, Н.А. Егорова, Р.И. Михайлова, И.Н. Рыжова\*, М.Г. Кочеткова

ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления  
медико-биологическими рисками здоровья»

Федерального медико-биологического агентства;  
Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 10, с. 1, 119121

**РЕЗЮМЕ.** Первая часть обзора посвящена эссентуцкой группе минеральных вод Ставропольского края. Во второй части обзора продолжается рассмотрение применения в лечении и профилактике болезней кремнийсодержащих минеральных вод Ставропольского края, добываемых в регионе Кавказские Минеральные Воды (КМВ) у таких городов-курортов, как Железноводск, Кисловодск, Эссентуки, Пятигорск, и на курорте Теберда в Карачаево-Черкесской Республике (КЧР). Уделяется внимание и целебному действию минеральных вод Краснодарского края, в том числе термальных, в состав которых входит микроэлемент кремний. Приводятся результаты практического применения минеральных вод «Смирновская», «Славяновская», «Нагутская-4», «Нагутская-26», «Новотерская целебная», «Нарзан», «Сульфатный нарзан» КМВ, «Теберда» КЧР и источников «Хадыженский» и станции Ярославской Краснодарского края в клинических и санаторно-курортных условиях. Из опубликованных в научной печати данных следует, что перечисленные минеральные воды при питьевом употреблении и в сочетании с различными бальнеологическими процедурами обладают широким спектром положительного терапевтического действия на организм человека. Они могут с успехом применяться для лечения и профилактики многих хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (гастритов, гастродуоденитов, эрозивно-язвенных поражений пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, энтероколитов, синдрома раздраженного кишечника), хронических патологий печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей, поджелудочной железы, сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем, нарушений обмена веществ, болезней почек и мочевыводящих путей, гинекологических заболеваний и болезней дыхательной системы нетуберкулезного характера у взрослых и в детском возрасте. Многие детали благоприятного влияния кремнийсодержащих минеральных вод на организм человека связаны с приведением в состояние нормы показателей гормонального статуса – кортизола, инсулина, трийодтиронина, холецистокинина. В ряде работ подчеркивается непосредственная роль кремния в оздоравливающем эффекте минеральных вод, в состав которых входит метакремниевая кислота. Предполагается продолжить анализ результатов применения кремнийсодержащих минеральных вод в медицинской практике в третьей части обзора.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** кремнийсодержащие минеральные воды, применение при лечении и профилактике заболеваний человека.

## ВВЕДЕНИЕ

Первая часть обзора была посвящена эссентуцкой группе минеральных вод Ставропольского края. Во второй части обзора рассматриваются кремнийсодержащие минеральные воды Ставропольского края, встречающиеся на лечеб-

но-оздоровительной территории России региона Кавказские Минеральные Воды (КМВ), а также минеральные воды Карачаево-Черкесской Республики (КЧР). В регион КМВ входят такие известные города-курорты, как Железноводск, Кисловодск, Эссентуки, Пятигорск, в КЧР

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

наиболее известен минеральными водами курорт Теберда. Уникальность региона КМВ «обусловлена исключительным разнообразием минеральных вод, равных которому нет не только в России, но и в мире» (Оборин, 2015). То же можно сказать и о минеральных водах КЧР.

В качестве основных медицинских средств в санаториях КМВ и КЧР в лечебно-профилактических и оздоровительных целях для питья и бальнеологических процедур с положительным эффектом используются минеральные воды, в том числе содержащие микроэлемент кремний. Кавказские Минеральные Воды имеют давнюю историю и были известны еще правителям Золотой Орды, а с XVIII века становятся популярными в России. В 1803 г. император Александр I издает рескрипт «О признании государственного значения Кавказских Минеральных Вод и необходимости их устройства», ставший отправной точкой дальнейшего исторического развития региона, продолжающегося до наших дней. Хорошо известно и успешно используется на практике целебное действие минеральных вод Краснодарского края, особенно термальных, имеющих кремний в своем составе (Мозокина, 2014; Оборин, 2015; Кудрявцев, 2018; Зольникова, 2021; Ткаченко и др., 2021).

#### **ПРИМЕНЕНИЕ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД РЕГИОНА КМВ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ И КУРОРТНЫХ УСЛОВИЯХ**

«Смирновская» – лечебно-столовая сульфатно-гидрокарбонатная кальциево-натриевая природная минеральная вода малой минерализации. Добывается из скважин 69-бис-1 и 1-Южная, источников Семашко и Владимирский Железноводского месторождения, в районе города Железноводска (Ставропольский край, КМВ). Температура воды в источниках 38–40 °С (ГастроСкан. Смирновская; ГОСТ Р 54316-2020). Содержит 25–65 мг/л метакремниевой кислоты  $H_2SiO_3$ .

«Смирновская» оказалась полезной при бальнеологической терапии хронических гастритов и гастродуоденитов у детей для снижения кислотности за 1,5–2 ч до еды и за 20–30 мин до еды в целях повышения секреторной активности желудка, а также при лечении гастроэзофагальных рефлюксных болезней (ГЭРБ) в теплом виде за 30–40 мин до приема пищи (Приворотский, Луппова, 2005). Рекомендована в схемах реабили-

литации у детей дошкольного и школьного возраста в период ремиссии при гастритах с нормальной кислотностью за 1,5–2 ч перед едой в течение 1,5–2 мес. (Зрячкин и др., 2015) и для реабилитации детей с язвой желудка по 30–40 дней 2 раза в год (Хавкин и др., 2006). В терапии гипотонической формы дискинезии желчных путей у детей минеральная вода «Смирновская» показана в виде тюбажей утром в количестве 3 мл/кг массы тела (Неудахин, Талицкая, 1999).

В «Руководстве по гастроэнтерологии» курсовые приемы «Смирновской» включены в секретолитические методы медицинской реабилитации при хроническом гастрите, в холекинетические методы реабилитации больных хроническим бескаменным холециститом, в инсулиностимулирующие методы при хроническом панкреатите, в колонорелаксирующие методы для больных с синдромом раздраженного кишечника (Лядов, Преображенский 2010). Руководство «Диетология» рекомендует принимать «Смирновскую» при хроническом гастрите в фазе неполной ремиссии с сопутствующими заболеваниями – хроническим холециститом, панкреатитом, энтероколитом с диареей, при хроническом гастрите с нормальной и повышенной секреторной функцией желудка, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при заболеваниях почек и мочевыводящих путей (Барановский и др., 2017).

«Славяновская» – лечебно-столовая сульфатно-гидрокарбонатная кальциево-натриевая природная минеральная вода малой минерализации из скважин 69, 69-бис, 64, 59 и источника Славяновский Железноводского месторождения, находящегося в районе города Железноводска (Ставропольский край, КМВ) (ГастроСкан. Славяновская). Содержит  $H_2SiO_3$  в количестве 25–65 мг/л (ГОСТ Р 54316-2020). Минеральная вода «Славяновская» с хорошим эффектом применяется при лечении и профилактике целого ряда заболеваний.

Так, пациенты-военнослужащие, проходившие лечение в военных госпиталях Северо-Кавказского федерального округа (154 человека, мужчины 28–45 лет), получали комплексное лечение по поводу хронических эрозивно-язвенных поражений пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки в период обострения или при затухании обострения. Для 42 больных схема лечения включала в составе метода эндоэкологической реабилитации в течение 21 дня трехразовое питье минеральной воды «Славяновская». Имен-

но дополнительное использование минеральной воды позволило добиться максимально хороших результатов лечения в отношении снижения выраженности диспептического синдрома, оптимизации гормонального обеспечения организма по уровню инсулина и кортизола, повышения адаптационных резервов, улучшения психоэмоционального состояния с увеличением активности вегетативной регуляции и в итоге достигнуть наиболее высокой степени эпителизации эрозий и рубцевания язв (84,2–92,0% случаев). У военнослужащих возросла длительность ремиссий эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки и улучшились оценки качества жизни (Кайсинова, Ефименко и др., 2019).

Исследование с участием 95 больных билиарнозависимым хроническим панкреатитом II–III стадий, средней тяжести, в период обострения и при стихании патологического процесса проведено в терапевтическом отделении МБУЗ ГKB № 1 г. Краснодара в продолжение 12–14 дней. Наряду с основным лечением, 49 больным назначалась бутилированная минеральная вода «Славяновская» для питья и при электрофорезе. В группе пациентов, получавших минеральную воду «Славяновская», было отмечено статистически значимое более выраженное улучшение показателей качества жизни по гастроинтестинальному индексу (по шкалам функциональное и эмоциональное состояние, социальная активность, итоговый результат после стационарного лечения), чем в группе 46 больных, получавших только основное медикаментозное лечение (Кайсинова, Махинько и др., 2022).

Благоприятное действие оказывала минеральная вода «Славяновская» при реабилитации детей с синдромом экологической дезадаптации из регионов с территориями радиационного загрязнения. В условиях детских санаториев КМВ 60 детей 3 раза в день получали для питья минеральную воду «Славяновская». При этом у детей в 61% случаев полностью исчезли некоторые клинические симптомы. Кроме того, уменьшились признаки астении и проявления вегетативных нарушений (жалобы на повышенную возбудимость и утомляемость, нарушения сна, головную боль и головокружение), появились положительные сдвиги показателей сердечно-сосудистой системы при функциональной нагрузке. Значительно снизился уровень гиперкортизолемии в крови параллельно с ростом инсулинемии, что авторы расценили как проявления активиза-

ции анаболических реакций при переходе от стресса к состоянию резистентности. Наблюдали также необычное снижение активности трийодтиронина, что имеет значение в перспективе для профилактики патологии щитовидной железы на территориях с радиоактивным загрязнением (Шведунова, 2014; Шведунова, Глухов, 2014).

«Славяновская» используется при коррекции процессов адаптации и энергетического обмена, при болезнях пищеварительной системы, для реабилитации пациентов после холецистэктомии, при комплексной санаторно-курортной терапии больных с хроническим панкреатитом (Ефименко, 2015). Находит применение как секретолитическое средство в терапии хронического гастрита, инсулиностимулирующее средство при хроническом панкреатите, для колонорелаксации у больных с синдромом раздраженного кишечника (Лядов, Преображенский, 2010). Рекомендована в период реабилитации детей дошкольного и школьного возраста при гастритах с нормальной кислотностью (Зрячкин и др., 2015) и язвой желудка (Хавкин и др., 2006), а также для восстановления ритма дефекации у детей с функциональными запорами (Приворотский, Луппова 2009). Включена в диетологические методики питьевого лечения минеральными водами хронического гастрита с нормальной и повышенной кислотностью, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического панкреатита, болезней кишечника (синдром раздраженного кишечника, долихоколон, хронический энтероколит), заболеваний почек и мочевыводящих путей (Барановский и др., 2017). При лечении детей с гипотонической формой дискинезии желчных путей показаны тюбажи с минеральной водой (Неудахин, Талицкая, 1999).

В эксперименте на белых беспородных крысах-самцах изучали действие минеральной воды «Славяновская» на углеводный обмен при курсовом (21 день) внутрижелудочном введении 1,5 мл на 100 г массы животного. Поение животных минеральной водой «Славяновская» привело к снижению содержания глюкозы в сыворотке крови, при этом содержание глюкогена в сыворотке зависело от уровня кальция в сыворотке крови и было ниже контрольных значений при концентрации  $\text{Ca} > 2,2$  ммоль/л, но не отличалось от контрольных величин при уровне  $\text{Ca} < 2,2$  ммоль/л (Ефименко, Абрамцова и др., 2021).

«Нагутская-4» («Нагутская № 4») – лечебно-столовая гидрокарбонатно-хлоридная натрие-

вая природная питьевая минеральная вода средней минерализации (6,0–9,0 г/л) из скважины № 49 Нагутского месторождения, в районе города Ессентуки (Ставропольский край, КМВ). Концентрация метакремниевой кислоты 25–50 мг/л (ГОСТ Р 54316-2020).

По материалам справочной системы ГастроСкан «Нагутская-4» рекомендована для применения «Согласно Стандартам диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (пятое Московское соглашение), принятым 12.3.2013 г. XIII съездом НОГР, в качестве первой линии эрадикации *Helicobacter pylori* для пациентов, для которых полноценная терапия невозможна, а именно, если у пациента поливалентная аллергия к антибиотикам, сопутствующая патология гепатобилиарной системы или пациент категорически отказывается от приема антибиотиков». В этих случаях схема эрадикации *Helicobacter pylori*, помимо ингибиторов протонной помпы и пробиотиков, включает питье 150–200 мл минеральной воды три раза в день за 90 мин до приёма пищи в течение 30 дней. Возможен приём минеральной воды «Нагутская-4» в течение 1 мес. и в качестве дополнительной терапии к стандартной эрадикационной схеме (ГастроСкан. Нагутская-4).

**«Нагутская-26» («Нагутская № 26»)** – лечебно-столовая гидрокарбонатно-натриевая природная минеральная вода средней минерализации (4,0–9,0 мг/л) из скважин №№ 26-н, 43 Нагутского месторождения, в районе города Ессентуки (Ставропольский край, КМВ). Концентрация метакремниевой кислоты 25–55 мг/л (ГастроСкан. Нагутская-26; ГОСТ Р 54316-2020).

В справочной системе ГастроСкан приведен порядок использования минеральной воды «Нагутская-26» при таких патологиях, как: рефлюкс-эзофагит в фазе полной и неполной ремиссии, в том числе при пилороспазме; язва желудка и двенадцатиперстной кишки, хронические гастриты с пониженной, нормальной и повышенной кислотностью в фазе полной и неполной ремиссии; болезни оперированного желудка легкой и средней тяжести; болезни печени (наиболее эффективен прием минеральной воды «Нагутская-26» при алкогольных и токсических поражениях печени при отсутствии или слабой выраженности патологических изменений для усиления процессов дезинтоксикации в печени, стимуляции ее функциональной активности и за-тихания патологического процесса); реабилита-

ция после вирусного гепатита; болезни желчевыводящих путей: гиперкинетические и гипермоторные дискинезии, гипокинетические и гипомоторные дискинезии (при желчекаменной болезни минеральная вода «Нагутская-26» не назначается); хронические панкреатиты с нарушениями внешне- и внутрисекреторной активности при полной и неполной ремиссии; хронические колиты, энтероколиты (кроме дизентерийного) в фазе полной и неполной ремиссии. Для профилактики практически здоровые люди могут периодически, 3–4 раза в год, пить «Нагутскую-26» в течение 25–30 дней по 3–5 мл/кг массы тела 3 раза в день за 30–40 мин до приема пищи (ГастроСкан Нагутская-26).

**«Новотерская целебная»** – маломинерализованная (минерализация 4,0–5,3 г/л) лечебно-столовая гидрокарбонатно-сульфатная, кальциево-натриевая, кремнистая природная минеральная вода. Добывается из скважины № 72 Змейкинского месторождения минеральных вод с глубины 1482 м у подножия горы Змейка вблизи п. Новотерский и санатория «Минеральные воды» в Минераловодческом районе Ставропольского края. В состав воды входит метакремниевая кислота  $H_2SiO_3$  в количестве 30–70 мг/л. Новотерская минеральная вода рекомендована как дополнение к базовой терапии при реабилитации больных с заболеваниями пищеварительного тракта. Ее положительный эффект проявлялся у пациентов с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью как с гиперацидным, так и с гипоацидным состоянием, и, возможно, обусловлен восстановлением возбудимости головного мозга и моторной функции желудка, устранением спазма привратника и снижением секреторной активности желудка. «Новотерскую целебную» назначали для улучшения состояния больным с синдромом раздраженного кишечника: пациентам с преобладанием гиперкинезии кишечника и диареи – горячую, 40–50 °С, пациентам, страдающим запорами из-за гипокинезии кишечника, – холодную, 18–20 °С (ГастроСкан. Новотерская целебная; Лядов, Преображенский, 2010). Высказано предположение, что «Новотерская целебная» за счет высокого содержания метакремниевой кислоты (до 90 мг/л) способствует более быстрому (до 3 раз) выведению радиоактивного цезия и таким образом снижает лучевую нагрузку на организм человека (Хорошко, Третьяков, 2011).

**«Нарзан»** – лечебно-столовая сульфатно-гидрокарбонатная натриево-магниевая-кальциевая

природная минеральная вода малой минерализации (2,0–3,5 г/л) из скважин №№ 7РЭ, 107Д, 5/0, 5/0-бис, 2Б-бис Кисловодского месторождения в Ставропольском крае. Содержит метакремниевую кислоту в концентрации 10–50 мг/л.

Аналогично минеральным водам «Ессентуки № 4», «Ессентуки № 17», «Нарзан» может использоваться в схемах лечения атрофического гастрита для усиления выработки соляной кислоты париетальными клетками слизистой оболочки желудка (Костюкевич, 2010). Наряду с употреблением «Славяновской» и «Смирновской», питье минеральной воды «Нарзан» включено в колоно-релаксирующие методы реабилитации больных с синдромом раздраженного кишечника (Лядов, Преображенский, 2010), а также рекомендовано при болезнях мочевыводящих путей для растворения и выведения продуктов воспаления, мелких камней, уменьшения болей и изменения pH мочи (Барановский и др., 2017).

**«Сульфатный нарзан»** – лечебно-столовая сульфатно-гидрокарбонатная натриево-магнито-кальциевая природная минеральная вода средней минерализации (5,0–5,5 мг/л) из скважин №№ 8-бис, 23, 1-ОП, 2-ПЭ-бис, 114-Э, 115-Э Кисловодского месторождения, в районе города Кисловодска Ставропольского края. Средняя концентрация метакремниевой кислоты – 55 мг/л (ГастроСкан. Сульфатный нарзан). В ГОСТ Р 54316-2020 «Сульфатный нарзан» представлен тремя минеральными водами: «Кисловодская целебная», 25–60 мг/л  $H_2SiO_3$ , (скважина № 2-ПЭ-бис), «Кисловодская курортная», 45–70 мг/л  $H_2SiO_3$ , (скважины №№ 114-Э, 115-Э) и «Кисловодская сульфатная», 40–65 мг/л  $H_2SiO_3$ , (скважины №№ 8-бис, 23, 1-ОП).

В санатории «Смена» (г. Кисловодск) проходили восстановительное лечение больные (45 пациентов, средний возраст  $44,8 \pm 4,2$  года) с хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) в сочетании с абдоминальным ожирением I–III степени. Курортная терапия включала питье минеральной воды «Сульфатный нарзан», хвойно-жемчужные ванны и общую системную магнитотерапию. У больных в результате проведенного лечения наблюдался ряд положительных изменений состояния здоровья: уменьшение массы тела и абдоминального ожирения, улучшение показателей углеводного и липидного обменов, уменьшение аминотрансфераземии и выраженности холестатического синдрома, восстановление равновесия между выраженностью свободнорадикального

окисления и эффективностью антиоксидантной системы, повышение качества жизни. Авторы подчеркивают роль непосредственного влияния питьевой минеральной воды на патогенез ХБХ и связанного с ним абдоминального ожирения, благоприятное действие минеральной воды на метаболические процессы, в том числе ее способность понижать инсулинорезистентность клеток, способствуя уменьшению объема жировой ткани (Кулаковская, Зурначев, 2018).

Однократный прием 200 мл минеральной воды «Сульфатный нарзан» больными с ХБХ приводил к увеличению в 1,7–1,9 раза концентрации холецистокинина в сыворотке крови (нейропептидного гормона, медиатора многих процессов, протекающих в организме, включая пищеварительные функции) и повышению моторно-эвакуационной активности желчного пузыря с достоверным ростом на 28% коэффициента опорожнения желчного пузыря (Ефименко, Кулаковская, 2015).

Санаторно-курортное лечение больных с метаболическим синдромом, включавшее в себя внутренний прием сульфатного нарзана в количестве 3,5 мг/кг массы тела, нарзанные ванны и питье фитококтейля, оказалось весьма эффективным в отношении снижения индекса массы тела, доли жировой массы, артериального давления, уровня глюкозы и инсулина в крови, регресса индекса инсулинорезистентности. При этом эффект лечения был отчетливо заметен уже на 14-й день бальнеотерапии, а к 21-му дню был выше, чем при стандартном трехнедельном санаторном лечении метаболического синдрома. Особенно хороший результат отмечен на фоне приема холодного (13–15 °C) сульфатного нарзана (Чалая и др., 2015).

### **МИНЕРАЛЬНАЯ ВОДА КАРАЧАЕВО-ЧЕРКЕССКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**«Теберда»** – среднеминерализованная минеральная вода – 6,1 г/л, углекислая, хлоридно-гидрокарбонатная натриево-кальциевая, борная, кремнистая, железистая, содержит 68,8 (до 128) мг/л  $H_2SiO_3$ , из скважины № 22-э-бис Тебердинского месторождения.

В клинических условиях (Научно-экспериментальный центр Пятигорского института курортологии ФМБА России) оценивали эффективность воды Тебердинского месторождения при курортном лечении больных с патологией

сердечно-сосудистой системы и органов дыхания. Минеральная вода «Теберда» назначалась для питья в количестве 3–3,5 мл/ кг массы тела 3 раза в день и в виде 12–15-минутных ванн, всего № 10 на лечебный курс. В сравнении с исходными данными, у 44,8% больных, получавших бальнеолечение, исчезли приступы стенокардии, у остальных пациентов наблюдалось достоверное снижение частоты их появления. Отмечалось также достоверное снижение исходно повышенных уровней холестерина, общих липидов, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов очень низкой плотности, в сочетании с повышением уровня липопротеинов высокой плотности. Минеральная вода «Теберда» благоприятно воздействовала и на водно-электролитный обмен, что выражалось в достоверной нормализации концентраций ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^+$ ,  $\text{K}^+$  в сыворотке крови 90,3% больных, получавших бальнеологическую терапию. Положительное действие минеральной воды «Теберда» на организм пациентов связывают в том числе и с наличием в ней достаточно высоких концентраций кремния. Благоприятный химический состав минеральной воды Тебердинского месторождения расширяет возможности ее применения при терапии болезней сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем, гинекологических заболеваниях, нарушениях обмена веществ и болезнях дыхательной системы нетуберкулезного характера (Абайханов, 2010; Кайсинова и др., 2012; Васин и др., 2015).

### **МИНЕРАЛЬНЫЕ ВОДЫ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ**

**Хадыженское месторождение.** Бальнеотерапевтический предгорный курорт Хадыженск находится в предгорьях Северо-Западного Кавказа в долине горных рек Пшиша и Хадажки. Получил известность благодаря источникам гидрокарбонатно-хлоридной натриевой, слабощелочной, йодной, борной, средне- и маломинерализованной минеральной воды, содержащей кремниевые кислоты в концентрации 51 мг/л, которая показана при хронических заболеваниях ЖКТ, печени и желчевы-

водящих путей, поджелудочной железы, почек и мочевыводящих путей, болезнях костно-мышечной, нервной, эндокринной систем, нарушениях обмена веществ, гинекологических заболеваниях. Хадыженская минеральная вода в виде ультразвуковых ингаляций высокодисперсными омагниченными аэрозолями оказалась эффективной в схемах коррекции реологических и свертывающих свойств крови у лиц 52–65 лет и старше, страдающих кровоточивостью десен (Курорты Краснодарского края; Камаева, 2009; Авагимова и др., 2011).

**Термальный источник в станице Ярославской,** Мостовский район Краснодарского края. Лечебная минеральная вода с температурой 80 °С содержит метасиликаты в количестве 120,1 мг/л. Благодаря биогенному действию высоких концентраций кремния показана для наружного применения при бальнеологическом лечении многих патологических состояний сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной, нервной систем, нарушениях обмена веществ (Ткаченко и др., 2021).

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Кремнийсодержащие минеральные воды региона КМВ Ставропольского края, Карачаево-Черкесской Республики и Краснодарского края обладают широким спектром положительного терапевтического действия на организм человека и могут с успехом применяться для лечения и профилактики многих заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и желчного пузыря, патологий сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем, нарушений обмена веществ, болезней почек и мочевыводящих путей, гинекологических заболеваний и болезней дыхательной системы нетуберкулезного характера. В ряде работ подчеркивается непосредственная роль кремния в многоплановом положительном оздоравливающем эффекте минеральных вод, в состав которых входит  $\text{H}_2\text{SiO}_3$  (Хорошко и др., 2011; Васин и др., 2015; Ткаченко и др., 2021). Анализ результатов применения кремнийсодержащих минеральных вод в бальнеологической практике будет продолжен в третьей части обзора.

### **ЛИТЕРАТУРА**

- Абайханов У.И. Особенности формирования углекислых минеральных вод Центрального Кавказа и Предкавказья. Вестник Южного научного центра РАН. 2010; 6(1): 41–51.
- Авагимова О. В., Крутова В. А., Чулкова А. М., Асланян И. Э., Быков А. Т., Гордон К. В., Матвеев А. М. Научное обоснование возможностей применения климато-бальнеологических ресурсов внутренних курортов Краснодарского края при комплексном лечении патологии женской репродуктивной системы. Вестник новых медицинских технологий. 2011; 18(2): 26–29.
- Барановский Ю.А., Кондрашина Э.А., Назаренко Л.Ю., Марченко Н.В., Пальгова Л.К., Протопопова О.Б., Райхельсон К.Л., Семенов Н.В., Харитонов А.Г., Щукина О.Б. Гл. 17. Внутреннее применение минеральных вод. В кн. Диетология. Сер. «Спутник врача». Изд-е 5-е. Под ред. А. Ю. Барановского. СПб.: Питер, 2017; 426–441.



- Васин В.А., Данилов С.Р., Есеев Ю.И. Курортные ресурсы Карачаево-Черкессии «Золотая россыпь» Северного Кавказа. Курортная Медицина. 2015; (3): 13–18.
- ГастроСкан. Функциональная гастроэнтерология. «Новотерская целебная». <https://www.gastroscan.ru/handbook/332/5825>
- ГастроСкан. Функциональная гастроэнтерология. «Сульфатный нарзан». <https://www.gastroscan.ru/handbook/332/5920>.
- ГастроСкан. Функциональная гастроэнтерология. Нагутская-26. <https://www.gastroscan.ru/handbook/332/5842>.
- ГастроСкан. Функциональная гастроэнтерология. Славяновская. <https://www.gastroscan.ru/handbook/332/5845>.
- ГастроСкан. Функциональная гастроэнтерология. Смирновская. <https://www.gastroscan.ru/handbook/332/5844>.
- ГастрСкан. Функциональная гастроэнтерология. Нагутская-4. <https://www.gastroscan.ru/handbook/332/5848>.
- ГОСТ Р 54316-2020. Воды минеральные природные питьевые. Общие технические условия. М: Стандартинформ, 2020.
- Ефименко Н.В. Механизмы действия питьевых минеральных вод и их роль в курортной гастроэнтерологии. Курортная медицина. 2015; (3): 2–6.
- Ефименко Н.В., Абрамцова А.В., Узденов М.Б., Репс В.Ф., Саградян Г.В., Симонова Т.М. Влияние нативной и модифицированной селеном лечебной минеральной воды славяновская на углеводный обмен в эксперименте. Вестник новых медицинских технологий. 2021; 15(1): 93–98.
- Ефименко Н.В., Кулаковская Т.В. Анализ однократного влияния питьевых минеральных вод Ессентукского и Кисловодского курортов на показатели секреции холецистокинина и состояние моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря у больных хроническим холециститом. Курортная медицина. 2015; (3): 36–41.
- Зольникова Ю.Ф. Историко-географические аспекты исследования гидроминеральных ресурсов северного Кавказа в первой половине XIX века. Наука. Инновации. Технологии. 2021; (3): 43–54. DOI: 10.37493/2308-4758.2021.3.3.
- Зрячкин Н.И., Чеботарева Г.И., Бучкова Т.Н. Хронический гастрит и гастродуоденит у детей дошкольного и школьного возраста (2-я часть). Вопросы детской диетологии. 2015; 13(5): 55–61.
- Кайсинова А. С., Ефименко Н.В., Гордиенко Д.Н., Болатчиева Л.Х., Гусова Б.А. Влияние реабилитационных мероприятий на адаптационные возможности организма при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки у военнослужащих. Медицина экстремальных ситуаций. 2019; 21(2): 233–242.
- Кайсинова А.С., Болатчиев А.Х., Гербекова Д.Ю., Байчорова Л.Х., Бидова М.П., Савицкая Е.Ю., Назаренко Е.Г. Природные лечебные факторы курорта Теберда в восстановительном лечении больных с сочетанной патологией сердечно-сосудистой системы и органов дыхания. Медицинский вестник Юга России. 2012; (4): 43–45.
- Кайсинова А.С., Махинько А.Н., Майрансаева С.Р., Серебряный Р.М., Сквиря Л.С., Гусова Б.А. Эффективность комплексного восстановительного лечения больных хроническим панкреатитом в стационарных условиях. Курортная медицина. 2022; (1): 42–47. DOI: [https://doi.org/10.51871/2304-0343\\_2022\\_1\\_42](https://doi.org/10.51871/2304-0343_2022_1_42).
- Камаева И.Ю. Роль природных курортных факторов Кубанского Причерноморья и Приазовья в оптимизации реологических и свертывающих свойств крови у пациентов с кровоточивостью дёсен. Вестник новых медицинских технологий. 2009; XVI (2): 96–98.
- Костюкевич О.И. Атрофический гастрит: что мы понимаем под этим состоянием. Современные подходы к диагностике и лечению. Русский медицинский журнал. 2010; 28: 1717.
- Кудрявцев А.А., Кудрявцев Е.А. Роль регионального культурного наследия в социокультурном развитии и проектировании городов и туристических объектов Ставропольского края (на материалах Кавказских Минеральных Вод). Гуманитарные и юридические исследования. 2018; 1: 68–74.
- Кулаковская Т.В., Журначев В.Ф. Лечебные факторы кисловодского курорта и системная магнитотерапия в восстановительном лечении больных хроническим бескаменным холециститом в сочетании с абдоминальным ожирением. Современные вопросы биомедицины. 2018; 4(1): 100–108.
- Курорты Краснодарского края (Анапа, Горячий ключ, Ейск, Хадзыженск). <https://kurort.minzdrav.gov.ru/articles/54>
- Лядов К.В., Преображенский В.Н. Гл. 13. Реабилитация больных с заболеваниями пищеварительного тракта. В кн. Руководство по гастроэнтерологии. Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010; 805–859.
- Мозокина С.Л. Санаторно-курортная сфера РФ: современное состояние и перспективы развития. Теория и практика сервиса: экономика, социальная сфера, технологии. 2014; 4(22): 141–146.
- Неудахин Е.В., Талицкая О.Е. Принципы дифференцированной терапии клинических синдромов при вегетативных расстройствах у детей. В кн. Кислотозависимые состояния у детей. Под ред. В.А. Таболина. М.: 1999; 47–52.
- Оборин М.С. Особенности развития и функционирования рынка санаторно-курортного комплекса Северо-Кавказского федерального округа. Национальные интересы: приоритеты и безопасность. 2015; 16(301): 21–29.
- Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Современные подходы к лечению функциональных запоров у детей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009; 19(1): 59–65.
- Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Часть II. Хронические гастриты и гастродуодениты. В кн. Кислотозависимые заболевания у детей (клиническая картина, диагностика, лечение), 2-е изд., испр. и доп. СПб: Изд. дом «СПбМАПО», 2005.
- Ткаченко А.В., Слинкова Т.А., Шипкова Л.Н., Харлашкина П.С. Кремниевые термальные воды и их влияние на здоровье человека. Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2021; 23(2): 96–102.
- Хавкин А.И., Жихарева Н.С., Дроздовская Н.В. Медикаментозная терапия язвенной болезни у детей. Лечащий врач. 2006; (1): 26–30.
- Хорошко Е.В., Третьяков А.А. Реабилитация больных мочекаменной болезнью на курортах Кавказских минеральных вод. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011; (S2): 95–98.
- Чалай Е.Н., Шатров А.М., Елизаров А.Н., Естенкова М.Г. Санаторно-курортное лечение больных с метаболическим синдромом с различными сроками лечебного цикла. Вестник Авиценны. 2015; 17(4): 84–89. DOI: 10.25005/2074-0581-2015-17-4-84-89.
- Шведунова Л.Н. Курортные факторы в системе реабилитации детей, живущих в условиях повышенного радиационного фона. Медицина экстремальных ситуаций. 2014; 2(48): 69–79.
- Шведунова Л.Н., Глухов А.Н. Реабилитация детей с экологотоягощенным анамнезом в санаторно-курортных учреждениях. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2014; (4): 36–41.

# THERAPEUTIC AND PREVENTIVE USE OF MINERAL WATERS CONTAINING SILICON IN THE RUSSIAN FEDERATION (REVIEW) PART 2. CAUCASIAN MINERAL WATERS, SOURCES OF MINERAL WATER IN KARACHAY-CHEKESKAYA REPUBLIC AND KRASNODAR KRAI

*Yu.A. Rakhmanin, N.A. Egorova, R.I. Mihajlova, I.N. Ryzhova, M.G. Kochetkova*

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

**ABSTRACT.** The first part of the review is devoted to the Essentuki group of mineral waters in the Stavropol Territory. The second part of the review continues the consideration of the use in the treatment and prevention of diseases of silicon-containing mineral waters of the Stavropol Territory, including those produced in the Caucasus Mineral Waters (KMV) region near the resort cities of Zheleznovodsk, Kislovodsk, Essentuki, Pyatigorsk and at the Teberda resort in Karachay-Cherkesskaya Republic (KChR). Attention is also paid to the healing effect of the mineral waters of the Krasnodar Territory, including thermal ones, which include the microelement silicon. The results of the practical application of the mineral waters "Smirnovskaya", "Slavyanovskaya", "Nagutskaya-4", "Nagutskaya-26", "Novotorskaya healing", "Narzan", "Sulfate Narzan" of the KMV, "Teberda" of the KChR and sources "Khadyzhensky" are presented. and the village of Yaroslavskaya of the Krasnodar Territory in clinical and sanatorium-resort conditions. From the data published in the scientific press, it follows that the listed mineral waters, when drunk and in combination with various balneological procedures, have a wide range of positive therapeutic effects on the human body. They can be successfully used for the treatment and prevention of many chronic diseases of the gastrointestinal tract (gastritis, gastroduodenitis, erosive and ulcerative lesions of the esophagus, stomach and duodenum, enterocolitis, irritable bowel syndrome), chronic pathologies of the liver, gallbladder and biliary tract, pancreas, cardiovascular, nervous and endocrine systems, metabolic disorders, diseases of the kidneys and urinary tract, gynecological diseases and diseases of the respiratory system of a non-tuberculous nature in adults and children. Many details of the beneficial effect of silicon-containing mineral waters on the human body are associated with the normalization of hormonal status indicators - cortisol, insulin, triiodothyronine, cholecystokin. A number of works emphasize the direct role of silicon in the healing effect of mineral waters, which include metasilicic acid. It is planned to continue the analysis of the results of the use of silicon-containing mineral waters in medical practice in the third part of the review.

**KEYWORDS:** silicon-containing mineral waters, application in the treatment and prevention of human diseases.

## REFERENCES

- Abajhanov U.I. Osobennosti formirovaniya uglekislykh mineral'nykh vod Central'nogo Kavkaza i Predkavkaz'ja. Vestnik Juzhnogo nauchnogo centra RAN. 2010; 6(1): 41–51.
- Avagimova O. V., Krutova V. A., Chulkova A. M., Aslanjan I. Je., Bykov A. T., Gordon K. V., Matveev A. M. Nauchnoe obosnovanie vozmozhnostej primeneniya klimato-bal'neologicheskikh resursov vnutrennih kurortov Krasnodarskogo kraja pri kompleksnom lechenii patologii zhenskoy reproduktivnoj sistemy. Vestnik novykh medicinskih tehnologij. 2011; 18(2): 26–29.
- Baranovskij Ju.A., Kondrashina Je.A., Nazarenko L.Ju., Marchenko N.V., Pal'gova L.K., Protopopova O.B., Rajhel'-son K.L., Semenov N.V., Haritonov A.G., Shhukina O.B. Gl. 17. Vnutrennee primeneniye mineral'nykh vod. V kn. Dietolo-gija. Ser. «Sputnik vracha». Izd-e 5-e. Pod red. A. Ju. Baranovskogo. SPb.: Piter, 2017; 426–441.
- Vasin V.A., Danilov S.R., Eseneev Ju.I. Kurortnye resursy Karachaevo-Cherkessii «Zolotaja rossyp» Severnogo Kavkaza. Kurortnaja Medicina. 2015; (3): 13–18.
- GastroScan. Funkcional'naja gastrojenterologija. «Novotorskaja celebnaia». <https://www.gastroscan.ru/handbook/332/5825>
- GastroScan. Funkcional'naja gastrojenterologija. «Sul'fatnyj narzan». <https://www.gastroscan.ru/handbook/332/5920>.
- GastroScan. Funkcional'naja gastrojenterologija. Nagutskaja-26. <https://www.gastroscan.ru/handbook/332/5842>.
- GastroScan. Funkcional'naja gastrojenterologija. Slavyanovskaja. <https://www.gastroscan.ru/handbook/332/5845>.
- GastroScan. Funkcional'naja gastrojenterologija. Smirnovskaja. <https://www.gastroscan.ru/handbook/332/5844>.
- GastrScan. Funkcional'naja gastrojenterologija. Nagutskaja-4. <https://www.gastroscan.ru/handbook/332/5848>.
- GOST R 54316-2020. Vody mineral'nye prirodnye pit'evye. Obshhie tehnicheckie uslovija. M: Standartinform, 2020.

- Efimenko N.V. Mehanizmy dejstva pit'evykh mineral'nykh vod i ih rol' v kurortnoj gastrojenterologii. *Ku-rortnaja medicina*. 2015; (3): 2–6.
- Efimenko N.V., Abramcova A.V., Uzdenov M.B., Reps V.F., Sagradjan G.V., Simonova T.M. Vlijanie nativnoj i modifitsirovannoj selenom lechebnoj mineral'noj vody slavyanovskaja na uglevodnyj obmen v jeksperimente. *Vestnik no-vykh medicinskih tehnologii*. 2021; 15(1): 93–98.
- Efimenko N.V., Kulakovskaja T.V. Analiz odnokratnogo vlijanija pit'evykh mineral'nykh vod Essentukskogo i Kis-lovodskogo kurortov na pokazateli sekrecii holecistokinina i sostojanie motorno-jevakuatornoj funkcii zhelchnogo puzyrja u bol'nykh hronicheskimi holecistitom. *Kurortnaja medicina*. 2015; (3): 36–41.
- Zol'nikova Ju.F. Istoriko-geograficheskie aspekty issledovanija gidromineral'nykh resursov severnogo Kavkaza v pervoj polovine XIX veka. *Nauka. Innovacii. Tehnologii*. 2021; (3): 43–54. DOI: 10.37493/2308-4758.2021.3.3.
- Zrjachkin N.I., Chebotareva G.I., Buchkova T.N. Hronicheskij gastrit i gastroduodenit u detej doskol'nogo i skol'nogo vozrasta (2-ja chast'). *Voprosy detskoj dietologii*. 2015; 13(5): 55–61.
- Kajsinova A. S., Efimenko N.V., Gordienko D.N., Bolatchieva L.H., Gusova B.A. Vlijanie reabilitacionnykh mero-prijatij na adaptacionnye vozmozhnosti organizma pri jerozivno-jazvennykh porazhenijah zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki u voennoslužashhih. *Medicina jekstremal'nykh situacij*. 2019; 21(2): 233–242.
- Kajsinova A.S., Bolatchiev A.H., Gerbekova D.Ju., Bajchorova L.H., Bidova M.P., Savickaja E.Ju., Nazarenko E.G. Prirodnye lechebnye faktory kurorta Teberda v vosstanovitel'nom lechenii bol'nykh s sochetannoju patologiej ser-dechno-sosudistoj sistemy i organov dyhanija. *Medicinskij vestnik Juga Rossii*. 2012; (4): 43–45.
- Kajsinova A.S., Mahin'ko A.N., Majransaeva S.R., Serebrjanyj R.M., Skvirja L.S., Gusova B.A. Jefferektivnost' kompleksnogo vosstanovitel'nogo lechenija bol'nykh hronicheskimi pankreatitom v stacionarnykh uslovijah. *Kurortnaja medicina*. 2022; (1): 42–47. DOI: [https://doi.org/10.51871/2304-0343\\_2022\\_1\\_42](https://doi.org/10.51871/2304-0343_2022_1_42).
- Kamaeva I.Ju. Rol' prirodnykh kurortnykh faktorov Kubanskogo Prichernomor'ja i Priazov'ja v optimizacii reo-logicheskikh i svertyvajushhih svojstv krovi u pacientov s krvotochivost'ju djosen. *Vestnik novykh medicinskih tehnologij*. 2009; XVI (2): 96–98.
- Kostjuevich O.I. Atroficheskij gastrit: chto my ponimaem pod jetim sostojaniem. *Sovremennye podhody k diagno-stike i lecheniju*. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2010; 28: 1717.
- Kudrjavcev A.A., Kudrjavcev E.A. Rol' regional'nogo kul'turnogo nasledija v sociokul'turnom razvitii i proek-tirovanii gorodov i turisticheskikh ob'ektov Stavropol'skogo kraja (na materialah Kavkazskikh Mineral'nykh Vod). *Gumanitarnye i juridicheskie issledovanija*. 2018; 1: 68–74.
- Kulakovskaja T.V., Zurnachev V.F. Lechebnye faktory kislovodskogo kurorta i sistemnaja magnitoterapija v vosstanovitel'nom lechenii bol'nykh hronicheskimi beskamennymi holecistitom v sochetanii s abdominal'nyim ozhireniem. *So-vremennye voprosy biomeditsiny*. 2018; 4(1): 100–108.
- Kurorty Krasnodarskogo kraja (Anapa, Gorjachij ključ, Ejisk, Hadyzhensk). <https://kurort.minzdrav.gov.ru/articles/54>
- Ljadov K.V., Preobrazhenskij V.N. Gl. 13. Reabilitacija bol'nykh s zabolevanijami pishhevaritel'nogo trakta. V kn. *Rukovodstvo po gastrojenterologii*. Pod red. F.I. Komarova, S.I. Rapoport. M.: OOO «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2010; 805–859.
- Mozokina S.L. Sanatarno-kurortnaja sfera RF: sovremennoe sostojanie i perspektivy razvitija. *Teorija i praktika servisa: jekonomika, social'naja sfera, tehnologii*. 2014; 4(22): 141–146.
- Neudahin E.V., Talickaja O.E. Principy differencirovannoj terapii klinicheskikh sindromov pri vegetativnykh rasstrojstvah u detej. V kn. *Kislotozavisimye sostojanija u detej*. Pod red. V.A. Tabolina. M.: 1999; 47–52.
- Oborin M.S. Osobennosti razvitija i funkcionirovanija rynka sanatarno-kurortnogo kompleksa Severo-Kavkazskogo federal'nogo okruga. *Nacional'nye interesy: priority i bezopasnost'*. 2015; 16(301): 21–29.
- Privorotskij V.F., Luppova N.E. Sovremennye podhody k lecheniju funkcional'nykh zaporov u detej. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2009; 19(1): 59–65.
- Privorotskij V.F., Luppova N.E. Chast' II. Hronicheskie gastrity i gastroduodenity. V kn. *Kislotozavisimye zabolevanija u detej (klinicheskaja kartina, diagnostika, lechenie)*, 2-e izd., ispr. i dop. SPb: Izd. dom «SPbMAPO», 2005.
- Tkachenko A.V., Slin'kova T.A., Shipkova L.N., Harlashkina P.S. Kremniyevye termal'nye vody i ih vlijanie na zdorov'e cheloveka. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal «Pul's»*. 2021; 23(2): 96–102.
- Havkin A.I., Zhihareva N.S., Drozdovskaja N.V. Medikamentoznaja terapija jazvennoj bolezni u detej. *Lechashhij vrach*. 2006; (1): 26–30.
- Horoshko E.V., Tret'jakov A.A. Reabilitacija bol'nykh mochekamennoj bolezni na kurortah Kavkazskikh mineral'nykh vod. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2011; (S2): 95–98.
- Chalaja E.N., Shatrov A.M., Elizarov A.N., Estenkova M.G. Sanatarno-kurortnoe lechenie bol'nykh s metabolicheskim sindromom s razlichnymi srokami lechebnogo cikla. *Vestnik Avicenny*. 2015; 17(4): 84–89. DOI: 10.25005/2074-0581-2015-17-4-84-89.
- Shvedunova L.N. Kurortnye faktory v sisteme reabilitacii detej, zhivushhih v uslovijah povyshennogo radiaci-onnogo fona. *Medicina jekstremal'nykh situacij*. 2014; 2(48): 69–79.
- Shvedunova L.N., Gluhov A.N. Reabilitacija detej s jekologootjagoshennym anamnezom v sanatarno-kurortnykh uchrezhdenijah. *Fizioterapija, bal'neologija i reabilitacija*. 2014; (4): 36–41.

## ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**В.В. Грабеклис<sup>1</sup>, О.В. Делюкина<sup>2</sup>, С.А. Савко<sup>3\*</sup>**<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,  
Российская Федерация, 119992, Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 12<sup>2</sup> ООО «ОЛМЕД ПЛЮС»,

Российская Федерация, 129343, Москва, Берингов проезд, д. 3

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет),  
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

**РЕЗЮМЕ.** Кишечная микробиота является важным функциональным компонентом желудочно-кишечного тракта. Микробиота представляет собой совокупность бактерий, грибов, вирусов и архей, которые принимают активное участие в процессе пищеварения, синтезе витаминов и аминокислот и в защите организма от патогенных микроорганизмов. Воздействие макро- и микроэлементов на состав и функции кишечной микробиоты является важным направлением исследований в области микробиологии и иммунологии. Показано, что отдельные микроэлементы могут нарушать количественный и качественный состав кишечных комменсалов, модулируя развитие дисбиотических и диспептических расстройств, а также иммунологических и метаболических изменений в других системах организма. Исследования в данной области могут помочь понять механизмы взаимодействия микроэлементов и кишечной микробиоты, а также разработать новые методы профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушением состава и функций кишечной микробиоты.

Цель работы – проанализировать литературные данные о взаимодействии эссенциальных элементов (Zn, Se, Ca, Mg, Fe) и бактериальной составляющей кишечной микробиоты. Поиск материалов осуществлялся на русском и английском языке в следующих реферативных научных базах данных: PubMed, Scopus, Google Scholar, eLIBRARY. Проведен обзор исследований, рассматривающих влияние эссенциальных элементов на популяционный состав облигатных кишечных комменсалов и роль микробного состава кишечника в регуляции усвоения этих металлов. Показано, что микроэлементы и макроэлементы можно рассматривать в качестве пребиотиков для модуляции микробиоты кишечника, которая, в свою очередь, может также являться полезным инструментом для поддержания оптимального элементного гомеостаза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** кишечная микробиота, микроэлементы, эссенциальные элементы, дисбактериоз, диета.

## ВВЕДЕНИЕ

Кишечная микробиота представляет собой совокупность бактерий, грибов, вирусов и архей, населяющих кишечник человека. Основным объектом исследований кишечного микробиома, или микробиоты является непосредственно его бактериальная составляющая. Далее данные термины будем условно считать синонимичными, поскольку именно в фокусе бактериома в первую очередь изучается воздействие макро- и микроэлементов на микробный состав кишечника.

Интерес научного сообщества к кишечной микробиоте в последние годы возрос вследствие появившихся данных, свидетельствующих, что её состояние опосредует не только дисбиотические нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Gîlcă-Blanariu et al., 2018), но и развитие многих патологических состояний в других системах организма. Например, при отклонении состава микробиоты от нормы наблюдается проявление аллергических реакций (Melli et al., 2016), прогрессирование диабета 2-го типа (Blandio et al., 2016),

---

\* Адрес для переписки:

**Савко Сергей Алексеевич**

E-mail: bodybagontheriver@mail.ru

ожирение (Gerard, 2015), отдельные кластеры микробного состава кишечника также ассоциированы с женским бесплодием (Yao et al., 2022) и даже с психическими расстройствами (Winther et al., 2015; Morais et al., 2021).

Также известно, что нормальная микробиота защищает хозяина от проникновения патогенных организмов (Bäumler, 2016). Вместе с тем воздействие отдельных металлов может нарушать функции абсорбции и детоксикации других элементов посредством изменения микробиотического состава, необходимого для нейтрализации токсикантов (Bist et al., 2022).

Важно отметить, что влияние микробиоты на организм хозяина не одностороннее. Развитие микрофлоры кишечника происходит под действием различных факторов: рациона питания, применения лекарственных средств, особенностей рождения, генотипа и др. (Jandhyala, 2015). В обзоре рассмотрено воздействие микроэлементов на состав микробиоты кишечника, и обратное влияние кишечной флоры на обмен макро- и микроэлементов в ЖКТ. Проанализированы статьи с исследованиями, проводимыми *in vitro* и *in vivo* на людях и животных.

**Ц е л ь р а б о т ы** – проанализировать современные литературные данные о взаимодействии ключевых эссенциальных элементов (Zn, Se, Ca, Mg, Fe) и бактериальной составляющей кишечной микробиоты.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск материалов осуществлялся на русском и английском языке в следующих реферативных научных базах данных: PubMed, Scopus, Google Scholar, eLIBRARY. Проведен обзор исследований, рассматривающих влияние эссенциальных элементов на популяционный состав облигатных кишечных комменсалов и роль микробного разнообразия в регуляции усвоения этих элементов. **Критерии включения:** соответствие дизайну научных исследований (экспериментальные или клинические), проведенных на людях или животных *in vivo* или *in vitro*, а также нарративные, систематические обзоры и метаанализы. **Критерии исключения:** отсутствие индексации в профильных реферативных базах данных, несоответствие теме исследования. Во всех найденных исследованиях изучена библиография с целью выявления дополнительных, не обнаруженных ранее публикаций. Дата последнего поискового запроса – июль 2023 г.

## ВЛИЯНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ НА МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА

В зависимости от физиологической роли нутриентов в организме человека возможны различные механизмы влияния химических элементов на кишечный микробиом. Так, элементы токсической группы обладают цитотоксическими свойствами в отношении кишечной флоры, что и приводит к описанным состояниям дисбактериоза (Giambò et al., 2021). Влияние эссенциальных макро- и микроэлементов на кишечную микробиоту в первую очередь обусловлено включением их соединений в метаболизм бактерий. Микроорганизмы могут вступать в конкурентные отношения за ограниченный запас питательных веществ, что отчасти обуславливает популяционное разнообразие микрофлоры при избытке или недостатке нутриентов (González et al., 2017). К таким питательным веществам, модулирующим состав микробиоты, относят флавоноиды, фенольные кислоты, стильбены и лигнаны, витамины и микроэлементы (Yang et al., 2020).

**Селен.** Селен является важным микронутриентом, стимулирующим работу иммунной и эндокринной системы организма. Особенно выделяются противоопухолевые и антиоксидантные свойства селена (Скальный, 2004). Дефицит селена может приводить к качественным изменениям кишечной микробиоты, при которой организм в большей степени становится восприимчив к раку, дисфункциям щитовидной железы, воспалительным заболеваниям кишечника и сердечно-сосудистым заболеваниям (Ferreira et al., 2021).

Так, согласно литературным данным, поступление селена в организме мышей существенно влияет на разнообразие кишечной микробиоты и состав ее таксономических единиц. Среди частных случаев выделяется обратная зависимость численности рода *Parabacteroides* типа *Bacteriodota* от содержания селена в диете. Это может быть связано с токсичностью селена для данной популяции микроорганизмов. Однако некоторые микроорганизмы показывают увеличение численности, что может быть результатом освобождения экологической ниши от *Parabacteroides*. Таким образом, наблюдается общая тенденция к увеличению видового разнообразия кишечной микробиоты. Описанный эффект отмечается при терапевтических дозах селена 0,4 ppm для мышей, что эквивалентно 200 мкг для человека (Kasaikina et al., 2011). В исследованиях *in vivo* показано, что

у мышей, прошедших стерилизацию кишечника антибиотиками, а после этого получавших Se-содержащие пептиды, обнаружено более высокое содержание *Akkermansia*, *Bacillota* и *Bacteroidetes* и более низкое – *Proteobacteria* (Zhang et al., 2022). В другом эксперименте у подопытных мышей, подвергнутых диете с дефицитом селена (Se-D), происходило увеличение уровня бактерий *Dorea sp.*, характерных для пациентов с синдром раздраженного кишечника, множественного склероза и неалкогольной жировой дистрофии печени. При избыточном потреблении селена (0,4 мг/кг) наблюдался рост популяции *Turicibacter* и *Akkermansia*. *Turicibacter* обеспечивает высокую противовоспалительную активность устойчивости к колиту. *Akkermansia* способствуют усилению кишечного барьера и иммунного ответа, регуляции обмена веществ хозяина. При диете с избытком селена также снижается численность *Mucispirillum*, характерных для пациентов с гельминтозами (Zhai et al., 2018). Механизмы воздействия селена на комменсальные бактерии связывают также с сигнальными путями NF-κB (ядерный фактор *kappa*-B) и PPARγ (гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом), регуляция которых ассоциирована с бактериями *Streptococcus salivarius* и *Clostridia* (Nettleford et al., 2018).

Нарушение целостности кишечной микробиоты может приводить к воспалительным процессам и раку толстой кишки. Внесение селена в рацион человека может способствовать профилактике этих заболеваний (Kasaikina et al., 2011).

**Железо.** Как элемент железо играет важную роль в транспорте электронов и клеточном дыхании, пролиферации и дифференцировке клеток, а также в регуляции экспрессии генов. Помимо этого, железо входит в состав множества важных ферментативных систем организма (каталазы, пероксидазы и цитохромов). При дефиците железа наблюдается развитие анемии, общее ослабление организма. Недостаток элемента может быть вызван плохим усвоением или его недостаточным поступлением. Возможно и отравление железом при его избыточном поступлении извне. Последствия такого состояния более тяжелые (физическая слабость, снижение иммунитета, повреждение печени и слизистой кишечника) (Скальный, 2000).

Железо как микронутриент играет огромную роль в размножении почти всех бактерий. При проведении опыта Geoffrey R. Tompkins

(2000) по поддержанию мышей на диете с разным поступлением железа выявлены некоторые закономерности: при дефицитном поступлении (менее 2 мг/кг) железа наблюдается увеличение численности всех категорий кишечных бактерий, что особенно заметно на примере лактобактерий (Tompkins, 2000). В другом исследовании дефицит железа на лактобактериях сказывался нейтрально, что, по мнению авторов исследования, объясняется низкой потребностью лактобактерий в железе. Рост полезной микрофлоры способствует защите просвета кишечника от заселения патогенной микрофлорой (Yilmaz, Li, 2018).

Чрезмерное поступление железа способствует сокращению полезной микробиоты (*Lactobacillus*) и росту численности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов: *Salmonella*, *Shigella* и *Escherichia coli* (Yilmaz & Li, 2018). Так, у младенцев, получавших обогащенные железом продукты, наблюдается сокращение численности *Bifidobacterium* и увеличение обилия *Bacteroides* и *E. coli* по сравнению с контрольной группой (Mevissen-Verhage et al., 1985; Jaeggi et al., 2015). Также при повышенном поступлении железа (1,59 г хлорида железа/кг сухой массы) наблюдается общее снижение содержания анаэробных бактерий. По всей видимости, это связано с изменением окислительно-восстановительных свойств кишечника (Tompkins, 2000).

Как было отмечено ранее, железо в качестве нутриента способствует развитию патогенных бактерий, выделяющих токсины и желчные соли, которые способны вызвать воспалительные реакции в кишечнике и развитие новообразований (Phipps et al., 2020; Ng, 2016). Это можно наблюдать на примере увеличения содержания кальпротектина в кале младенцев, потреблявших порошок с содержанием железа (Jaeggi et al., 2015). Более того, патогенные бактерии имеют Fe-связывающие сидерофоры, поэтому уменьшают поступление микроэлемента в организм хозяина.

Однако в другом исследовании при использовании железа в виде хелатов пептид-железо Ejiao (EPI) на мышах с анемией наблюдалось улучшение их состояния и увеличение микробного разнообразия, облегчавшее течение дисбактериоза (Cheng et al., 2021). Отметим также, что различные способы введения железа приводят к различным эффектам: пероральное введение железа приводит к уменьшению разнообразия симбиотической микрофлоры, а внутривенное вве-

дение такого эффекта не вызывает (Ng, 2016; Lee et al., 2017).

**Цинк.** Цинк является одним из важнейших микроэлементов, участвующих в метаболизме человека, при недостатке которого наблюдается нарушение иммунных и репаративных функций. Избыток цинка наблюдается при его интенсивном поступлении извне (мази и продукты питания) (Скальный, 2004).

Цинк играет огромную роль в поддержании барьерной функции кишечника при воздействии различных негативных факторов, влияющих на организм: воспалительных процессах, употреблении алкоголя и хронических заболеваниях (Islam et al., 2023). Также оксид цинка (ZnO), обладающий антибактериальными свойствами, препятствует развитию инфекционных кишечных болезней и проникновению патогенной микрофлоры через ЖКТ. Подобный эффект от приема цинка также обусловлен общим иммуностимулирующим эффектом от приема препарата цинка (Chasapis et al., 2012).

При проведении двойного слепого исследования выявлено, что применение цинка у детей, страдающих инфекционными заболеваниями, способствует набору участниками веса и уменьшению длительности протекания диареи и ее тяжести. Также сокращается численность кишечной палочки при одновременном увеличении численности полезной микробиоты в виде лактобактерий и стрептококков (Sazawal, 1995; Roy, 1997).

Цинк имеет большое влияние на состояние кишечной микрофлоры организма, значительным является как недостаток элемента, также и его избыток. Так, у кур, страдающих хроническим дефицитом цинка, наблюдается уменьшение количества *Bacillota*, которые принимают участие в синтезе короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), улучшающих абсорбцию цинка. Уменьшение продукции КЦЖК способствует развитию протеобактерий, которые составляют конкуренцию организму в усвоении цинка. Следовательно, изменение состава микробиома при дефиците цинка приводят к еще большему недостатку этого элемента для организма хозяина (Reed et al., 2015).

У цыплят бройлеров при дефиците цинка (2,5 мкг/г) наблюдалось увеличение представителей *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae* и неклассифицированные *Ruminococcaceae*, а также более низкое относительное количество неклассифицированных *Clostridiales* и неклассифицирован-

ных *Peptostreptococcaceae* по сравнению с группами с высоким потреблением цинка (42 мкг/г) (Reed et al., 2015). Наблюдается снижение общего биологического разнообразия микробиоты у цыплят, подверженных диете без цинка при широком распространении типа *Proteobacteria*, а также *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus*.

В других исследованиях по изучению влияния диет с различным содержанием цинка на организм мышей выделены некоторые особенности. Нормальное содержание цинка в диете (30 ppm) позволяет увеличить резистентность к кишечным инфекциям и уменьшить их вирулентность, что способствует облегчению течения диареи, вызванной *E. coli*. Положительное воздействие применения цинка в умеренных количествах увеличивает устойчивость не только имеющейся микрофлоры, но и помогает восстановить утраченное в результате приема антибиотиков разнообразие кишечных микроорганизмов (Bolick, 2014). Однако избыточное поступление (1000 мкг/г) цинка в организм приводит к снижению иммунитета и увеличению чувствительности организма хозяина к *Clostridium difficile*. При диете с избыточным поступлением цинка при использовании антибиотиков происходит резкое сокращение видового разнообразия кишечной микробиоты в результате заражения организма *C. difficile*. Также на фоне общего снижения иммунитета развиваются другие микроорганизмы, такие как *Enterococcus* и *Clostridium spp.* (Zackular, 2016). В другом исследовании в рацион мышей ( $n=6$ ) были введены наночастицы металлов цинка. Введение производили ежедневно, после чего на 7-й и 14-й дни после введения анализировали микробный состав фекального материала. Исследование показало, что на первых этапах (7-й день) содержание нормальной микрофлоры уменьшилось (лакто- и бифидобактерии) и произошел рост численности условно-патогенной микрофлоры (стафилококков). На момент второго измерения результатов отмечалось постепенное восстановление нормальной микрофлоры кишечника. Также наблюдалось угнетение роста бактерий семейства *Staphylococcaceae* и представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli* и *Salmonella*) (Алешина, 2019).

Можно сделать вывод, что и недостаток, и избыток потребления цинка приводит к нарушению нормальной микробиоты кишечника.

**Кальций.** Кальций — основной элемент костной ткани, а также основной универсальный регулятор жизнедеятельности клеток. Более 99%

(1,2–1,4 кг) этого элемента хранится в костях и зубах, менее 1% содержится в сыворотке крови.

Продemonстрировано, что диеты с высоким содержанием кальция положительно влияют на состав микробиоты кишечника, способствуя росту лактобацилл (Gomes et al., 2015). В исследованиях на мышах доказано, что кальций обладает пребиотическими свойствами: увеличивает численность *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides* и *Prevotella* в просвете кишечника (Chaplin et al., 2016). Его пребиотические свойства обусловлены осаждением желчных и жирных кислот, что уменьшает цитотоксичность и ущерб для слизистой оболочки кишечника.

В другом исследовании куры-несушки содержались на трех диетах: 1) богатая кальцием; 2) богатая кальцием и пробиотиками; 3) богатая кальцием, пробиотиками и лактозой. Для всех трех случаев наблюдался рост числа молочно-кислых бактерий и колиформ (Dastar et al., 2015). Таким образом, можно признать благотворное влияние кальция на кишечный микробиом, хотя сравнительно небольшое количество исследований не позволяет сделать однозначные выводы.

**Магний.** Важный внутриклеточный элемент, который активно взаимодействует с кальцием, натрием и калием. Обеспечивает нормальную работу иммунной и нервной систем, а также тонус мышц. При недостатке элемента, являющимся частым явлением у взрослого населения, возможно развитие симптомов депрессии, судорог и заболеваний сердечно-сосудистой системы и воспалительного процесса в пищеварительном тракте (Скальный, 2004; Trapani et al., 2018). Избыток магния возникает в основном вследствие болезней и реже при повышенном потреблении. Профицит магния проявляется в виде усталости, сонливости и диареи (Скальный, 2004). Соединения магния также могут быть полезными в лечении диабетической нефропатии за счет модулирования связанного с кишечной микробиотой метаболизма п-крезилсульфата, что характерно для *Clostridium*, *Bifidobacterium* и *Fusobacterium* (Zhu et al., 2023).

В исследованиях на мышах, содержащихся в течение 2 недель на трех разных типах диет (дефицит магния (60 мг/кг), 2 – нормальное содержание (1000 мг/кг) и избыток (6000 мг/кг)) выявлены следующие особенности. Диета с дефицитом магния не влияет на биологическое разнообразие кишечной микробиоты, напротив, избыточное потребление элемента приводит к ее сокращению. Представители *Dorea*, *Lactobacillus*

и *Turibacter* увеличили численность в Mg-дефицитной группе, и напротив, *Desulfovibrio*, *Parabacteroides*, *Helicobacter*, *Butyrivimonas*, *Sutterella*, *Campylobacter*, *Mycoplasma* и *Victivallis* увеличили численность в кишечном тракте мышей с избытком магния (García-Legorreta et al., 2020). Другое исследование на мышах показывает, что при дефиците магния (50 мг/кг) в течение 6 недель наблюдается значительное изменение микробиома кишечника. Появляются бактерии, способствующие развитию симптомов диабета, воспалительных процессов ЖКТ и депрессии (Winther et al., 2012). Другая группа исследователей изучала влияние дефицита магния (70 мг/кг) и его нормального поступления (500 мг/кг) на микробиоту в модели мышей. Исследование показало, что при краткосрочном дефиците (4 дня) наблюдается снижения обилия бифидобактерий в дефицитной группе, на лактобактериях такой эффект менее заметен. Однако на 21-й день эксперимента количество представленных групп микроорганизмов в Mg-дефицитной группе оказалось выше, чем в контрольной (Pachikian et al., 2010). Вероятно, полученные результаты могут различаться из-за особенностей постановки экспериментов и вариативности анализируемой области.

### **ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА ВСАСЫВАНИЕ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ**

Микробиота кишечника является одним из факторов, влияющим на элементный статус хозяина. Это объясняется тем, что основной путь поступления элементов в организм – это кишечный тракт. Воздействие возможно через конкурентное поглощение элементов (взаимодействие бактерия-хозяин), выделение веществ, которые ингибируют или усиливают процессы всасывания организмом хозяина и подавление патогенной микрофлоры (взаимодействие бактерия-бактерия). Исследования воздействия микробиоты на элементный статус хозяина имеют меньший объем, чем таковые о влиянии элементов на микробиоту.

**Селен.** Отмечено влияние микробиоты кишечника на элементный статус селена в организме хозяина. В экспериментах с мышами выявлено, что микробиота желудочно-кишечного тракта влияет на статус селена хозяина, поскольку отдельные микробные популяции могут конкурировать с хозяином за селен. Данный эффект наблюдается при ограниченной доступности



селена у группы мышей с обычной микрофлорой кишечника по сравнению с безмикробной группой (Hrdina et al., 2009). Аналогичные результаты получены другой группой исследователей в похожем эксперименте. Выявлена усиленная потребность в селене у группы мышей, предварительно освобожденной от микрофлоры, но повторно заселенная донорской микробиотой. Этот факт свидетельствует о конкурентном взаимоотношении микробиота-хозяин. Высокая потребность бактерий в этом элементе объясняется синтезом микроорганизмами собственных селенепротеинов (Kasaikina, 2011). Однако некоторые виды микроорганизмов могут повышать биодоступность селена и защищать организм хозяина от токсичности селена (Ferreira et al., 2021).

**Железо.** При проведении исследований на безмикробной группе мышей можно наблюдать снижение экспрессии ферропортина в двенадцатиперстной кишке и меньшее содержание железа в энтероцитах, тогда как после колонизации этих мышей кишечными бактериями накопление железа в эпителиальных клетках повышалось (Collins et al., 2018). В частности, показано, что лактобактерии увеличивают эффективность всасывания железа в организме хозяина. Этот процесс объясняется выделением лактобактериями молочной кислоты, и следовательно повышением кислотности среды кишечника, что способствует интенсификации поглощения железа организмом. Другой возможный путь усиления процесса всасывания связан с выделениями бактериями *p*-гидроксифенилмолочной кислоты (ГФМК), которая способствует восстановлению  $Fe^{3+}$  до  $Fe^{2+}$ . Последняя форма железа более доступна для организма хозяина, что приводит к увеличению поглощения железа организмом на 40%. Развитие патогенной микрофлоры приводит к уменьшению всасывания железа из-за конкурентного отношения с организмом хозяина и развитию анемии (González et al., 2017).

Также стоит отметить влияние DAP (1,3-диаминопропан) и реутерина (3-гидрокси-пропионовый альдегид), продуцируемых *Lactobacillus reuteri*, которые подавляют экспрессию ключевых компонентов транспорта железа в энтероцитах (DMT1, DcytB и FPN) (Das et al., 2020).

**Цинк.** Состав микробиоты влияет на биодоступность цинка для организма хозяина. При сокращении численности *Bacillota* происходит уменьшение продукции КЦЖК, что способствует

развитию представителей протеобактерий. Эти организмы конкурентно поглощают цинк, что приводит к еще большему недостатку этого элемента для организма хозяина (Reed et al., 2015).

В просвете кишечника проживают патогенные и симбиотические организмы (*Campylobacter jejuni*, *E. coli*, *Salmonella enterica*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, и *Brucella abortus*), которые также конкурируют за имеющийся цинк. При проведении опытов на мышах с обедненной и нормальной микрофлорой кишечника наблюдается пониженное содержание цинка во второй группе. Это явление свидетельствует о влиянии микробиоты на биодоступность цинка для организма хозяина (Lindsay et al., 2012).

**Кальций.** Влияние кишечной микробиоты на содержание кальция можно условно оценивать через состояние костной системы. На сохранение минерального состава костей в период менопаузы положительно влияют *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Bacteroides*, что показано при исследовании плотности костей у мышей, прошедших процедуру овариэктамии – удаления половых органов. С другой стороны, введение в рацион мышей *Lactobacillus plantarum* увеличивает абсорбцию кальция организмом (Ohlsson et al., 2014). Компонент нормальной микробиоты *Lactobacillus helveticus* улучшает рост остеобластов, при этом активность остеокластов остается прежней, что приводит к увеличению плотности костей и содержанию в них кальция (Skibniewska et al., 2014; Parvaneh et al., 2014). В другом исследовании на трех разных группах мышей: 1) прошедших ложную овариэктомию (контрольная группа); 2) прошедших овариэктомию; 3) прошедших овариэктомию и потреблявших препараты с *Bifidobacterium longum* выявлены некоторые особенности.

Применение *Bifidobacterium* способствует меньшему снижению плотности кости и сывороточного остеокальцина, а также интенсификации процессов рассасывания костей по сравнению со 2-й группой. Однако уровень кальция в сыворотке крови не менялся под действием изучаемых факторов (Parvaneh et al., 2015). При изучении мышей, склонных к сахарному диабету 1-го типа выявлено, что *L. reuteri* предотвращает потерю костной массы, связанной с диабетом. На основе выше представленных исследований можно сделать вывод, что естественная микробиота (в особенности, лактобактерии) способствуют сохранению плотности костей и содержания в них кальция (Zhang et al., 2015).

Высвобождение кальция из продуктов питания и эффективность его всасывания во многом зависят от бактерий, рост которых усиливается пробиотиками. Применение беременными женщинами на третьем триместре пробиотиков с *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium lactis* помогает поддерживать нормальный уровень кальция в крови. При употреблении кальция без пробиотиков такой эффект не проявляется. Влияние пробиотиков на содержание кальция в сыворотке обусловлено появлением в кишечном просвете КЦЖК, которые способствуют высвобождению кальция из продуктов и его всасыванию кишечником (Asemi, Esmailzadeh, 2013).

**Магний.** Недавние исследования показали, что микробиом кишечника участвует в развитии индуцированной ИПП (ингибиторы протонной помпы) гипомagneмией у мышей. По всей видимости, природа подобных влияний заключается в ИПП-зависимом увеличении количества *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* в кишечнике, что негативно сказывается на абсорбции магния в толстой кишке (Gommers et al., 2022). Помимо этого, показано, что дисбактериоз, связанный со снижением популяций *Actinobacteria* and *Bifidobacteria spp.*, приводит к нарушению барьерной функции слизистой оболочки (Bruno et al., 2019)

Также имеются данные, что *Streptococcus sp.* и *Bifidobacterium* способствуют закислению толстой кишки и более благоприятному всасыванию  $Mg^{2+}$ . Авторы делают вывод, что и повышенная ферментация углеводов в тонком кишечнике, индуцируемая микробиотой, должна положительно влиять на всасывание  $Mg^{2+}$  (Chamniansawat et al., 2023). В последующем необходимо уточнить описанные данные.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщены основные механизмы воздействия ключевых эссенциальных элементов (Se, Fe, Zn, Ca, Mg) в отношении бактериальной части микробиоты кишечника. Потенциально можно рассматривать биологические добавки эссенциальных элементов в качестве средств для модуляции микробиоты кишечника. Тем не менее возможный терапевтический потенциал рассмотренных элементов предстоит уточнить и классифицировать в последующих исследованиях.

Проанализированная литература указывает и на благотворное влияние бактерий на биодоступность минералов. В связи с этим нормализация кишечной флоры может также являться полезным инструментом для поддержания оптимального элементного гомеостаза организма.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Алешина Е.С., Дроздова Е.А., Тарасова Е.И., Гавриш И.А. Исследование микробиоценоза кишечника крыс в ответ на введение в их рацион наночастиц меди и цинка. Микроэлементы в медицине. 2019; 20(1): 13–20. DOI:10.19112/2413-6174-2019-20-1-13-20 [Aleshina E.S., Drozdova E.A., Tarasova E.I., Gavrish I.A. Issledovanie mikrobiocenoza kischechnika krysv v otvet na vvedenie v ih racion nanochastic medi i cinka. Mikrojelementy v medicine. 2019; 20(1): 13–20. DOI:10.19112/2413-6174-2019-20-1-13-20 (In Russ.)].
- Скальный А.В. Микроэлементозы человека: гигиеническая диагностика и коррекция. Микроэлементы в медицине. 2000; 1(1): 2–8 [Skalny A.V. Mikrojelementozy cheloveka: gigenicheskaja diagnostika i korrekciya. Mikrojelementy v medicine. 2000; 1(1): 2–8 (In Russ.)].
- Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. 2004 [Skalny A.V. Himicheskie jelementy v fiziologii i jekologii cheloveka. 2004 (In Russ.)].
- Asemi Z., Esmailzadeh A. Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on serum levels of calcium, iron and liver enzymes in pregnant women. Int J Prev Med. 2013; 4(8): 949–955.
- Bäumler A.J., Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. Nature. 2016; 535(7610): 85–93. DOI:10.1038/nature18849.
- Bist P., Choudhary S. Impact of heavy metal toxicity on the gut microbiota and its relationship with metabolites and future probiotics strategy: a review. Biological Trace Element Research. 2022; 200(12): 5328–5350. DOI:10.1007/s12011-021-03092-4.
- Blandino G., Inturri R., Lazzara F., Di Rosa M., Malaguarnera L. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. Diabetes Metab. 2016; 42(5): 303–315. DOI:10.1016/j.diabet.2016.04.004.
- Bolick D.T., Kolling G.L., Moore J.H., 2nd, de Oliveira L.A., Tung K., Philipson C., Viladomiu M., Hontecillas R., Bassaganya-Riera J., Guerrant R. L. Zinc deficiency alters host response and pathogen virulence in a mouse model of enteroaggregative *Escherichia coli*-induced diarrhea. Gut Microbes. 2014; 5(5): 618–627. DOI:10.4161/19490976.2014.969642.
- Bruno G., Zaccari P., Rocco G., Scalese G., Panetta C., Porowska B., Pontone S., Severi C. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. World J Gastroenterol. 2019; 25(22): 2706–2719. DOI:10.3748/wjg.v25.i22.2706.
- Chamniansawat S., Suksridechacin N., Thongon N. Current opinion on the regulation of small intestinal magnesium absorption. World J Gastroenterol. 2023; 29(2): 332–342. DOI:10.3748/wjg.v29.i2.332.

- Chaplin A., Parra P., Laraichi S., Serra F., Palou A. Calcium supplementation modulates gut microbiota in a prebiotic manner in dietary obese mice. *Mol Nutr Food Res*. 2016; 60(2): 468–80. DOI:10.1002/mnfr.201500480.
- Chasapis C.T., Loutsidou A.C., Spiliopoulou C.A., Stefanidou M.E. Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol*. 2012; 86(4): 521–534. DOI:10.1007/s00204-011-0775-1.
- Cheng X.R., Guan L.J., Muskat M.N., Cao C.C., Guan B. Effects of Ejiao peptide-iron chelates on intestinal inflammation and gut microbiota in iron deficiency anemic mice. *Food Funct*. 2021; 12(21): 10887–10902. Published 2021 Nov 1. DOI:10.1039/d1fo01802g.
- Collins J.F., Flores S.R.L., Wang X., Anderson G.J. Mechanisms and Regulation of Intestinal Iron Transport. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 2018;1451–1483. DOI:10.1016/b978-0-12-809954-4.00060-8.
- Das N.K., Schwartz A.J., Barthel G., Inohara N., Liu Q., Sankar A., Hill D.R., Ma X., Lamberg O., Schnizlein M.K., Arqués J.L., Spence J.R., Nunez G., Patterson A.D., Sun D., Young V.B., Shah Y.M. Microbial Metabolite Signaling Is Required for Systemic Iron Homeostasis. *Cell Metab*. 2020;31(1):115-130.e6. DOI:10.1016/j.cmet.2019.10.005
- Dastar B., Khosravi A., Boldajie F., Ghoorchi T. Effect of calcium with and without probiotic, lactose, or both on organ and body weights, immune response and caecal microbiota in moulted laying hens. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2016; 100(2): 243–250. DOI:10.1111/jpn.12358.
- Ferreira R.L.U., Sena-Evangelista K.C.M., de Azevedo E.P., Pinheiro F.I., Cobucci R.N., Pedrosa L.F.C. Selenium in Human Health and Gut Microflora: Bioavailability of Selenocompounds and Relationship With Diseases. *Front Nutr*. 2021; 8: 685317. DOI:10.3389/fnut.2021.685317.
- García-Legorreta A., Soriano-Pérez L.A., Flores-Buendía A.M., Medina-Campos O.N., Noriega L.G., Granados-Portillo O., Nambo-Venegas R., Tovar A.R., Mendoza-Vargas A., Barrera-Oviedo D., Pedraza-Chaverri J., Palacios-González B. Effect of Dietary Magnesium Content on Intestinal Microbiota of Rats. *Nutrients*. 2020; 12(9): 2889. DOI:10.3390/nu12092889.
- Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 373(1): 147–162. DOI:10.1007/s00018-015-2061-5.
- Giambò F., Italia S., Teodoro M., Briguglio G., Furnari N., Catanoso R., Costa C., Fenga, C. Influence of toxic metal exposure on the gut microbiota. *World Academy of Sciences Journal*. 2021; 3(2): 1–1. DOI:10.3892/wasj.2021.90.
- Gielda L.M., DiRita V.J. Zinc competition among the intestinal microbiota. *mBio*. 2012; 3(4): e00171–12. DOI: 10.1128/mBio.00171-12.
- Gîlcă-Blanariu G.E., Diaconescu S., Ciocoiu M., Ștefănescu G. New Insights into the Role of Trace Elements in IBD. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 1813047. DOI:10.1155/2018/1813047.
- Gomes J.M., Costa J.A., Alfenas R.C. Could the beneficial effects of dietary calcium on obesity and diabetes control be mediated by changes in intestinal microbiota and integrity? *Br J Nutr*. 2015; 114(11): 1756–1765. DOI:10.1017/S0007114515003608.
- Gommers L.M.M., Hoenderop J.G.J., de Baaij J.H.F. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiol (Oxf)*. 2022; 235(4): e13846. DOI:10.1111/apha.13846.
- González A., Gálvez N., Martín J., Reyes F., Pérez-Victoria I., Dominguez-Vera J.M. Identification of the key excreted molecule by *Lactobacillus fermentum* related to host iron absorption. *Food Chem*. 2017; 228: 374–380. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.02.008.
- Hrdina J., Banning A., Kipp A., Loh G., Blaut M., Brigelius-Flohé R. The gastrointestinal microbiota affects the selenium status and selenoprotein expression in mice. *J Nutr Biochem*. 2009; 20(8): 638-648. DOI:10.1016/j.jnutbio.2008.06.009.
- Islam T., Albracht-Schulte K., Ramalingam L., Schlambitz-Lutsevich N., Park O.H., Zabet-Moghaddam M., Kalupahana N.S., Moustaid-Moussa N. Anti-inflammatory mechanisms of polyphenols in adipose tissue: Role of gut microbiota, intestinal barrier integrity and zinc homeostasis. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2023; 115: 109242. DOI:10.1016/j.jnutbio.2022.109242.
- Jaeggi T., Kortman G.A., Moretti D., Chassard C., Holding P., Dostal A., Boekhorst J., Timmerman H.M., Swinkels D.W., Tjalsma H., Njenga J., Mwangi A., Kvalsvig J., Lacroix C., Zimmermann MB. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut*. 2015; 64(5): 731–742. DOI:10.1136/gutjnl-2014-307720.
- Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C., Vuyyuru H., Sasikala M., Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(29): 8787–8803. DOI:10.3748/wjg.v21.i29.8787.
- Kasaikina M.V., Kravtsova M.A., Lee B.C., Seravalli J., Peterson D.A., Walter J., Legge R., Benson A.K., Hatfield D.L., Gladyshev V.N. Dietary selenium affects host selenoproteome expression by influencing the gut microbiota. *FASEB J*. 2011; 25(7): 2492–2499. DOI:10.1096/fj.11-181990.
- Lee T., Clavel T., Smirnov K., Schmidt A., Lagkouvardos I., Walker A., Lucio M., Michalke B., Schmitt-Kopplin P., Fedorak R., Haller D. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. *Gut*. 2017; 66(5): 863–871. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309940.
- Melli L.C., do Carmo-Rodrigues M.S., Araújo-Filho H.B., Solé D., de Moraes M.B. Intestinal microbiota and allergic diseases: A systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016; 44(2): 177–188. DOI:10.1016/j.aller.2015.01.013.
- Mevissen-Verhage E.A., Marcelis J.H., Harmsen-van Amerongen W.C., de Vos N.M., Berkel J., Verhoef J. Effect of iron on neonatal gut flora during the first week of life. *Eur J Clin Microbiol*. 1985; 4(1): 14–18. DOI:10.1007/BF02148653.
- Morais L.H., Schreiber H.L. 4th, Mazmanian S.K. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol*. 2021; 19(4): 241–255. DOI:10.1038/s41579-020-00460-0.

- Nettleford S.K., Prabhu K.S. Selenium and Selenoproteins in Gut Inflammation-A Review. *Antioxidants* (Basel). 2018; 7(3): 36. DOI:10.3390/antiox7030036.
- Ng O. Iron, microbiota and colorectal cancer. *Wien Med Wochenschr.* 2016; 166(13-14): 431–436. DOI:10.1007/s10354-016-0508-4.
- Ohlsson C., Engdahl C., Fåk F., Andersson A., Windahl S.H., Farman H.H., Movérare-Skrtic S., Islander U., Sjögren K. Probiotics protect mice from ovariectomy-induced cortical bone loss. *PLoS One.* 2014; 9(3): e92368. DOI: 10.1371/journal.pone.0092368.
- Pachikian B.D., Neyrinck A.M., Deldicque L., De Backer F.C., Catry E., Dewulf E.M., Sohet F.M., Bindels L.B., Everard A., Francaux M., Guiot Y., Cani P.D., Delzenne N.M. Changes in intestinal bifidobacteria levels are associated with the inflammatory response in magnesium-deficient mice. *J Nutr.* 2010; 140(3): 509–514. DOI:10.3945/jn.109.117374.
- Parvaneh K., Ebrahimi M., Sabran M.R., Karimi G., Hwei A.N., Abdul-Majeed S., Ahmad Z., Ibrahim Z., Jamaluddin R. Probiotics (*Bifidobacterium longum*) Increase Bone Mass Density and Upregulate Sparc and Bmp-2 Genes in Rats with Bone Loss Resulting from Ovariectomy. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 897639. DOI:10.1155/2015/897639.
- Parvaneh K., Jamaluddin R., Karimi G., Erfani R. Effect of probiotics supplementation on bone mineral content and bone mass density. *ScientificWorldJournal.* 2014; 2014: 595962. DOI:10.1155/2014/595962.
- Phipps O., Al-Hassi H.O., Quraishi M.N., Kumar A., Brookes M.J. Influence of Iron on the Gut Microbiota in Colorectal *Cancer. Nutrients.* 2020; 12(9): 2512. DOI:10.3390/nu12092512.
- Reed S., Neuman H., Moscovich S., Glahn R.P., Koren O., Tako E. Chronic Zinc Deficiency Alters Chick Gut Microbiota Composition and Function. *Nutrients.* 2015; 7(12): 9768–9784. DOI:10.3390/nu7125497.
- Roy S.K., Tomkins A.M., Akramuzzaman S.M., Behrens R.H., Haider R., Mahalanabis D., Fuchs G. Randomised controlled trial of zinc supplementation in malnourished Bangladeshi children with acute diarrhoea. *Arch Dis Child.* 1997; 77(3): 196–200. DOI:10.1136/adc.77.3.196.
- Sazawal S., Black R.E., Bhan M.K., Bhandari N., Sinha A., Jalla S. Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India. *N Engl J Med.* 1995; 333(13): 839–844. DOI:10.1056/NEJM199509283331304.
- Skibniewska K., Kowalski I., Kłobukowski J. Calcium bioavailability from dairy products and its release from food by *in vitro* digestion. *J Elemntology.* DOI: 10.5601/jelem.2014.19.1.436.
- Tompkins G.R., O'Dell N.L., Bryson I.T., Pennington C.B. The effects of dietary ferric iron and iron deprivation on the bacterial composition of the mouse intestine. *Curr Microbiol.* 2001; 43(1): 38–42. DOI:10.1007/s002840010257.
- Trapani V., Petito V., Di Agostini A., Arduini D., Hamersma W., Pietropaolo G., Luongo F., Arena V., Stigliano E., Lopetuso L.R., Gasbarrini A., Wolf F.I., Scaldaferri F. Dietary Magnesium Alleviates Experimental Murine Colitis Through Upregulation of the Transient Receptor Potential Melastatin 6 Channel. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 24(10): 2198–2210. DOI:10.1093/ibd/izy186.
- Winther G., Pyndt Jørgensen B.M., Elfving B., Nielsen D.S., Kihl P., Lund S., Sørensen D.B., Wegener G. Dietary magnesium deficiency alters gut microbiota and leads to depressive-like behaviour. *Acta Neuropsychiatr.* 2015; 27(3): 168–176. DOI:10.1017/neu.2015.7.
- Yang Q., Liang Q., Balakrishnan B., Belobrajdic D.P., Feng Q.J., Zhang W. Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients.* 2020; 12(2): 381. DOI:10.3390/nu12020381.
- Yao X., Zuo N., Guan W., Fu L., Jiang S., Jiao J., Wang X. Association of Gut Microbiota Enterotypes with Blood Trace Elements in Women with Infertility. *Nutrients.* 2022; 14(15): 3195. DOI:10.3390/nu14153195.
- Yilmaz B., Li H. Gut microbiota and iron: the crucial actors in health and disease. *Pharmaceuticals.* 2018; 11(4): 98. DOI:10.3390/ph11040098.
- Zackular J.P., Moore J.L., Jordan A.T., Juttukonda L.J., Noto M.J., Nicholson M.R., Crews J.D., Semler M.W., Zhang Y., Ware L.B., Washington M.K., Chazin W.J., Caprioli R.M., Skaar E.P. Dietary zinc alters the microbiota and decreases resistance to *Clostridium difficile* infection. *Nat Med.* 2016; 22(11): 1330–1334. DOI:10.1038/nm.4174.
- Zhai Q., Cen S., Li P., Tian F., Zhao J., Zhang H., Chen W. Effects of Dietary Selenium Supplementation on Intestinal Barrier and Immune Responses Associated with Its Modulation of Gut Microbiota. *Environmental Science & Technology Letters.* 2018. DOI:10.1021/acs.estlett.8b00563.
- Zhang J., Motyl K.J., Irwin R., MacDougald O.A., Britton R.A., McCabe L.R. Loss of Bone and Wnt10b Expression in Male Type 1 Diabetic Mice Is Blocked by the Probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Endocrinology.* 2015; 156(9): 3169–3182. DOI:10.1210/EN.2015-1308.
- Zhang X., Jia L., He H., Yin H., Ming J., Hou T., Xiang J. Modulation of oxidative stress and gut microbiota by selenium-containing peptides from *Cardamine ensliensis* and structural-based characterization. *Food Chem.* 2022; 395: 133547. DOI:10.1016/j.foodchem.2022.133547.
- Zhu N., Duan H., Feng Y., Xu W., Shen J., Wang K., Liu J. Magnesium lithospermate B ameliorates diabetic nephropathy by suppressing the uremic toxin formation mediated by gut microbiota. *Eur J Pharmacol.* 2023; 953: 175812. DOI:10.1016/j.ejphar.2023.175812.

## INTERACTION OF ESSENTIAL ELEMENTS AND GUT MICROBIOTA: A LITERATURE REVIEW

V.V. Grabeklis<sup>1</sup>, O.V. Delyukina<sup>2</sup>, S.A. Savko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Lomonosov Moscow State University,  
st. Leninskiye Gory, 1, building 1, Moscow, 119992, Russian Federation

<sup>2</sup> LLC "ALLMED PLUS",

Beringov proezd, 3, Moscow, 129343, Russian Federation

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
Trubetskaya str., d. 8, p. 2, Moscow, 119991, Russian Federation

**ABSTRACT.** The gut microbiota is an important functional component of the gastrointestinal tract. It consists of a variety of microorganisms, including bacteria, fungi and viruses, which are actively involved in the digestive process, synthesis of vitamins and amino acids and in the body's defense against pathogens. The impact of macro- and trace elements on the composition and functions of the intestinal microbiota is an important area of research in the field of microbiology and immunology. It has been shown that certain micronutrients can disrupt the quantitative and qualitative composition of intestinal commensals, modulating the development of dysbiotic and dyspeptic disorders, as well as immunologic and metabolic changes in other body systems. Studies in this area can help to understand the mechanisms of interaction between trace elements and intestinal microbiota, as well as to develop new methods of prevention and treatment of diseases associated with disorders of the composition and functions of the intestinal microbiota.

The aim of this work is to analyze the literature data regarding the interaction of essential elements (Zn, Se, Ca, Mg, Fe) and bacterial component of gut microbiota. The materials were searched in Russian and English in the following scientific reference databases: PubMed, Scopus, Google Scholar, eLIBRARY. A review of studies examining the influence of essential elements on the population composition of obligate intestinal commensals and the role of microbial composition in the regulation of the assimilation of these metals was carried out. It was shown that trace elements and macronutrients can be considered as prebiotics to modulate the gut microbiota, which in turn may also be a useful tool for maintaining optimal elemental homeostasis.

**KEYWORDS:** gut microbiota, trace elements, essential elements, dysbacteriosis, diet.

## ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ МЕДИ  
С НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ (ОБЗОР)

Н.Б. Пилькевич\*, В.А. Марковская, О.В. Яворская, А.П. Смирнова

ФГБОУ ВО «Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет»

Российская Федерация, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

**РЕЗЮМЕ.** Нейродегенеративные заболевания представляют собой группу хронических прогрессирующих заболеваний или расстройств, которые в основном возникают в пожилом возрасте и характеризуются функциональным ухудшением и окончательной потерей нейрональных клеток в определенных областях мозга с потерей памяти, нарушениями обучения и мышления, а также трудностями при выполнении обычных повседневных действий. Наиболее распространенными возрастными нейродегенеративными расстройствами являются болезни Альцгеймера и Паркинсона. Число людей в мире, страдающих деменцией, в 2016 г. достигло 43,8 млн, эта патология была пятой по величине причиной смерти в мире и второй по величине причиной смерти среди населения старше 70 лет.

Металлы участвуют в различных патофизиологических механизмах, связанных с нейродегенеративными заболеваниями, усиливая окислительный стресс в клетках головного мозга, который приводит к гибели нейронов и нейродегенерации.

Цель работы – анализ публикаций, посвященных изучению патофизиологической связи меди с нейродегенеративными расстройствами.

Рассмотрены оригинальные статьи, поиск которых проводился в электронных базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, Web of Science, Google Scholar.

Медь – третий по распространенности микроэлемент в организме. Этот химический элемент участвует в важных биологических функциях, в том числе энергетическом обмене, антиоксидантной защите и метаболизме железа. Медь имеет большое значение для нормального функционирования митохондрий, и любая функциональная потеря меди может нарушить функцию цепи переноса электронов и истощить энергию нейронов. Уровень меди строго регулируется.

Дефицит меди может привести к снижению уровня энергии, нарушению метаболизма глюкозы и холестерина, усилению окислительного повреждения, изменению функции и структуры циркулирующей крови и иммунных клеток, а также способен вызывать или усугублять нейродегенеративные заболевания, анемию, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, рак, а также увеличивать риск развития инфекционно-воспалительных состояний с тенденцией к хронизации.

Таким образом, полное понимание метаболизма меди и ее роли в развитии нейродегенеративных заболеваний лежит в основе определения новых эффективных методов их лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** патофизиология, медь, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, нейродегенеративные расстройства.

**ВВЕДЕНИЕ**

Нейродегенеративные процессы охватывают большое разнообразие заболеваний с различными патологическими и клиническими особенностями. Металлы участвуют в различных патофизиологических механизмах, связанных с нейродегенеративными заболеваниями, включая болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП). Предполагается, что воздействие металлов усиливает окислительный стресс в клетках головного мозга,

приводящий к гибели нейронов и нейродегенерации (Martínez-Hernández et al., 2023).

Являясь одним из важнейших микроэлементов в клетках, медь (Cu) действует как компонент некоторых белков и нуклеиновых кислот, участвуя в регуляции жизнедеятельности (Genoud et al., 2020). Однако избыток меди в клетках вреден и может привести к нейродегенерации (Chen et al., 2020; Zhang et al., 2020). Число людей, страдающих деменцией, ежегодно увеличи-

\* Адрес для переписки:

Пилькевич Наталья Борисовна

E-mail: pilkevich@bsu.edu.ru

валось с 1990 г. и в 2016 г. достигло 43,8 млн (Chang et al., 2017). Так, в 2016 г. деменция оказалась пятой по количеству причиной смерти в мире и второй – среди населения старше 70 лет (Chang et al., 2017).

Болезни Альцгеймера и Паркинсона являются наиболее распространенными возрастными нейродегенеративными расстройствами. Среди этих расстройств БА протекает более тяжело и наблюдается у 7% людей в возрасте 65 лет и старше. Болезнь Альцгеймера – в первую очередь расстройство, связанное с деменцией, вызванное прогрессирующим ухудшением когнитивных функций и памяти, в то время как БП – двигательное расстройство, имеющее три основных симптома кинезии или двигательного расстройства: брадикинезию (замедленность движений), гипокинезию (уменьшение амплитуды движений) и акинезию (отсутствие нормальных бессознательных движений) наряду с мышечной ригидностью и тремором в состоянии покоя. При БА характерно отложение внеклеточных белков *бета*-амилоида (A $\beta$ ) и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, которые состоят из гиперфосфорилированных *tau*-белков в нейронах, расположенных в гиппокампе и коре головного мозга (Васенина и др., 2020). Это приводит к потере нейронов, в то время как БП характеризуется отложением внутринейронных агрегатов, в основном состоящих из белка *альфа*-синуклеина, такого как тельца Леви в черной субстанции, миндалевидном ядре, ядре Мейнерта, и приводящее к гибели дофаминергических нейронов, являющихся патологическими признаками этих заболеваний. Однако В. Dinda и соавт. обнаружили, что возможно отложение *альфа*-синуклеина при БА, а *tau*-белков – при болезни Паркинсона (Dinda et al., 2019).

Активация глиальных клеток, вызванная окислительным стрессом, нейровоспаление и митохондриальная дисфункция приводят к различным молекулярным изменениям в нейронах головного мозга, вызывающим гибель нейрональных клеток при нейродегенеративных заболеваниях (Dinda et al., 2019).

**Ц е л ь р а б о т ы** – анализ публикаций, посвященных изучению патофизиологической связи меди с нейродегенеративными расстройствами.

В данном обзоре рассмотрены оригинальные статьи, поиск которых проводился в электронных базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, Web of

Science, Google Scholar. Для поиска использовались следующие ключевые слова: патофизиология (pathophysiology), медь (copper), болезнь Альцгеймера (Alzheimer's disease), болезнь Паркинсона (Parkinson's disease), нейродегенеративные расстройства (neurodegenerative disorders).

## ГОМЕОСТАЗ МЕДИ

Гомеостаз ионов металлов оказывает жизненно важную роль на здоровье и развитие нейродегенеративных заболеваний, влияя на клеточные биохимические пути (Jomova et al., 2022). Избыточное накопление металлов, таких как цинк, медь, марганец и железо, может оказывать токсическое действие на центральную нервную систему (ЦНС), вызывая окислительный стресс, нарушая функцию митохондрий, что приводит к истощению аденозинтрифосфата (АТФ) и снижает активность ферментов в различных типах белков, рецепторов и транспортеров. За счет этих механизмов металлы вызывают путем апоптоза и некроза гибель нейронов, что приводит к нейродегенеративным расстройствам, таким как БА и БП (Mezzaroba et al., 2019). Чрезмерная концентрация не секвестрированных металлов может вызвать токсичность. В дополнение к изменению мембранного потенциала ионы металлов могут связываться и влиять на активность белков/ферментов и нуклеиновых кислот, особенно в нейронах. Кроме того, ведущей причиной окислительной токсичности металлов является образование активных форм кислорода (АФК) (Pal et al., 2021, Singh et al., 2020).

Медь является третьим по распространенности микроэлементом в организме (Singh et al., 2020). Она участвует в важных биологических функциях, таких как энергетический обмен, антиоксидантная защита и метаболизм железа (Eskici et al., 2012). Медь имеет большое значение для нормального функционирования митохондрий, и любая функциональная потеря меди может нарушить функцию цепи переноса электронов и истощить энергию нейронов. Концентрация меди в митохондриях контролируется Су-транспортирующим АТР7В, медным насосом, который может быть вовлечен в экспорт меди из митохондрий (Andrade et al., 2017).

В организме метаболизм меди включает в себя поглощение, распределение, связывание и выведение, как на клеточном, так и системном уровнях. Энтероциты поглощают биодоступные ионы меди из продуктов питания, далее они че-

рез воротную вену поступают в печень и переносятся в гепатоциты (Fan et al., 2017). Затем ионы меди секретируются в желчь или кровь. С кровотоком они попадают в периферические ткани, где связываются с молекулами металлотионеинов или направляются для утилизации шаперонами. Высокие уровни меди обнаружены в черной субстанции, голубом пятне (оба содержат катехоламинергические клетки) (Dexter et al., 1989), зубчатом ядре, базальных ганглиях, гиппокампе и мозжечке (Grochowski et al., 2019).

Исследователями обнаружено, что в сером веществе концентрация меди выше, чем в белом веществе, однако уровни меди в таламусе ниже, чем в любых других областях серого вещества (Grochowski et al., 2019).

Метаболизм меди необходимо строго контролировать, чтобы достичь гомеостаза и избежать нарушений (Chen et al., 2020). Медь является важным металлом для живых организмов, которые используют кислород для дыхания, и необходима в качестве кофактора редокс-регулирующих ферментов, таких как супероксиддисмутаза, церулоплазмин, лизилоксидаза, тирозиназа, дофамингидроксилаза и лизиноксидаза (Singh et al., 2020). Медь может ингибировать окисление, которому способствуют кислород, пероксиды или свободные радикалы, а также ускорять окисление другого вещества, поэтому она способна действовать как антиоксидант и прооксидант соответственно, поэтому баланс меди в организме очень важен (Bulcke et al., 2017). Когда медь действует как антиоксидант, она удаляет или нейтрализует свободные радикалы, но как прооксидант она способствует развитию повреждения, вызванного свободными радикалами (Singh et al., 2020; Mezzaroba et al., 2020).

С учетом этих обстоятельств, считается, что клетки обладают надежной системой гомеостаза меди, которая эффективно распределяет этот необходимый металл по медь-ферментам, тем самым предотвращая повреждение белков, нуклеиновых кислот, сахаров и липидов (Gao et al., 2023). В частности, приток, отток и внутриклеточное распределение с поддержанием степени окисления меди строго регулируются. В клетках идентифицировано несколько групп медь-регулирующих факторов, то есть медь-транспортеры, медь-шапероны, медь-связывающие белки/пептиды и др. (Ogra et al., 2014).

Уровень меди строго регулируется, и ее дисбаланс может влиять на развитие и прогрессиро-

вание хронических воспалительных заболеваний (Wang et al., 2023). Большое количество клиникопатологических, косвенных и эпидемиологических данных свидетельствует о том, что нарушение регуляции меди тесно связано с патогенезом болезни Альцгеймера (Eskici et al., 2012). Дефицит меди может привести к снижению уровня энергии, нарушению метаболизма глюкозы (Bjorklund et al., 2020; Hasanato, 2020) и холестерина (Song et al., 2018; Zang et al., 2018; Zhou et al., 2020), усилению окислительного повреждения, изменению функции и структуры циркулирующей крови и иммунных клеток (Verwilt et al., 2015), а также может вызывать или усугублять нейродегенеративные заболевания, анемию, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания (Puchkova et al., 2019; Chen et al., 2020), рак (Jiang et al., 2022; Wang et al., 2023), увеличивать риск развития инфекционно-воспалительных состояний с тенденцией к хронизации (Escobedo-Monge et al., 2023).

При дефиците меди система окисления может быть нарушена, так как медь является каталитическим кофактором супероксиддисмутазы и церулоплазмينا, и может изменять ферменты, в том числе каталазу и селензависимую глутатионпероксидазу, а также другие АФК, металлотионеины и глутатион. Нарушение регуляции окислительного стресса нарушает механизмы репарации клеточной ДНК из-за избытка АФК (Blades et al., 2021).

Основным переносчиком меди в организме человека является церулоплазмин, он содержит примерно 90% сывороточной меди (Squitti et al., 2021), синтезируется этот фермент в гепатоцитах и секретируется в плазму после включения атомов меди. Также он является белком острой фазы, его синтез и секреция могут значительно увеличиваться из-за воспалительных процессов, инфекции, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний (Malekahmadi et al., 2020), ангиогенеза, беременности и рака (Arefhosseini et al., 2022). Хотя уровни меди не влияют на синтез или секрецию церулоплазмينا, ее дефицит снижает его активность, поскольку он не может включить медь в свою структуру и понижает ее стабильность (Scheiber et al., 2013).

Система гомеостаза меди представляет собой сложную систему сетей белков, которые доставляют медь к медь-зависимым белкам и участвуют в защите клеток от вредного воздействия избытка меди. В клетках организма чело-



века медь присутствует во внутриклеточной форме  $\text{Cu}^+$ , которая является высокотоксичной, так как она может вступать в реакцию с молекулярным кислородом или перекисью водорода и образовывать свободные радикалы. Основным переносчиком меди в клетках человека является транспортер меди 1, белок, состоящий из 190 аминокислот. Ионы  $\text{Cu}^+$  попадают в клетки через транспортер меди 1 и перемещаются к специфичным для этого пути шаперонам, включая антиоксидантный белок 1, шаперон меди для супероксиддисмутазы и гомолог сборки цитохром c-оксидазы, которые доставляют медь к различным органеллам и ферментам, требующим ее присутствия (Ramaekers et al., 2020). Экспрессия транспортера меди 1 регулируется концентрациями меди. Обнаружено, что повышенные концентрации меди запускают эндоцитоз транспортера меди 1 (Scheiber I et al., 2013).

Также в гомеостазе меди участвуют металлотioneины, они действуют как антиоксиданты благодаря высокому содержанию в них цистеинов, которые подвержены сульфгидрильному окислению (Wu et al., 2019; Higazi et al., 2021).

### НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Нейродегенеративные заболевания представляют собой группу хронических прогрессирующих заболеваний или расстройств, которые в основном возникают в пожилом возрасте и характеризуются функциональным ухудшением и окончательной потерей нейрональных клеток в определенных областях мозга с потерей памяти, нарушениями обучения и мышления, а также трудностями при выполнении обычных повседневных действий (Shah et al., 2023). К основным нейродегенеративным заболеваниям относятся болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и боковой амиотрофический склероз (Martínez-Hernández et al., 2023).

Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенной причиной деменции в мире (60–70% случаев), поражающей более 55 млн человек. Прогнозируется, что 74,7 млн человек будут страдать деменцией к 2030 г. и приблизительно 152 млн – к 2050 г. (Wisniewski, 2019).

Нарушение гомеостаза Cu, как окислительно-восстановительного металла, может усилить перекисное окисление липидов и окислительное повреждение нейрофибриллярных клубков, амилоидных бляшек и нуклеиновых кислот. Окисли-

тельный стресс вызывается дисбалансом окислительно-восстановительного состояния, включающим образование избыточных АФК или дисфункцию антиоксидантной системы. Медь является медиатором гидроксильного радикала ( $\text{OH}^\bullet$ ) и имеет высокую концентрацию в амилоидных бляшках. Следовательно, медь способствует увеличению окислительного стресса при БА. В головном мозге окислительный стресс может вызывать серьезные повреждения с помощью нескольких механизмов, включая высвобождение возбуждающих аминокислот и нейротоксичность. Медь взаимодействует с двумя основными белками, связанными с болезнью БА, а именно с  $\text{A}\beta$  и  $\tau$  (Васенина и др., 2020; Tsvetkov et al., 2022), что может усиливать токсичность олигомеров  $\text{A}\beta$  за счет образования АФК, поскольку  $\text{A}\beta$  может опосредовать восстановление  $\text{Cu}^{2+}$  до  $\text{Cu}^+$  (Martínez-Hernández et al., 2023).

Дисметаболизм меди играет определенную роль в патофизиологии болезни Альцгеймера, хотя роль ионов металлов в её патогенезе все еще остается предметом споров (Cicccone et al., 2021; Liu et al., 2022).

Гибель нейрональных клеток является прямой причиной нейродегенеративных заболеваний. Медь-зависимая, регулируемая гибель клеток отличается от известных механизмов гибели и зависит от митохондриального дыхания. По мнению Р. Tsvetkov с соавт., гибель происходит с помощью прямого связывания меди с липоилированными компонентами цикла трикарбоновой кислоты, что вызывает агрегацию липоилированных белков и последующую потерю железосернистых кластерных белков, а это уже приводит к протеотоксическому стрессу и, в конечном счете, гибели клеток (Tsvetkov et al., 2022). Потеря нейронов способствует дефициту памяти и когнитивным нарушениям (Kahlson et al., 2022).

Несмотря на то, что описаны различные нейропатологические признаки и патологические гипотезы нейродегенеративных заболеваний, такие как дефицит нейронов, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, воспаление, аномальная аутофагия, накопление токсичных белков и клеточный апоптоз, их патогенез остается в значительной степени неизвестным (Grewal et al., 2021).

Недавние исследования Y. Zhang с коллегами показали, что воздействие на клетки, вызванное избытком меди, такое же, как купроптоз, обусловленное ионами меди (Gromadzka et al.,

2020). Купроптоз – форма медь-зависимой регулируемой клеточной гибели, дает возможность по-новому посмотреть на связь между медь-индуцированной клеточной гибелью и нейродегенеративным заболеванием, улучшая понимание путей гибели клеток (Cobine et al., 2022; Duan et al., 2022). Однако способствует ли купроптоз развитию когнитивных нарушений, вызванных медью, еще предстоит определить в ходе дополнительных исследований (Grewal et al., 2021).

Одним из важных объяснений повреждения головного мозга, вызванного нарушением регуляции гомеостаза меди, являются циклы меди между его окислительными состояниями ( $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cu}^+$ ). Преобразование  $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$  в систему циклирования состояний окисления и восстановления индуцирует реакции Фентона–Хабера–Вайса (Ball et al., 2019; Lee et al., 2023) с образованием продуктов АФК, таких как перекись водорода  $\text{H}_2\text{O}_2$ , супероксидный радикал  $\text{O}_2^-$  и гидроксильный радикал  $\text{OH}^\bullet$  (Witt et al., 2020).

Активные формы кислорода образуются в качестве промежуточного продукта окислительно-восстановительной реакции, а также в результате нормального клеточного метаболизма. Однако избыточное производство АФК будет атаковать биомакромолекулы, способствуя окислительному повреждению протеома, липидов и ДНК (Linder, 2012; Zhang et al., 2023). Антиоксидантная защита, включая ферментативную и неферментативную антиоксидантную системы, играет важную роль в борьбе с окислительным стрессом (Kahlson et al., 2022). Ферментативные антиоксиданты включают супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу и глутатионредуктазу (Kahlson et al., 2022; Zhang et al., 2023).

Нейропатологические признаки БА включают в себя накопление *бета*-амилоидных ( $\text{A}\beta$ ) бляшек и нейрофибриллярных клубков, состоящих из аномально гиперфосфорилированного *tau*-белка, а также потерю нейронов и синапсов в головном мозге. И важную роль в этом играют ионы металлов (Васенина и др., 2020).

*Бета*-амилоид – небольшой пептид, полученный из белка-предшественника амилоида, считается, что он участвует в клеточной адгезии, передаче сигналов и формировании синапсов (Dusek et al., 2015). Избыточное образование, агрегация и отложение  $\text{A}\beta$  в головном мозге приводит к образованию амилоидных бляшек (Raj et al., 2021). При агрегации  $\text{A}\beta$  образует нерастворимые олигомеры и еще более крупные нерас-

творимые волокна (Mateus et al., 2020). Считается, что накопление амилоида активирует микроглию и вызывает воспалительную реакцию, также  $\text{A}\beta$  может накапливаться в стенках менингеальных и мозговых артерий, артериол, капилляров и вен, вызывая состояние, известное как церебральная амилоидная ангиопатия (Ajsuvakova et al., 2020).

*Tau*-белок, связанный с микротрубочками, обнаруживаемый главным образом в аксонах здоровых нейронов, является важным регулятором динамики микротрубочек, модулируя их сборку, удлинение и созревание. *Tau*-белок помогает стабилизировать микротрубочки и поддерживает их форму, что необходимо для функционирования нейронов и транспорта важнейших молекул и органелл, а также регулирует длину, стабильность и толщину аксональных микротрубочек путем сшивания мономеров  $\alpha$ - и  $\beta$ -тубулина (Liu et al., 2019).

Болезнь Паркинсона является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием, поражающим преимущественно дофаминергические нейроны в черной субстанции ствола головного мозга, которое клинически характеризуется рядом двигательных нарушений, включая тремор, ригидность, брадикинезию и нестабильность осанки. Приблизительная частота БП в урбанизированных странах составляет 1% у людей старше 60 лет и 3% в возрасте старше 80 лет. (Vellingiri et al., 2022), причем частота встречаемости среди мужчин выше, чем у женщин, в соотношении 1,5:1,0 (Raj et al., 2021).

Влияние меди при БП связано с активацией провоспалительных цитокинов, приводящих к потере нейронов в результате нейровоспаления. Также ионы меди нарушают окислительно-восстановительный гомеостаз, индуцируют выработку свободных радикалов и снижают уровень антиоксидантов, изменяют молекулярные процессы и приводят к окислительному стрессу, повреждению ДНК, митохондриальной дисфункции и апоптозу, что потенциально может вызвать дофаминергические нейродегенеративные расстройства. (Ruatha et al., 2022). Кроме того, медь способствует апоптозу нейронов в гиппокампе, что приводит к нарушению нейронной цепи. Однако специфический регуляторный механизм все еще требует научных данных для дальнейшего подтверждения и мог бы послужить основой для лечения медь-индуцированных нейродегенеративных заболеваний (Zhang et al., 2023).

Микроглия и астроциты могут сдерживать металлы и защищать нейроны от токсичности металлов. Известно, что астроциты поддерживают нервную ткань, регулируя внеклеточный гомеостаз ионов, синаптическую передачу и поступление метаболитов (Pal et al., 2021). Также астроциты регулируют гомеостаз редокс-активных металлов, они способны эффективно накапливать медь (Puchkova et al., 2019). Эктокуприредуктаза астроцитов и аскорбат могут вызывать восстановление внеклеточного Cu (II) до Cu (I).

Астроциты играют важную роль в гомеостазе меди (Pal et al., 2021). Если гомеостаз меди нарушается, то это наносит ущерб функционированию и выживанию астроцитов (Blades et al., 2021) и может привести к каскаду защитных мероприятий для снижения нейротоксичности меди, активируя астроглию и гипертрофию астроцитов (Pal et al., 2021).

Избыточное количество меди нарушает функцию митохондрий, индуцирует снижение их мембранного потенциала, запускает выработку АФК в пораженных участках, что может вызвать необратимое повреждение, гибель астроцитов и со временем привести к нейродегенерации (Babić et al., 2023).

Несмотря на то, что связь меди с нейродегенеративными заболеваниями неоднократно исследована, по мнению Botchway с соавт. наблюдается минимальный прогресс её использования для лечения болезней Альцгеймера и Паркинсона (Botchway et al., 2023). Недавние исследования представили несколько противоречивых сообщений, в которых исследователи призывают к прекращению приема металлических хелаторов при нейродегенеративных заболеваниях, в то

время как другие по-прежнему выступают за них (Drew 2017; Squitti et al., 2021).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медь необходима для различных неврологических функций – миелинизации нейронов, образования нейротрансмиттеров и метаболизма головного мозга. Нарушение гомеостаза меди имеет значительные последствия, такие как протеотоксический стресс, нарушение функции синапсов, окислительный стресс и воспалительные процессы. Основываясь на способности белков при нейродегенеративных заболеваниях связывать медь, ученые разработали и в настоящее время продолжают разрабатывать методы диагностики.

Таким образом, полное понимание метаболизма меди и ее роли в развитии нейродегенеративных заболеваний лежит в основе определения новых эффективных методов их лечения.

Однако, несмотря на совершенствование методов обнаружения следов меди в головном мозге, восстановление её баланса остается сложной задачей. В настоящее время существуют значительные пробелы в отношении конкретного уровня меди при нейродегенеративных заболеваниях, и в дальнейших исследованиях необходимо установить функциональную роль меди при нейродегенеративных заболеваниях, а также стратегию ее использования для лечения и профилактики болезней Альцгеймера и Паркинсона, предотвращая тем самым их развитие и прогрессирование.

Чтобы еще больше углубить наше понимание того, как агрегация липоилированных белков приводит к протеотоксическому стрессу и гибели клеток, необходимо в дальнейшем провести дополнительные исследования.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Васенина Е.Е., Левин О.С. Современные подходы к клинической диагностике и лечению мультисистемных дегенераций, связанных с накоплением *tau*-протеина. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120(2): 22–30. DOI: 10.17116/jnevro202012010222. [Vasenina E.E., Levin O.S. Contemporary approaches to clinical diagnosis and treatment of tau-protein accumulation related multisystem degenerations. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2020; 120(10–2): 22–30. (In Russ.)].
- Ajsuvakova O.P., Tinkov A.A., Willkommen D., Skalnaya A.A., Danilov A.B., Pilipovich A.A., Aschner M., Skalny A.V., Michalke B., Skalnaya M.G. Assessment of copper, iron, zinc and manganese status and speciation in patients with Parkinson's disease: A pilot study. J Trace Elem Med Biol. 2020; 59: 126423. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.126423.
- Andrade V.M., Aschner M., Marreilha Dos Santos A.P. Neurotoxicity of Metal Mixtures. Adv Neurobiol. 2017; 18: 227–265. DOI: 10.1007/978-3-319-60189-2\_12.
- Arefhosseini S., Pouretedal Z., Tutunchi H., Ebrahimi-Mameghani M. Serum copper, ceruloplasmin, and their relations to metabolic factors in nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2022; 34(4): 443–448. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002325.
- Babić Leko M., Langer Horvat L., Španić Popovački E., Zubčić K., Hof P.R., Šimić G. Metals in Alzheimer's Disease. Bio-medicines. 2023; 11(4): 1161. DOI: 10.3390/biomedicines11041161.

- Ball N., Teo W.P., Chandra S., Chapman J. Parkinson's disease and the environment. *Front. Neurol.* 2019; 10: 218. DOI: 10.3389/fneur.2019.00218.
- Bjorklund G., Dadar M., Pivina L., Doşa MD., Semenova Y., Aaseth J. The Role of Zinc and Copper in Insulin Resistance and Diabetes Mellitus. *Curr Med Chem.* 2020; 27(39): 6643–6657. DOI: 10.2174/0929867326666190902122155.
- Blades B., Ayton S., Hung Y.H., Bush A.I., La Fontaine S. Copper and lipid metabolism: A reciprocal relationship. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2021; 1865(11): 129979. DOI: 10.1016/j.bbagen.2021.129979.
- Botchway B.O.A., Liu X., Zhou Y., Fang M. Biomaterials in Alzheimer disease: emerging therapeutic and diagnostic potential of molybdenum and iodine. *J Transl Med.* 2023; 21(1): 351. DOI: 10.1186/s12967-023-04220-5.
- Bulcke F., Dringen R., Scheiber I.F. Neurotoxicity of Copper. *Adv Neurobiol.* 2017; 18: 313–343. DOI: 10.1007/978-3-319-60189-2\_16.
- Chang I.J., Hahn S.H. The genetics of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017; 142: 19–34. DOI: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00003-3.
- Chen J., Jiang Y., Shi H., Peng Y., Fan X., Li C. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases. *Pflugers Arch.* 2020; 472(10): 1415–1429. DOI: 10.1007/s00424-020-02412-2.
- Ciccone L., Tonali N., Shepard W., Nencetti S., Orlandini E. Physiological Metals Can Induce Conformational Changes in Transthyretin Structure: Neuroprotection or Misfolding Induction? *Crystals.* 2021; 11(4): 354. DOI: 10.3390/cryst11040354.
- Cobine P.A., Brady D.C. Cuproptosis: Cellular and molecular mechanisms underlying copper-induced cell death. *Mol Cell.* 2022; 82(10): 1786–1787. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.05.001.
- Coy S., Petrova B., Dreishpoon M., Verma A., Abdusamad M., Rossen J., Joesch-Cohen L., Humeidi R., Spangler R.D. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science.* 2022; 375: 1254–1261. DOI: 10.1126/science.abf0529.
- Dexter D.T., Wells F.R., Lees A.J., Agid F., Agid Y., Jenner P., Marsden C.D. Increased nigral iron content and alterations in other metal ions occurring in brain in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 1989; 52(6): 1830–1836. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1989.tb07264.x.
- Dinda B., Dinda M., Kulsi G., Chakraborty A., Dinda S. Therapeutic potentials of plant iridoids in Alzheimer's and Parkinson's diseases: A review. *Eur J Med Chem.* 2019; 169: 185–199. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.03.009.
- Drew S.C. The Case for Abandoning Therapeutic Chelation of Copper Ions in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2017 Jun 2; 11: 317. DOI: 10.3389/fnins.2017.00317.
- Duan W.J., He R.R. Cuproptosis: copper-induced regulated cell death. *Sci China Life Sci.* 2022; 65(8): 1680–1682. DOI: 10.1007/s11427-022-2106-6.
- Dusek P., Roos P.M., Litwin T., Schneider S.A., Flaten T.P., Aaseth J. The neurotoxicity of iron, copper and manganese in Parkinson's and Wilson's diseases. *J Trace Elem Med Biol.* 2015; 31: 193–203. DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.05.007.
- Escobedo-Monge M.F., Barrado E., Parodi-Román J., Escobedo-Monge M.A., Torres-Hinojal M.C., Marugán-Miguelsanz J.M. Copper/Zinc Ratio in Childhood and Adolescence: A Review. *Metabolites.* 2023; 13(1): 82. DOI: 10.3390/metabo13010082.
- Eskici G., Axelsen P.H. Copper and oxidative stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry.* 2012; 51(32): 6289–6311. DOI: 10.1021/bi3006169.
- Fan Y., Zhang C., Bu J. Relationship between Selected Serum Metallic Elements and Obesity in Children and Adolescent in the U.S. *Nutrients.* 2017; 9(2): 104. DOI: 10.3390/nu9020104.
- Gao Y., Yu T., Ai F., Ji C., Wu Y., Huang X., Zheng X., Yan F. *Bacillus coagulans* XY2 ameliorates copper-induced toxicity by bioadsorption, gut microbiota and lipid metabolism regulation. *J Hazard Mater.* 2023; 445: 130585. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2022.130585.
- Genoud S., Senior A.M., Hare D.J., Double K.L. Meta-Analysis of Copper and Iron in Parkinson's Disease Brain and Biofluids. *Mov Disord.* 2020; 35(4): 662–671. DOI: 10.1002/mds.27947.
- Grewal A.K., Singh T.G., Sharma D., Sharma V., Singh M., Rahman M.H., Najda A., Walasek-Janusz M., Kamel M., Albadrani G.M., Akhtar M.F., Saleem A., Abdel-Daim M.M. Mechanistic insights and perspectives involved in neuroprotective action of quercetin. *Biomed Pharmacother.* 2021; 140: 111729. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111729.
- Grochowski C., Blicharska E., Krukow P., Jonak K., Maciejewski M., Szczepanek D., Jonak K., Flieger J., Maciejewski R. Analysis of Trace Elements in Human Brain: Its Aim, Methods, and Concentration Levels. *Front Chem.* 2019; 7: 115. DOI: 10.3389/fchem.2019.00115.
- Gromadzka G., Tarnacka B., Flaga A., Adamczyk A. Copper Dyshomeostasis in Neurodegenerative Diseases—Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(23): 9259. DOI: 10.3390/ijms21239259.
- Hasanato R.M. Trace elements in type 2 diabetes mellitus and their association with glycemic control. *Afr Health Sci.* 2020; 20(1): 287–293. DOI: 10.4314/ahs.v20i1.34.
- Higazi A.M., Kamel H.M., Abdel-Naeem E.A., Abdullah N.M., Mahrous D.M., Osman A.M. Expression analysis of selected genes involved in tryptophan metabolic pathways in Egyptian children with Autism Spectrum Disorder and learning disabilities. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 6931. DOI: 10.1038/s41598-021-86162-w.
- Jiang Y., Huo Z., Qi X., Zuo T., Wu Z. Copper-induced tumor cell death mechanisms and antitumor therapeutic applications of copper complexes. *Nanomedicine (Lond).* 2022; 17(5): 303–324. DOI: 10.2217/nnm-2021-0374.
- Jomova K., Makova M., Alomar S.Y., Alwasel S.H., Nepovimova E., Kuca K., Rhodes C.J., Valko M. Essential metals in health and disease. *Chem Biol Interact.* 2022; 367: 110173. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.110173.

- Kahlson M.A., Dixon S.J. Copper-induced cell death. *Science*. 2022; 375(6586): 1231–1232. DOI: 10.1126/science.abo3959.
- Lee J., Park S., Jang W. Serum zinc deficiency could be associated with dementia conversion in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. 2023; 15: 1132907. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1132907.
- Linder M.C. The relationship of copper to DNA damage and damage prevention in humans. *Mutat Res*. 2012; 733(1-2): 83–91. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2012.03.010.
- Liu F., Zhang Z., Zhang L., Meng R.N., Gao J., Jin M., Li M., Wang X.P. Effect of metal ions on Alzheimer's disease. *Brain Behav*. 2022; 12(3): 2527. DOI: 10.1002/brb3.2527.
- Liu Y., Nguyen M., Robert A., Meunier B. Metal Ions in Alzheimer's Disease: A Key Role or Not? *Acc Chem Res*. 2019; 52(7): 2026–2035. DOI: 10.1021/acs.accounts.9b00248.
- Malekhamdi M., Firouzi S., Rezayi M., Ghazizadeh H., Ranjbar G., Ferns G.A., Mobarhan M.G. Association of Zinc and Copper Status with Cardiovascular Diseases and their Assessment Methods: A Review Study. *Mini Rev Med Chem*. 2020; 20(19): 2067–2078. DOI: 10.2174/1389557520666200729160416.
- Martínez-Hernández M.I., Acosta-Saavedra L.C., Hernández-Kelly L.C., Loeza-Loeza J., Ortega A. Microglial Activation in Metal Neurotoxicity: Impact in Neurodegenerative. *Biomed Res Int*. 2023; 2023: 7389508. DOI: 10.1155/2023/7389508.
- Mateus P., Delgado R. Zinc(ii) and copper(ii) complexes as tools to monitor/inhibit protein phosphorylation events. *Dalton Trans*. 2020; 49(47): 17076–17092. DOI: 10.1039/d0dt03503c.
- Mezzaroba L., Alfieri D.F., Colado Simão A.N., Vissoci Reiche E.M. The role of zinc, copper, manganese and iron in neurodegenerative diseases. *Neurotoxicology*. 2019 Sep; 74: 230–241. DOI: 10.1016/j.neuro.2019.07.007.
- Ogra Y. Molecular mechanisms underlying copper homeostasis in Mammalian cells. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2014; 69(2): 136–45. DOI: 10.1265/jjh.69.136.
- Pal A., Rani I., Pawar A., Picozza M., Rongioletti M., Squitti R. Microglia and Astrocytes in Alzheimer's Disease in the Context of the Aberrant Copper Homeostasis Hypothesis. *Biomolecules*. 2021; 11(11): 1598. DOI: 10.3390/biom11111598.
- Puchkova L.V., Brogginini M., Polishchuk E.V., Ilyechova E.Y., Polishchuk R.S. Silver Ions as a Tool for Understanding Different Aspects of Copper Metabolism. *Nutrients*. 2019; 11(6): 1364. DOI: 10.3390/nu11061364.
- Pyatha S., Kim H., Lee D., Kim K. Association between Heavy Metal Exposure and Parkinson's Disease: A Review of the Mechanisms Related to Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11(12): 2467. DOI: 10.3390/antiox11122467.
- Raj K., Kaur P., Gupta G.D., Singh S. Metals associated neurodegeneration in Parkinson's disease: Insight to physiological, pathological mechanisms and management. *Neurosci Lett*. 2021; 753: 135873. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.135873.
- Ramaekers V.T., Sequeira J.M., Thöny B., Quadros E.V. Oxidative Stress, Folate Receptor Autoimmunity, and CSF Findings in Severe Infantile Autism. *Autism Res. Treat*. 2020; 2020: 9095284. DOI: 10.1155/2020/9095284.
- Scheiber I., Dringen R., Mercer J.F. Copper: effects of deficiency and overload. *Met Ions Life Sci*. 2013; 13: 359–387. DOI: 10.1007/978-94-007-7500-8\_11.
- Shah H., Dehghani F., Ramezan M., Gannaban R.B., Haque Z.F., Rahimi F., Abbasi S., Shin A.C. Revisiting the Role of Vitamins and Minerals in Alzheimer's Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12(2): 15. DOI: 10.3390/antiox12020415.
- Singh N.K., Kumbhar A.A., Pokharel Y.R., Yadav P.N. Anticancer potency of copper (II) complexes of thiosemicarbazones. *J Inorg Biochem*. 2020; 210: 111–134. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111134.
- Song X., Wang W., Li Z., Zhang D. Association between Serum Copper and Serum Lipids in Adults. *Ann Nutr Metab*. 2018; 73(4): 282–289. DOI: 10.1159/000494032.
- Squitti R., Ventriglia M., Granzotto A., Sensi S.L., Rongioletti M.C.A. Non-Ceruloplasmin Copper as a Stratification Biomarker of Alzheimer's Disease: How to Measure and Use It. *Curr Alzheimer Res*. 2021; 18(7): 533–545. DOI: 10.2174/1567205018666211022085755.
- Tsvetkov P., Coy S., Petrova B., Dreishpoon M., Verma A., Abdusamad M., Rossen J., Joesch-Cohen L., Humeidi R., Spangler R.D., Eaton J.K., Frenkel E., Kocak M., Corsello S.M., Lutsenko S., Kanarek N., Santagata S., Golub T.R. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science*. 2022; 375(6586): 1254–1261. DOI: 10.1126/science.abf0529.
- Vellingiri B., Suriyanarayanan A., Selvaraj P., Abraham K&S., Pasha M.Y., Winster H., Gopalakrishnan A.V., et al. Role of heavy metals (copper (Cu), arsenic (As), cadmium (Cd), iron (Fe) and lithium (Li)) induced neurotoxicity. *Chemosphere*. 2022; 301: 134625. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2022.134625.
- Verwilt P., Sunwoo K., Kim J.S. The role of copper ions in pathophysiology and fluorescent sensors for the detection thereof. *Chem Commun (Camb)*. 2015 Apr 4; 51(26): 5556–5571. DOI: 10.1039/c4cc10366a.
- Wang C., Zong S., Cui X., Wang X., Wu S., Wang L., Liu Y., Lu Z. The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease. *Front Immunol*. 2023 Feb 22; 14: 1117172. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1117172.
- Wang X., Zhou M., Liu Y., Si Z. Cope with copper: From copper linked mechanisms to copper-based clinical cancer therapies. *Cancer Lett*. 2023; 561: 216157. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216157.
- Wisniewski T. Alzheimer's Disease. *Codon Publications*. 2019; 255. DOI: 0.15586/alzheimersdisease.2019.
- Witt B., Schaumlöffel D., Schwerdtle T. Subcellular Localization of Copper-Cellular Bioimaging with Focus on Neurological Disorders. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(7): 2341. DOI: 10.3390/ijms21072341.
- Wu L.L., Mao S.S., Lin X., Yang R.W., Zhu Z.W. Evaluation of Whole Blood Trace Element Levels in Chinese Children with Autism Spectrum Disorder. *Biol Trace Elem Res*. 2019; 191(2): 269–275. DOI: 10.1007/s12011-018-1615-4.

Zang X., Huang H., Zhuang Z., Chen R., Xie Z., Xu C., Mo X. The association between serum copper concentrations and cardiovascular disease risk factors in children and adolescents in NHANES. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018; 25(17): 16951–16958. DOI: 10.1007/s11356-018-1816-6.

Zhang M., Li W., Wang Y., Wang T., Ma M., Tian C. Association Between the Change of Serum Copper and Ischemic Stroke: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Mol Neurosci.* 2020; 70(3): 475–480. DOI: 10.1007/s12031-019-01441-6.

Zhang Y., Zhou Q., Lu L., Su Y., Shi W., Zhang H., Liu R., Pu Y., Yin L. Copper Induces Cognitive Impairment in Mice via Modulation of Cuproptosis and CREB Signaling. *Nutrients.* 2023; 15(4): 972. DOI: 10.3390/nu15040972.

Zhou J., Liu C., Francis M., Sun Y., Ryu MS., Grider A., Ye K. The Causal Effects of Blood Iron and Copper on Lipid Metabolism Diseases: Evidence from Phenome-Wide Mendelian Randomization Study. *Nutrients.* 2020; 12(10): 3174. DOI: 10.3390/nu12103174.

## PATHOPHYSIOLOGICAL ASSOCIATION OF COPPER WITH NEURODEGENERATIVE DISORDERS (REVIEW)

*N.B. Pilkevich, V.A. Markovskaya, O.V. Yavorskaya, A.P. Smirnova*

Belgorod State National Research University,  
st. Pobedy, 85, Belgorod, 308015, Russian Federation

**ABSTRACT.** Neurodegenerative diseases are a group of chronic progressive diseases or disorders that mainly occur in old age and are characterized by functional deterioration and eventual loss of neuronal cells in certain areas of the brain with memory loss, learning and thinking disorders, and difficulty in thinking, performing normal daily activities.

The most common age-related neurodegenerative disorders are Alzheimer's and Parkinson's diseases. The number of people in the world with dementia in 2016 reached 43.8 million and was the fifth leading cause of death in the world and the second largest cause of death among the population over 70 years of age.

Metals are involved in various pathophysiological mechanisms associated with neurodegenerative diseases by increasing oxidative stress in brain cells, leading to neuronal death and neurodegeneration.

The aim of this work was to analyze publications devoted to the study of the pathophysiological relationship of copper with neurodegenerative disorders.

In this review, we reviewed original articles that were searched in the electronic databases PubMed, eLIBRARY.RU, Web of Science, Google Scholar.

Copper is the third most abundant trace element in the body with important biological functions including energy metabolism, antioxidant protection and iron metabolism. It is essential for normal mitochondrial function, and any functional loss of copper can impair the function of the electron transport chain and deplete neuronal energy. Copper levels are highly regulated.

Copper deficiency can lead to low energy levels, impaired glucose and cholesterol metabolism, increased oxidative damage, changes in the function and structure of circulating blood and immune cells, and can also cause or exacerbate neurodegenerative diseases, anemia, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, cancer, as well as increase the risk of developing infectious and inflammatory conditions with a tendency to chronicity.

Thus, a complete understanding of copper metabolism and its role in the development of neurodegenerative diseases underlies the identification of new effective methods for their treatment.

**KEYWORDS:** pathophysiology, copper, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, neurodegenerative disorders.

## ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

# РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

**Л.А. Клименко<sup>1\*</sup>, А.В. Скальный<sup>2</sup>, А.Н. Мазилина<sup>2,3</sup>**<sup>1</sup> Учреждение Российской академии наук Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН,  
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Косыгина, 4,<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов,  
Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.<sup>3</sup> КБ № 123 ФМБА России,  
Российская Федерация, 143007, Московская область, г. Одинцово, Красногорское шоссе, дом 15

**РЕЗЮМЕ.** В обзоре литературы проанализированы результаты исследований роли макро- и микроэлементов в этиопатогенезе ишемического инсульта. Семейство нейроспецифических белков VEGF является фактором роста сосудов, отвечает за ангиогенез и нейрогенез и обладает нейропротекторными свойствами. Линейка белков VEGF разделяет эту роль с неорганическим фактором – металлолигандным гомеостазом. Изменение макро- и микроэлементного баланса является предвестником нарастающей неоптимальности работы ЦНС и маркером нейротрофических дисфункций задолго до их клинических проявлений. Магний участвует в синтезе нейропептидов в головном мозге. Низкая концентрация магния в периферической крови является фактором риска возникновения инсульта, то есть маркером-предвестником. Селен защищает нейроны от гипоксического/ишемического повреждения за счет уменьшения окислительного стресса. Медь принимает участие в ангиогенезе, дефицит меди приводит к уменьшению неоваскуляризации. Цинк необходим для формирования когнитивной функции и нормальной работы ЦНС, однако повышенная ферментативная активность Cu-Zn-СОД сопровождается ишемическим повреждением мозга. Марганец играет важную роль в предупреждении апоптоза посредством Mn-зависимых эндонуклеаз и регуляции Mn-СОД. Магний предотвращает риск развития ишемического инсульта. Селен является компонентом антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы; селен индуцирует ангиогенез и улучшает функцию эндотелия за счет увеличения экспрессии VEGF. Медь ведет себя как обязательный сопутствующий фактор во всех ангиогенных сигнальных каскадах, настолько, что дефицит меди приводит к уменьшению неоваскуляризации. Цинк входит в состав нейропилина при VEGF-опосредованном ангиогенезе. Взаимодействие макро- и микроэлементов с нейроспецифическим белком VEGF определяет эндогенез ишемического инсульта.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** макро- и микроэлементы, белок VEGF, ангиогенез.

## ВВЕДЕНИЕ

Семейство нейроспецифических белков VEGF является фактором роста сосудов, отвечает за ангиогенез и нейрогенез и обладает нейропротекторными свойствами. Все эти факторы определяют ведущую роль белков VEGF в этиопатогенезе ишемического инсульта. Линейка белков VEGF разделяет эту роль с неорганическим фактором – металлолигандным гомеостазом, которому принадлежит центральная роль в молекулярных и биохимических механизмах этиопатогенеза ишемического инсульта.

Макро- и микроэлементы – неотъемлемая часть нейротрофической системы мозга. Измене-

ние макро- и микроэлементного баланса является предвестником нарастающей неоптимальности работы ЦНС и может играть роль маркера нейротрофических дисфункций задолго до их клинических проявлений. Микроэлементы (МЭ) – группа химических элементов, существующих в диапазоне ионных концентраций  $10^{-8}$ – $10^{-10}$  mol  $\times$  L<sup>-1</sup> и входящих в состав подавляющего большинства кофакторов ферментов, факторов транскрипции и ДНК-обслуживающего аппарата. Высокая биологическая активность микроэлементов связана с их участием в качестве структурных единиц в молекулах металлоферментных систем.

\* Адрес для переписки:

Клименко Людмила Леонидовна

E-mail: klimenkoll@mail.ru

В организме микроэлементы находятся преимущественно в виде координационных соединений. Их образование или распад может приводить к нарушению металлолигандного гомеостаза и развитию патологических изменений: нарушение обмена микроэлементов является важным звеном в патогенезе дисциркуляторных заболеваний (Skalny, et al., 2017; Радыш, Скальный, 2015). Дисбаланс металлолигандного гомеостаза является неблагоприятным фоном для дебюта ишемического инсульта, а также определяет стратегию будущего лечебного процесса и эффективность последующей реабилитации. Оптимизация концентрации макро- и микроэлементов – перспективное средство уменьшения апоптоза, что открывает путь к созданию фармакотерапевтических подходов к лечению хронических заболеваний нервной системы.

Микроэлементный баланс оказывает воздействие на фармакокинетику и фармакодинамику нейропротекторов, может иметь самостоятельное нейропротекторное действие. В ряде исследований установлена роль и механизм действия макро- и микроэлементов при нейрофизиологических процессах, их распределение в различных структурах ЦНС. Установлена концентрационная динамика микроэлементов, связанная с гормональным статусом, особенностями обменных процессов в микроэлементном гомеостазе и изменениями интенсивности окислительных процессов (Skalny et al., 2017; Клименко, и др., 2018). Эссенциальные элементы поддерживают адаптационные механизмы организма, проявляя антагонистические и синергические взаимодействия на ткань мозга: нарушение обмена микроэлементов является важным звеном в патогенезе дисциркуляторных заболеваний ЦНС. При этом микроэлементный баланс, в свою очередь, может оказывать воздействие на фармакокинетику и фармакодинамику нейропротекторов, иметь самостоятельное нейропротекторное действие (Zangieva et al., 2013; Радыш, Скальный, 2015).

### **РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

**Магний.** Распределение магния и активность Mg-Ca-АТФ-аз в различных структурах головного и спинного мозга определяют физиологическое значение магния. Магний – обязательный участник синтеза нейропептидов в головном мозге. Он входит в состав 13 металлопротеинов, более 300 ферментов, в том числе

глутатионсинтетазы, превращающей глутамат в глутамин (Скальный и др., 2004; Гомазков, 2004). При глубокой ишемии мозга на 90–100% снижается концентрация GluR2 субъединиц глутаматных рецепторов в коре, что вызывает перевозбуждение и смерть нейронов. Потеря этих субъединиц AMPA-рецепторами приводит к повышению проницаемости мембраны нейрона для ионов кальция, уменьшению митохондриального пула магния, а также к повышению концентрации свободного цитозольного магния в нейроне, что является признаком начала каскада апоптоза (Chen et al., 2017). Низкая концентрация магния, обнаруженная в периферической крови ( $< 0,76$  ммоль/л), является фактором риска возникновения инсульта, то есть маркером-предвестником. Магнийсодержащие ферменты и ионы  $Mg^{2+}$  обеспечивают поддержание энергетических (каскад АТФ, транспортирование глюкозы в клетки) и пластических процессов (рибосомальный синтез нейроспецифических белков и липопротеидных комплексов) в нервной ткани. Первыми при дефиците магния трансформируются сосуды сердца и мозга. В гипомагниевых участках эпителия создаются условия для избыточной компартментализации солей кальция на фоне нормального и даже пониженного поступления кальция в организм, но диспропорционального с магнием. Уровень магния в периферической крови ниже 0,76 ммоль/л рассматривается как дополнительный фактор риска возникновения инсульта (Громова, 2007). На молекулярном уровне магний участвует в формировании каталитических центров и в стабилизации регуляторных сайтов в составе многочисленных ферментов нервной и глиальных тканей, входит в состав глутаминсинтетазы (превращение глутамата в глутамин),  $\gamma$ -глутаминцистеинсинтетазы (контроль первой ступени синтеза глутатиона), холинэстеразы и т.д. В состоянии глубокой ишемии мозга происходит снижение содержания GluR2-субъединиц глутаматных рецепторов в коре (в тяжелых случаях на 90–100%). Это вызывает перевозбуждение и смерть нейронов, приводит к повышению проницаемости мембран для  $Ca^{2+}$  и  $Na^{+}$ , уменьшению митохондриального пула  $Mg^{2+}$ , перемещению его сначала в цитозоль, а затем во внеклеточное пространство.

Таким образом, низкий уровень магния – признанный фактор риска «финального тромбообразования» у больных с инсультом (Bhudia et al., 2007; Larsson et al., 2012). Высокие поступления магния и калия достоверно связаны с



уменьшением риска развития инсульта у женщин и мужчин (Adebamowo et al., 2015).

**Селен.** Достижением молекулярной биологии является установление признания селена и селенсодержащих ферментов в качестве модуляторов функции мозга. Известно, что одним из патологических механизмов возникновения как ишемических, так и нейродегенеративных заболеваний мозга является окислительный стресс. В то же время глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы являются Se-зависимыми ферментами, участвующими в антиоксидантной защите и внутриклеточной редокс-регуляции и модуляции. Генетическая инактивация клеточных глутатионовых ферментов повышает чувствительность к нейротоксинам при мозговой ишемии. Наоборот, увеличение активности глутатионовых ферментов приводит к положительным результатам в той же модели заболевания (Schweizer et al., 2004; Bhowmick et al., 2015). Таким образом, селен защищает нейроны от гипоксического/ишемического повреждения за счет уменьшения окислительного стресса, восстановления функциональной деятельности митохондрий и стимуляции митохондриального биогенеза, то есть является важным регулятором функций мозга. Селен включен в состав селенопротеинов: (глутатионпероксидаза, тиоредоксинредуктаза, селенпротеин Р), которые принимают активное участие в антиоксидантной защите при сосудистой патологии. Центральным внутриклеточным антиоксидантом является селенсодержащая глутатионпероксидаза. Таким образом, сниженная ферментативная активность Se-GPX – ранний маркер неблагополучия в обеспеченности мозга селеном и предвестник нейротрофических дисфункций.

При окислительном стрессе, сопровождающем развитие инсульта, истощение селена с последующим снижением активности Se-зависимых ферментов является важным фактором этиопатогенеза данной патологии (Fang et al., 2013; Zangieva, 2013; Bhowmick et al., 2014; Loscalzo, 2014). Известно, что ишемический каскад приводит к дефициту кислорода, снижению продукции АТФ и митохондриальной дисфункции. Именно селен поддерживает биогенез митохондрий и предохраняет митохондрии от окислительных повреждений. Благодаря селену, нейроны, находящиеся в зоне ишемической полутени, могут быть защищены от гибели (апоптоза). Применение селенита натрия после церебраль-

ной ишемии оказывает нейропротекторное действие благодаря своим антиоксидантным свойствам (Gupta et al, 2003; Zimmermann et al., 2004). Физиологическое поступление селена признано защитным фактором в борьбе с инсультом (Skalny et al., 2018).

При дефиците селена уровень этого элемента в крови снижается позже, чем активность фермента. Таким образом, сниженная ферментативная активность Se-GPX – ранний маркер неблагополучия в обеспеченности мозга селеном и предвестник нейротрофических дисфункций. Недостаточный уровень селена в мозге приводит к нарушению функции и структуры нейронов, следствием которого является апоптоз и гибель нейронов, нейродегенерация.

Физико-химические свойства и антиоксидантная активность молекул могут быть улучшены путем замещения атома кислорода в молекуле селеном. Селенофлаваноиды имеют физико-химические свойства, свидетельствующие о способности проходить через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Селенофлаваноиды обладают антиоксидантными и нейропротекторными свойствами. Таким образом, концентрация селена в периферической крови – маркер состояния мозга при нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваниях. Коррекция баланса селена у больных, перенесших инсульт, становится обязательной реабилитационной стратегией, без которой невозможно добиться устойчивых результатов в нейропротекции (Mehta et al., 2012; Chan et al., 2012).

**Медь.** Обмен меди в мозге тесно связан с транскрипционным аппаратом клетки и механизмом апоптоза. Медь является кофактором более 30 различных ферментов благодаря своим окислительно-восстановительным свойствам. Медь играет важную роль в функционировании иммунной и нервной систем, а также в модуляции клеточного метаболизма. Медь участвует в ангиогенезе, однако ее участие имеет двойственную природу: избыток внутриклеточной концентрации меди является токсичным, а некоторые мутации медных шаперонов индуцируют гибель клеток и влияют на различные клеточные метаболиты. Известно, что медные шапероны представляют собой внутриклеточные белки, которые опосредуют обмен меди в различных клеточных органеллах (Bharathi Devi et al., 2016).

Медь ведет себя как обязательный сопутствующий фактор во всех ангиогенных сигнальных каскадах: дефицит меди приводит к умень-

шению неоваскуляризации. Прогресс ишемического инсульта можно отслеживать путем измерения концентрации меди в сыворотке, которая чаще интерпретируется как полезный прогностический маркер. Сосудистые системы переноса меди (металлошапероны) влияют на активацию ангиогенеза, действуя как многофункциональные регуляторы различных проангиогенных механизмов. Они включают модуляцию миграции эндотелия и сосудистого супероксида, который активирует ангиогенез в узком диапазоне концентраций (Urso, Maffia, 2015). Медь является сильным прооксидантом. Важнейшей прооксидативной формой в сыворотке является малая молекула меди (Small Molecule Copper), которая представляет собой медь, слабо связанную с небольшими молекулами, такими как аминокислоты и полипептиды. Выявлена положительная связь между повышенной концентрацией меди и риском возникновения церебрального ишемического инсульта (Lai et al., 2016).

Таким образом, терапевтическая модуляция концентрации меди в сыворотке является эффективной для улучшения состояния при ангиогенных дисфункциях.

**Цинк.** Цинк необходим для формирования всех звеньев иммунитета, формирования когнитивной функции и нормальной работы ЦНС (Kitamura et al., 2006). В то же время повышенная ферментативная активность Cu-Zn-СОД сопровождается ишемическим повреждением мозга (Fujimura et al., 2001).

В устье ионного канала рецепторов к глутамату расположен участок для связывания цинка. Цинк защищает эндотелий сосудов в процессах атеросклероза и ишемии мозга, однако цинк в нейронах является стимулятором апоптоза (Aragas et al., 2009). При этом цинк способствует стабилизации ГЭБ при отравлении тяжелыми металлами (свинец, кадмий, ртуть): цинк препятствует их апоптотическому эффекту. Индуцированная ишемической гипоксией гибель нейронов является важным патофизиологическим процессом, который сопровождает ишемический инсульт.

Этилендиамин (TPEN) – внутриклеточный специфический  $Zn^{2+}$ -хелатор, участвует в модуляции апоптоза, сигнальной системы глутамата и каналов  $K^+$  и  $Na^+$ . TPEN значительно подавляет увеличение гибели клеток при апоптозе, так как может ингибировать гибель нейронов, модулируя апоптоз, сигнализацию глутамата и каналами  $K^+$  и  $Na^+$  в нейронах. Таким образом, хелати-

рование  $Zn^{2+}$  может быть перспективным для противодействия нейронным потерям, вызванным глобальной ишемией. О двойственной природе цинка свидетельствует также наличие у него двух противоположных свойств: как нейротоксических, так и нейропротекторных. Связывание цинка с помощью хелатора цинка TPEN, уменьшает внутриклеточную концентрацию цинка в ишемизированной ткани, что приводит к уменьшению повреждения головного мозга и улучшению неврологических исходов. Таким образом, накопление внутриклеточного цинка, вызванное ишемией, значительно способствует ишемическому повреждению головного мозга путем увеличения апоптотической смерти нейронов. Удаление цинка может быть эффективным и новым подходом к сокращению ишемического повреждения головного мозга (Zhao et al., 2014). Двойственная природа цинка проявляется в том, что внутриклеточная цинковая перегрузка вызывает повреждение нейронов во время неврологических расстройств, тогда как умеренный уровень цинка полезен для нейронов. Защитная функция цинка продемонстрирована в работе (Wang et al., 2015): авторы показали, что хелатор цинка TPEN значительно ослабляет неврологический дефицит, уменьшает площадь инфаркта головного мозга и количество апоптотических нейронов. Уменьшение накопления цинка в митохондриях способствует уменьшению церебральной ишемической травмы при нормобарической гипероксии в экспериментальной модели инсульта (Dong et al., 2015).

**Марганец.** Марганец является кофактором более чем 30 ферментов, участвующих в реакциях окислительного фосфорилирования, а также кофактором формирования межклеточных контактов, что особенно важно при росте дендритов, аксонов и образовании нейронных сетей (Ivins et al., 2000). Марганец играет важную роль в предупреждении апоптоза посредством Mn-зависимых эндонуклеаз и регуляции Mn-СОД. Блокада активности СОД вызывает активацию апоптоза в нейронах и увеличивает ишемическое повреждение мозга (Mehta et al., 2015). Ряд исследований подтверждает, что клетки мозга защищают от ишемического повреждения механизм, включающий Mn-СОД (Huang et al., 2012; Wang et al., 2015). В то же время высокий уровень фермента коррелирует с сокращением продолжительности жизни больных в 2-3 раза (Ria et al., 2001).

### **КОМПЛЕКСНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ VEGF С МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ ПРИ РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В МОЗГЕ**

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A) является мощным ангиогенным фактором. Однако механизм его влияния на ангиогенез находится в тесном взаимодействии с метало-лигандным гомеостазом (Klimenko et al., 2017; 2018).

**Влияние магния на предотвращение риска развития ишемического инсульта.** В ряде исследований показано положительное влияние магния на предотвращение риска развития ишемического инсульта и его связь с эндотелиальным фактором роста сосудов (VEGF) – ключевым компонентом ангиогенеза и васкулогенеза. В периоде эмбрионального развития человека выявлено положительное нейропротекторное влияние сульфата магния на гемодинамические параметры мозга. Результаты, полученные *in vivo*, показали, что сульфат магния оказывает дозозависимое сосудистое действие на мозг плода. В частности, он вызывает гипоперфузию головного мозга, длительную регуляцию экспрессии VEGF-R2, нарушение эндотелиальной жизнеспособности и изменение кортикального ангиогенеза.

Таким образом, сульфат магния оказывает двойственный дозозависимый эффект на ангиогенез и эффективен для нейропротекции при самой низкой (4 г) нагрузочной дозе (Lescuyer et al., 2017).  $MgSO_4$  осуществляет нейропротекцию, предотвращая вызванный ишемией плаценты отек мозга (Zhang et al., 2016). В исследовании (Hong et al., 2009) приводится доказательство синергичной и ключевой роли  $Mg^{2+}$  в VEGF165-опосредованном ангиогенезе. Механизм VEGF165-индуцированного ангиогенеза осуществляется путем регулирования внутриклеточного свободного  $Mg^{2+}$ . Исследования (Lapidos et al., 2001; Zhuang et al., 2002) свидетельствуют о  $Mg^{++}$ -индуцированной миграции эндотелиальных клеток и вовлечение рецепторов при участии VEGF – индуцированного ангиогенеза. Таким образом, обсуждается роль  $Mg^{++}$  в качестве производителя энергии миграции:  $Mg^{++}$  может быть признан рецептор-опосредованным хемотактантом для эндотелиальных клеток.

**Селен – компонент антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы.** Селен индуцирует ангиогенез и улучшает функцию эндотелия за счет увеличения экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (Vural et al., 2017). При

остром ишемическом инсульте в качестве компенсаторной восстановительной реакции наблюдается увеличение концентрации VEGF и концентрации селена (Skalny et al., 2018).

**Влияние ионов меди на активность ангиогенеза при участии VEGF.** В исследовании, проведенном на эндотелиальных клетках пуповины человека, показано, что пролиферативная активность пептидов меняется в зависимости от присутствия или отсутствия ионов меди (II) (Grasso et al., 2016). Медь как микроэлемент играет ключевую роль в модуляции клеточного метаболизма. Известно участие меди в ангиогенезе. Однако это участие имеет двойственную природу: внутриклеточный уровень меди при избытке является вредным, при этом некоторые мутации медных шаперонов индуцируют гибель клеток и влияют на различные клеточные метаболиты. Известно, что медные шапероны представляют собой внутриклеточные белки, которые опосредуют обмен меди в различных клеточных оргanelлах (Bharathi Devi et al., 2016).

Медь ведет себя как обязательный сопутствующий фактор во всех ангиогенных сигнальных каскадах, настолько, что дефицит меди приводит к уменьшению неоваскуляризации. Более того, прогресс ишемического инсульта можно отслеживать путем измерения концентрации меди в сыворотке крови, которая чаще интерпретируется как полезный прогностический маркер. Таким образом, терапевтическая модуляция концентрации меди является эффективной для улучшения состояния при ангиогенных дисфункциях. Сосудистые системы переноса меди (металлошапероны) влияют на активацию ангиогенеза, действуя как многофункциональные регуляторы различных проангиогенных механизмов. Они включают модуляцию миграции эндотелия и сосудистого супероксида, который активирует ангиогенез в узком диапазоне концентраций (Urso, Maffia, 2015).

**Цинк в составе нейропилина при VEGF-опосредованном ангиогенезе.** Нейропилины – трансмембранные рецепторы, которые играют важную роль при нейрональном развитии, регулируя рост аксонов, а также при VEGF-опосредованном ангиогенезе, направлении роста аксона, выживании, миграции и прорастании клеток. Связывание  $Zn^{2+}$  с нейропилином-2 дестабилизирует структуру белка. Модификации гликанов и цинка во внеклеточном матриксе могут влиять на функциональную связь и сигнальную активность нейропилин-2-лиганда (Tsai et al., 2016).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многокомпонентность цереброваскулярных заболеваний интегрально связана, в первую очередь, с эндогенными факторами, определяющими точечное накопление цереброваскулярной патологии (Бакунц, 2011). Установление многоуровневых механизмов дисрегуляционной патологии ЦНС на молекулярном, нейрональном, системном и организменном уровнях, выявление их связи и взаимодействий необходимо для разработки нового алгоритма диагностических критериев и новой стратегии реабилитационной терапии с целью обеспечения максимальной сохранности мозговой ткани при дисциркуляторных расстройствах (О'Тул, 2007; Гусев, Крыжановский, 2009). Исследование роли различных изоформ нейроспецифических белков VEGF в

многофакторном этиопатогенезе ишемического инсульта, равно как и комплексного участия в данном механизме металлолигандного гомеостаза, является приоритетным направлением нейронауки, целью которого является сохранение жизни человека при дисциркуляторных заболеваниях центральной нервной системы.

Таким образом, кофактором многих антиоксидантных ферментов, защищающих мозг от окислительного стресса, являются макро- и микроэлементы: они принимают участие в развитии и функционировании нервной системы и играют ключевую роль при дисциркуляторных заболеваниях мозга. Взаимодействие микроэлементов с нейроспецифическим белком VEGF в значительной степени определяет эндогенез ишемического инсульта.

## ЛИТЕРАТУРА

- Бакунц Г.О. Эндогенные факторы церебрального инсульта. М.: Гэотар-медиа. 2011; 357 с.
- Гомазков О.А. Сигнальные молекулы мозга и эпигенетические факторы при нейродегенеративных и психических расстройствах. Журнал неврологии и психиатрии. 2015; 10: 102–110.
- Громова, О.А. Нейротрофическая система мозга: нейрпептиды, макро- и микроэлементы, нейротрофические препараты. Международный неврологический журнал. 2007; 2(12): 94–106.
- Гусев Е.И., Крыжановский Г.Н. (ред.). Дисрегуляционная патология нервной системы. М: Медицинское информационное агентство. 2009. 510 с.
- Клименко Л.Л., Деев А.И., Баскаков И.С., Буданова М.Н., Мазилина А.Н., Савостина М.С., Турна А.А., Кузнецова А.В. Макро- и микроэлементы в сыворотке крови пациентов с ишемическим инсультом при различном уровне нейроспецифического белка VEGF. Микроэлементы в медицине. 2018; 19(4): 59–62.
- О'Тул Дж.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга. М: Геотар – Медицина. 2007; 590 с.
- Радыш И.В., Скальный А.В. Введение в медицинскую элементологию: учебное пособие. Москва. РУДН. 2015; 200 с.
- Adebamowo S.N., Spiegelman D., Willett W.C., Rexrode K.M. Association between intakes of magnesium, potassium, and calcium and risk of stroke: 2 cohorts of US women and updated meta-analyses. Am. J. Clin. Nutr. 2015; 101(6): 1269–1277.
- Aras M.A., Hara H., Hartnett K.A., Kandler K., Aizenman E. Protein kinase C regulation of neuronal zinc signaling mediates survival during preconditioning. J Neurochem. 2009; 110(1): 106–117.
- Bharathi Devi S.R., Dhivya M. A., Sulochana K.N. Copper transporters and chaperones: Their function on angiogenesis and cellular signalling. J Biosci. 2016; 41(3): 487–496.
- Bhowmick D., Srivastava S., D'Silva P., Mughesh G. Highly Efficient Glutathione Peroxidase and Peroxiredoxin Mimetics Protect Mammalian Cells against Oxidative Damage. Angew Chem Int Ed Engl. 2015; 13(54(29)): 8449–8453. DOI: 10.1002/anie.201502430.
- Bhudia S.K., Cosgrove D.M., Naugle R.I., Rajeswaran J., Lam B.K., Walton E., Petrich J., Palumbo R.C., Gillinov A.M., Aperson-Hansen C., Blackstone E.H. Magnesium as a neuroprotectant in cardiac surgery: a randomized clinical trial. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2006; 131(4): 853–61. Erratum in: J Thorac Cardiovasc Surg. 2007; 134(2): 25A.
- Chan Y.H., Siu C.W., Yiu K.H., Chan H.T., Li S.W., Tam S., Cheung B.M., Lau C.P., Lam T.H., Tse H.F. Adverse systemic arterial function in patients with selenium deficiency. J. Nutr. Health Aging. 2012; 16(1): 85–88.
- Chen C.K., Hsu P.Y., Wang T.M., Miao Z.F., Lin R.T., Juo S.H. TRPV4 Activation Contributes Functional Recovery from Ischemic Stroke via Angiogenesis and Neurogenesis. Mol Neurobiol. 2017. Jun 9. DOI: 10.1007/s12035-017-0625-0.
- Chen L., Zhu Y.M., Li Y.N., Li P.Y., Wang D., Liu Y., Qu Y.Y., Zhu D.L., Zhu Y.L. The 15-LO-1/15-HETE system promotes angiogenesis by upregulating VEGF in ischemic brains. Neurol. Res. 2017; 1: 1–8.
- Dong W., Qi Z., Liang J., Shi W., Zhao Y., Luo Y., Ji X., Liu K.J. Reduction of zinc accumulation in mitochondria contributes to decreased cerebral ischemic injury by normobaric hyperoxia treatment in an experimental stroke model. Exp Neurol. 2015; 272: 181–189.
- Fang K.M., Cheng F.C., Huang Y.L., Chung S.Y., Jian Z.Y., Lin M.C. Trace elements, antioxidant activity, and lipid peroxidation levels in brain cortex of gerbils after cerebral ischemic injury. Biol Trace Elem Res. 2013; 1: 66–74.
- Fujimura M., Morita-Fujimura Y., Copin J., Yoshimoto T., Chan P.H. Reduction of copper, zinc-superoxide dismutase in knockout mice does not affect edema or infarction volumes and the early release of mitochondrial cytochrome c after permanent focal cerebral ischemia. Brain Res. 2001; 19(889)(1-2): 208–213.
- Grasso G., Santoro A.M., Magri A., et al. The Inorganic Perspective of VEGF: Interactions of Cu(2+) with Peptides Encompassing a Recognition Domain of the VEGF Receptor. J. Inorg. Biochem. 2016. 159: 149–158.
- Gupta R., Singh M., Sharma A. Neuroprotective effect of antioxidants on ischaemia and reperfusion-induced cerebral injury. Pharmacol Res. 2003; 48(2): 209–215.

- Hai-Feng Huang, Fei Guo, Yuan-Zhao Cao, Wen Shi, Qing Xia. Neuroprotection by manganese superoxide dismutase (Mn-SOD) mimics: antioxidant effect and oxidative stress regulation in acute experimental stroke. *CNS Neurosci Ther.* 2012; 8(10): 811–818.
- Hong B.Z., Wang L.P., Li S.F., Piao H.N., Gao L.J., Li W.Q., Cao P.A. VEGF165-induced angiogenesis by regulating intracellular free  $Mg^{2+}$  in HUVECs. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* 2009; 25(1): 86–90.
- Ivins J.K., Yurchenco P.D., Lander A.D. Regulation of neurite outgrowth by integrin activation. *J. Neurosci.* 2000; 20(17): 6551–6560.
- Kitamura Y., Iida Y., Abe J., Mifune M., Kasuya F., Ohta M., Igarashi K., Saito Y., Saji H. Release of vesicular  $Zn^{2+}$  in a rat transient middle cerebral artery occlusion model. *Brain Res Bull.* 2006; 69(6): 622–625.
- Klimenko L.L., A. V. Skalny, A.A. Turna, A.A. Tinkov, M.N. Budanova, I.S. Baskakov, M.S. Savostina, A.N. Mazilina, A.I. Deev, A.A. Nikonov. Serum trace elements are interrelated with hormonal imbalance in men with acute ischemic stroke. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2017; 1: 35–41.
- Klimenko L.L., A.V. Skalny, A.A. Turna, M.N. Budanova, I.S. Baskakov, M.S. Savosyina, A.N. Mazilina, A. I. Deev. The metal-ligand homeostasis as a mechanism of ischemic stroke pathogenesis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. Tema 16/ ISTERH/ NTES Abstracts.* 2017; 41S1: 22.
- Klimenko L.L., Skalny A.V., Turna A.A., Budanova M.N., Baskakov I.S., Savosyina M.S., Mazilina A.N., Deev A.I. Molecular biomarkers for ischemic stroke: Vascular endothelial growth factor (VEGF) and trace elements. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. Tema 16/ ISTERH/ NTES Abstracts.* 2017; 41S1: 22.
- Lai M., Wang D., Lin Z., Zhang Y. Small Molecule Copper and Its Relative Metabolites in Serum of Cerebral Ischemic Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016. 25(1): 214–219.
- Lapidos K.A., Woodhouse E.C., Kohn E.C., Masiero L.  $Mg^{++}$ -induced endothelial cell migration: substratum selectivity and receptor-involvement. *Angiogenesis.* 2001; 4(1): 21–28.
- Larsson S.C., Orsini N., Wolk A. Dietary magnesium intake and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(2): 362–366.
- Lecuyer M., Rubio M., Chollat C., Lecointre M., Jégou S., Leroux P., Cleren C., Leroux-Nicollet I., Marpeau L., Vivien D., Marret S., Gonzalez B.J. Experimental and clinical evidence of differential effects of magnesium sulfate on neuroprotection and angiogenesis in the fetal brain. *Pharmacol Res Perspect.* 2017; 5(4). DOI: 10.1002/prp2.315.
- Loscalzo J. Redox Dysregulation in Vascular Pathobiology. *Free Radic Biol Med.* 2014.- Oct;75 Suppl 1:S2. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.597.
- Mehta S.L., Kumari S., Mendeleev N., Li P.A. Selenium preserves mitochondrial function, stimulates mitochondrial biogenesis, and reduces infarct volume after focal cerebral ischemia. *BMC Neurosci.* 2012; 1(9): 13–79.
- Ria F., Remiddi F., Roselli R. The level of manganese superoxide dismutase content is an independent prognostic factor for glioblastoma. *B. J. Cancer.* 2001; 84: 529–534.
- Schweizer U., Bräuer A.U., Köhrle J., Nitsch R., Savaskan N.E. Selenium and brain function: a poorly recognized liaison. *Brain Res Brain Res Rev.* 2004; 45(3): 164–178.
- Skalny A.V., Klimenko L.L., Turna A.A., Budanova M.N., Baskakov I.S., Savostina M.S., Mazilina A.N., Deyev A.I., Skal'naya M.G., Tinkov A.A. Serum trace elements are associated with hemostasis, lipid spectrum and inflammatory markers in men suffering from acute ischemic stroke. *Metabolic Brain Disease.* 2017; 32(3): 779–788. DOI: 10.1007/s11011-017-9967-6.
- Skalny A.V., Klimenko L.L., Turna A.A., Budanova M.N., Baskakov I.S., Savostina M.S., Mazilina A.N., Deyev A.I., Skal'naya M.G., Tinkov A.A. Serum trace elements are interrelated with hormonal imbalance in men with acute ischemic stroke. *J Trace Elem Med Biol.* 2017; 1: 35–41.
- Skalny A.V., Klimenko L.L., Mazilina A.N., Skal'naya M.G., Tinkov A.A. Selenium in Ischemic Stroke. *Selenium. Chapter 11.* 2018: P.1–24. Michalke B. (Ed.).
- Tsai Y.C., Fotinou C., Rana R., Yelland T., Frankel P., Zachary I., Djordjevic S. Structural studies of neuropilin-2 reveal a zinc ion binding site remote from the vascular endothelial growth factor binding pocket. *FEBS J.* 2016; 283(10): 1921–1934.
- Urso E., Maffia M. Behind the Link between Copper and Angiogenesis: Established Mechanisms and an Overview on the Role of Vascular Copper Transport Systems. *J. Vasc Res.* 2015. 52(3): 172–196.
- Vural P., Kabaca G., Firat R.D., Degirmencioglu S. Administration of Selenium Decreases Lipid Peroxidation and Increases Vascular Endothelial Growth Factor in Streptozotocin Induced Diabetes Mellitus. *Cell J.* 2017; 19(3): 452–460.
- Wang W.M., Liu Z., Liu A.J., Wang Y.X., Wang H.G., An D., Heng B., Xie L.H., Duan J.L., Liu Y.Q. The Zinc Ion Chelating Agent TPEN Attenuates Neuronal Death/apoptosis Caused by Hypoxia/ischemia Via Mediating the Pathophysiological Cascade Including Excitotoxicity, Oxidative Stress, and Inflammation. *CNS Neurosci Ther.* 2015; 21(9): 708–717. DOI: 10.1111/cns.12428.
- Zangieva Z.K., Torshin I.I., Gromova O.A., Nikonov A.A. Trace elements in the nervous tissue and ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* 2013; 113: 30–36.
- Zhang L.W., Warrington J.P. Magnesium Sulfate Prevents Placental Ischemia-Induced Increases in Brain Water Content and Cerebrospinal Fluid Cytokines in Pregnant Rats. *Front Neurosci.* 2016; 8: 10: 561. DOI: 10.3389/fnins.2016.00561.
- Zhao Y., Pan R., Li S., Luo Y., Yan F., Yin J., Qi Z., Yan Y., Ji X., Liu K.J. Chelating intracellularly accumulated zinc decreased ischemic brain injury through reducing neuronal apoptotic death. *Stroke.* 2014; 45(4): 1139–1147. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004296.
- Zhuang S.F., Ye Q.Z. Cloning, expression and characterization of human vascular endothelial growth factor receptor 1 tyrosine kinase. *Sheng Wu Hua Xue Yu Sheng Wu Wu Li Xue Bao (Shanghai).* 2002; 34(1): 39–44.
- Zimmermann C., Winnefeld K., Streck S., Roskos M., Haberl R.L. Antioxidant status in acute stroke patients and patients at stroke risk. *Eur Neurol.* 2004; 51(3): 157–161.

# ROLE OF TRACE ELEMENTS IN THE ETIOPATHOGENESIS OF ISCHEMIC STROKE: A LITERATURE REVIEW

**L.L. Klimenko<sup>1</sup>, A.V. Skalny<sup>2</sup>, A.N. Mazilina<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> N.N. Semenov Institute of chemical physics in Russian Academy of Sciences, Kosygina str., 4, Moscow, 119991, Russian Federation

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

<sup>3</sup> Hospital № 123 of FMBA of Russia, Krasnogorsk highway, 15, Moscow region, Russian Federation

**ABSTRACT.** The literature review analyzes the results of modern studies of the role of macro- and trace elements in the etiopathogenesis of ischemic stroke. The VEGF family of neurospecific proteins is a vascular growth factor responsible for angiogenesis and neurogenesis and has neuroprotective properties. The VEGF protein line shares this role with an inorganic factor, metal-ligand homeostasis. Macro- and trace elements are an integral part of the neurotrophic system of the brain. A change in macro- and trace element balance is a harbinger of the growing non-optimality of the CNS and a marker of neurotrophic dysfunctions long before their clinical manifestations. In modern literature, an analysis was made of the participation of a number of macro- and trace elements in metabolic processes in the brain and their relationship with the blood vessel growth factor VEGF during the formation of an ischemic focus. Macro- and trace elements are a cofactor of antioxidant enzymes that protect the brain from oxidative stress; they play a key role in dyscirculatory diseases of the brain. The interaction of macro- and trace elements with the neurospecific protein VEGF is a component of ischemic stroke endogenesis.

**KEYWORDS:** macro- and trace elements, VEGF protein, angiogenesis.

## REFERENCES

- Bakunc G.O. Jendogennyye faktory cerebral'nogo insulta. M.: Gjeotar-media. 2011; 357 s. (In Russ.).
- Gomazkov O.A. Signal'nye molekuly mozga i jepigeneticheskie faktory pri nejrodegenerativnyh i psicheskikh rasstrojstvah. Zhurnal nevrologii i psikiatrii. 2015; 10: 102–110 (In Russ.).
- Gromova, O.A. Nejrotroficheskaja sistema mozga: nejropeptidy, makro- i mikrojelementy, nejrotroficheskie preparaty. Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal. 2007; 2(12): 94–106. (In Russ.).
- Gusev E.I., Kryzhanovskij G.N. (red.). Dizreguljacionnaja patologija nervnoj sistemy. M: Medicinskoe informacionnoe agentstvo. 2009. 510 s. (In Russ.).
- Klimenko L.L., Deev A.I., Baskakov I.S., Budanova M.N., Mazilina A.N., Savostina M.S., Turna A.A., Kuznecova A.V. Makro- i mikrojelementy v syvorotke krovi pacientov s ishemicheskim insultom pri razlichnom urovne nejrospecificheskogo belka VEGF. Mikrojelementy v medicine. 2018; 19(4): 59–62 (In Russ.).
- O'Tul Dzh.F. Sosudistye zabolevaniya golovnogo mozga. M: Geotar – Medicina. 2007; 590 s. (In Russ.).
- Radysh I.V., Skal'nyj A.V. Vvedenie v medicinskuju jelementologiju: uchebnoe posobie. Moskva. RUDN. 2015; 200 s. (In Russ.).
- Adebamowo S.N., Spiegelman D., Willett W.C., Rexrode K.M. Association between intakes of magnesium, potassium, and calcium and risk of stroke: 2 cohorts of US women and updated meta-analyses. Am. J. Clin. Nutr. 2015; 101(6): 1269–1277.
- Aras M.A., Hara H., Hartnett K.A., Kandler K., Aizenman E. Protein kinase C regulation of neuronal zinc signaling mediates survival during preconditioning. J Neurochem. 2009; 110(1): 106–117.
- Bharathi Devi S.R., Dhivya M. A., Sulochana K.N. Copper transporters and chaperones: Their function on angiogenesis and cellular signalling. J Biosci. 2016; 41(3): 487–496.
- Bhowmick D., Srivastava S., D'Silva P., Mughesh G. Highly Efficient Glutathione Peroxidase and Peroxiredoxin Mimetics Protect Mammalian Cells against Oxidative Damage. Angew Chem Int Ed Engl. 2015; 13(54(29)): 8449–8453. DOI: 10.1002/anie.201502430.
- Bhudia S.K., Cosgrove D.M., Naugle R.I., Rajeswaran J., Lam B.K., Walton E., Petrich J., Palumbo R.C., Gillinov A.M., Ap-person-Hansen C., Blackstone E.H. Magnesium as a neuroprotectant in cardiac surgery: a randomized clinical trial. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2006; 131(4): 853–61. Erratum in: J Thorac Cardiovasc Surg. 2007; 134(2): 25A.
- Chan Y.H., Siu C.W., Yiu K.H., Chan H.T., Li S.W., Tam S., Cheung B.M., Lau C.P., Lam T.H., Tse H.F. Adverse systemic arterial function in patients with selenium deficiency. J. Nutr. Health Aging. 2012; 16(1): 85–88.
- Chen C.K., Hsu P.Y., Wang T.M., Miao Z.F., Lin R.T., Juo S.H. TRPV4 Activation Contributes Functional Recovery from Ischemic Stroke via Angiogenesis and Neurogenesis. Mol Neurobiol. 2017. Jun 9. DOI: 10.1007/s12035-017-0625-0.
- Chen L., Zhu Y.M., Li Y.N., Li P.Y., Wang D., Liu Y., Qu Y.Y., Zhu D.L., Zhu Y.L. The 15-LO-1/15-HETE system promotes angiogenesis by upregulating VEGF in ischemic brains. Neurol. Res. 2017; 1: 1–8.
- Dong W., Qi Z., Liang J., Shi W., Zhao Y., Luo Y., Ji X., Liu K.J. Reduction of zinc accumulation in mitochondria contributes to decreased cerebral ischemic injury by normobaric hyperoxia treatment in an experimental stroke model. Exp Neurol. 2015; 272: 181–189.

- Fang K.M., Cheng F.C., Huang Y.L., Chung S.Y., Jian Z.Y., Lin M.C. Trace elements, antioxidant activity, and lipid peroxidation levels in brain cortex of gerbils after cerebral ischemic injury. *Biol Trace Elem Res.* 2013; 1: 66–74.
- Fujimura M., Morita-Fujimura Y., Copin J., Yoshimoto T., Chan P.H. Reduction of copper, zinc-superoxide dismutase in knockout mice does not affect edema or infarction volumes and the early release of mitochondrial cytochrome c after permanent focal cerebral ischemia. *Brain Res.* 2001; 19(889)(1-2): 208–213.
- Grasso G., Santoro A.M., Magri A., et al. The Inorganic Perspective of VEGF: Interactions of Cu<sup>2+</sup> with Peptides Encompassing a Recognition Domain of the VEGF Receptor. *J. Inorg. Biochem.* 2016. 159: 149–158.
- Gupta R., Singh M., Sharma A. Neuroprotective effect of antioxidants on ischaemia and reperfusion-induced cerebral injury. *Pharmacol Res.* 2003; 48(2): 209–215.
- Hai-Feng Huang, Fei Guo, Yuan-Zhao Cao, Wen Shi, Qing Xia. Neuroprotection by manganese superoxide dismutase (Mn-SOD) mimics: antioxidant effect and oxidative stress regulation in acute experimental stroke. *CNS Neurosci Ther.* 2012; 8(10): 811–818.
- Hong B.Z., Wang L.P., Li S.F., Piao H.N., Gao L.J., Li W.Q., Cao P.A. VEGF165-induced angiogenesis by regulating intracellular free Mg<sup>2+</sup> in HUVECs. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* 2009; 25(1): 86–90.
- Ivins J.K., Yurchenco P.D., Lander A.D. Regulation of neurite outgrowth by integrin activation. *J. Neurosci.* 2000; 20(17): 6551–6560.
- Kitamura Y., Iida Y., Abe J., Mifune M., Kasuya F., Ohta M., Igarashi K., Saito Y., Saji H. Release of vesicular Zn<sup>2+</sup> in a rat transient middle cerebral artery occlusion model. *Brain Res Bull.* 2006; 69(6): 622–625.
- Klimenko L. L., A. V. Skalny, A.A. Turna, A.A. Tinkov, M.N. Budanova, I.S. Baskakov, M.S. Savostina, A.N. Mazilina, A.I. Deev, A.A. Nikonov Serum trace elements are interrelated with hormonal imbalance in men with acute ischemic stroke. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2017; 1: 35–41.
- Klimenko L.L., A.V. Skalny, A.A. Turna, M.N. Budanova, I.S. Baskakov, M.S. Savostina, A.N. Mazilina, A. I. Deev. The metal-ligand homeostasis as a mechanism of ischemic stroke pathogenesis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. Tema 16/ ISTERH/ NTES Abstracts.* 2017; 41S1: 22.
- Klimenko L.L., Skalny A.V., Turna A.A., Budanova M.N., Baskakov I.S., Savostina M.S., Mazilina A.N., Deev A.I. Molecular biomarkers for ischemic stroke: Vascular endothelial growth factor (VEGF) and trace elements. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. Tema 16/ ISTERH/ NTES Abstracts.* 2017; 41S1: 22.
- Lai M., Wang D., Lin Z., Zhang Y. Small Molecule Copper and Its Relative Metabolites in Serum of Cerebral Ischemic Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016. 25(1): 214–219.
- Lapidos K.A., Woodhouse E.C., Kohn E.C., Masiero L. Mg<sup>++</sup>-induced endothelial cell migration: substratum selectivity and receptor-involvement. *Angiogenesis.* 2001; 4(1): 21–28.
- Larsson S.C., Orsini N., Wolk A. Dietary magnesium intake and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(2): 362–366.
- Lecuyer M., Rubio M., Chollat C., Lecointre M., Jégou S., Leroux P., Cleren C., Leroux-Nicollet I., Marpeau L., Vivien D., Marret S., Gonzalez B.J. Experimental and clinical evidence of differential effects of magnesium sulfate on neuroprotection and angiogenesis in the fetal brain. *Pharmacol Res Perspect.* 2017; 5(4). DOI: 10.1002/prp2.315.
- Loscalzo J. Redox Dysregulation in Vascular Pathobiology. *Free Radic Biol Med.* 2014. Oct;75 Suppl 1:S2. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.597.
- Mehta S.L., Kumari S., Mendelev N., Li P.A. Selenium preserves mitochondrial function, stimulates mitochondrial biogenesis, and reduces infarct volume after focal cerebral ischemia. *BMC Neurosci.* 2012; 13(9): 13–79.
- Ria F., Remiddi F., Roselli R. The level of manganese superoxide dismutase content is an independent prognostic factor for glioblastoma. *B. J. Cancer.* 2001; 84: 529–534.
- Schweizer U., Bräuer A.U., Köhrle J., Nitsch R., Savaskan N.E. Selenium and brain function: a poorly recognized liaison. *Brain Res Brain Res Rev.* 2004; 45(3): 164–178.
- 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. *Metabolic Brain Disease.* 2017; 32(3): 779–788. DOI: 10.1007/s11011-017-9967-6.
- 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 interrelated with hormonal imbalance in men with acute ischemic stroke. *J Trace Elem Med Biol.* 2017; 1: 35–41.
- Skalny A.V., Klimenko L.L., Mazilina A.N., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. Selenium in Ischemic Stroke. *Selenium. Chapter 11.* 2018: P.1–24. Michalke B. (Ed.).
- Tsai Y.C., Fotinou C., Rana R., Yelland T., Frankel P., Zachary I., Djordjevic S. Structural studies of neuropilin-2 reveal a zinc ion binding site remote from the vascular endothelial growth factor binding pocket. *FEBS J.* 2016; 283(10): 1921–1934.
- Urso E., Maffia M. Behind the Link between Copper and Angiogenesis: Established Mechanisms and an Overview on the Role of Vascular Copper Transport Systems. *J. Vasc Res.* 2015. 52(3): 172–196.
- Vural P., Kabaca G., Firat R.D., Degirmencioglu S. Administration of Selenium Decreases Lipid Peroxidation and Increases Vascular Endothelial Growth Factor in Streptozotocin Induced Diabetes Mellitus. *Cell J.* 2017; 19(3): 452–460.
- Wang W.M., Liu Z., Liu A.J., Wang Y.X., Wang H.G., An D., Heng B., Xie L.H., Duan J.L., Liu Y.Q. The Zinc Ion Chelating Agent TPEN Attenuates Neuronal Death/apoptosis Caused by Hypoxia/ischemia Via Mediating the Pathophysiological Cascade Including Excitotoxicity, Oxidative Stress, and Inflammation. *CNS Neurosci Ther.* 2015; 21(9): 708–717. DOI: 10.1111/cns.12428.
- Zangieva Z.K., Torshin I.I., Gromova O.A., Nikonov A.A. Trace elements in the nervous tissue and ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* 2013; 113: 30–36.

Zhang L.W., Warrington J.P. Magnesium Sulfate Prevents Placental Ischemia-Induced Increases in Brain Water Content and Cerebrospinal Fluid Cytokines in Pregnant Rats. *Front Neurosci.* 2016; 8; 10: 561. DOI: 10.3389/fnins.2016.00561.

Zhao Y., Pan R., Li S., Luo Y., Yan F., Yin J., Qi Z., Yan Y., Ji X., Liu K.J. Chelating intracellularly accumulated zinc decreased ischemic brain injury through reducing neuronal apoptotic death. *Stroke.* 2014; 45(4): 1139–1147. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004296.

Zhuang S.F., Ye Q.Z. Cloning, expression and characterization of human vascular endothelial growth factor receptor 1 tyrosine kinase. *Sheng Wu Hua Xue Yu Sheng Wu Wu Li Xue Bao (Shanghai).* 2002; 34(1): 39–44.

Zimmermann C., Winnefeld K., Streck S., Roskos M., Haberl R.L. Antioxidant status in acute stroke patients and patients at stroke risk. *Eur Neurol.* 2004; 51(3): 157–161.



## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ КОСТНЫХ ОБРАЗЦОВ  
НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ДЕМИНЕРАЛИЗАЦИИ

Ю.Ю. Литвинов\*, В.В. Краснов

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»  
Министерства науки и высшего образования  
Российская Федерация, 117216, Москва, ул. Грина, д. 7

**РЕЗЮМЕ.** Цель работы – изучение элементного состава костных образцов на различных стадиях деминерализации для оценки качества получаемых биологических имплантационных средств

**Материалы и методы.** Объектом исследования – цилиндрические образцы нативной, частично деминерализованной и деминерализованной кортикальной кости от клинически здоровых животных (бык, возраст 1,5–2 года). Содержание химических элементов в образцах диафиза бедренной кости быка на различных стадиях деминерализации исследовали методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии.

**Результаты.** Установлены закономерности изменений содержания изученных химических элементов в костных образцах в зависимости от времени их деминерализации. На протяжении всего эксперимента наблюдалось постоянное снижение относительного процента химических элементов, образующих минеральную фазу кости, и увеличение относительного процента химических элементов, образующих органическую фазу костной ткани.

**Выводы.** Предложенный подход может быть использован при проведении оценки и контроля качества получаемых биологических имплантационных средств.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** элементный состав, костные образцы, деминерализованный костный матрикс.

**ВВЕДЕНИЕ**

Для замещения дефектов кости широко применяют имплантаты из различных биологических и синтетических материалов, среди которых наибольший интерес вызывает деминерализованный костный матрикс. Его получают путем деминерализации костной ткани до остаточного значения содержания кальция менее 5 % (Кирилова, 2004).

В процессе изготовления имплантатов и имплантационных препаратов с заданными свойствами на основе деминерализованного костного матрикса, необходимо проводить контроль степени их минерализации (Литвинов, 2019). Для выполнения такого контроля одним из перспективных методов является метод энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии, основанный на анализе энергии эмиссии рентгеновского спектра изучаемого образца и позволяющий определить его качественный и количественный состав (Синдо, Оикава 2006; Якубова и др., 2015).

Несмотря на многочисленные исследования элементного состава нативной костной ткани человека и животных, до сих пор остается неисследованным элементный состав кости на различных стадиях деминерализации.

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я – изучение элементного состава костных образцов на различных стадиях деминерализации для оценки качества получаемых биологических имплантационных средств.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Объектом исследования служили цилиндрические образцы (высотой 12 мм, диаметром 5 мм) нативной, частично деминерализованной и деминерализованной кортикальной кости (средняя треть диафиза бедренной кости) от клинически здоровых животных (бык, возраст 1,5–2 года).

Для придания необходимой формы и размеров костным образцам выполняли механическую обработку нативной кости в охлаждающей среде

\* Адрес для переписки:  
Литвинов Юрий Юрьевич  
e-mail: vilar.litvinov@mail.ru

с использованием полой фрезы и станка IzoMet 4000 (Buehler, США), оснащенного алмазным отрезным диском со сплошной кромкой 5LC Diamond (Buehler, США) (Ярыгин и др., 1998; Литвинов, 2019).

Для деминерализации костных образцов их инкубировали в соляной кислоте 0,8 моль/дм<sup>3</sup> при объемном соотношении 1:100 в течение 24, 48 и 72 ч. Затем все образцы разрезали на две равные части перпендикулярно продольной оси и исследовали смежные поверхности среза.

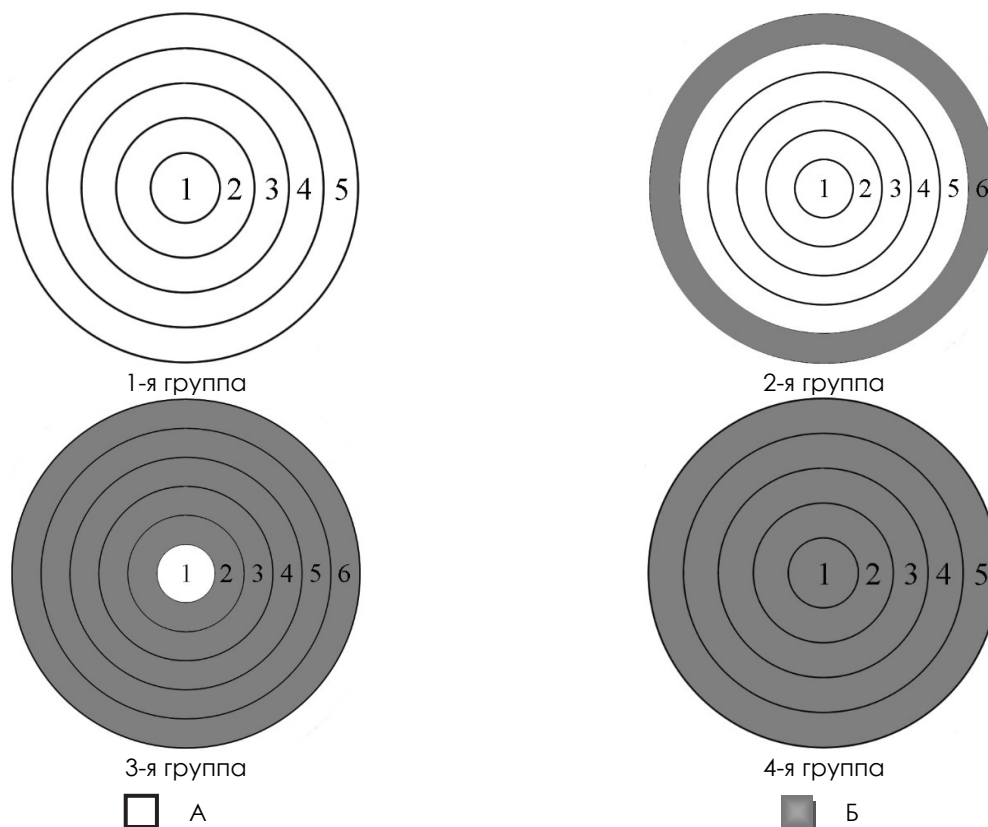
Изучение структуры и элементный анализ поверхностного слоя костных образцов проводили на базе ООО «Мелитэк» (Москва) с использованием сканирующего электронного микроскопа Phenom XL (Phenom-World BV., Нидерланды), оснащенным детектором для энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии и специализированным программным обеспечением для анализа элементного состава в точке Element Identification (Phenom-World BV., Нидерланды), позволяющим идентифицировать элементы в диапазоне от бора (5) до америция (95) периодической системы химических элементов.

Исследование элементного состава проводили в пяти точках каждой из зон поперечных

срезов костных образцов: нативные образцы – 1-я группа (контрольная),  $n = 5$ ; образцы после инкубирования в соляной кислоте в течение 24 ч – 2-я группа,  $n = 5$ ; 48 ч – 3-я группа,  $n = 5$ ; 72 ч – 4-я группа,  $n = 5$ . Во 2-й и 3-й группах исследовали как не деминерализованные (А), так и деминерализованные зоны (Б): 2-я группа (2А – не деминерализованные зоны 1-5, 2Б – деминерализованная зона 6), 3-я группа (3А – не деминерализованная зона 1, 3Б – деминерализованные зоны 2-6) (рис. 1).

Изучали содержание химических элементов, составляющих минеральную (Ca, P, Mg, Na) и органическую (O, N, C) основу костной ткани. Площадь каждой точки исследования составляла 0,001 мм<sup>2</sup>, время получения информации об элементном составе – 10–250 мс.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc, США). Для каждого показателя вычисляли среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD). Для сравнения средних значений в двух независимых группах применяли *t*-критерий Стьюдента. Различия показателей считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .



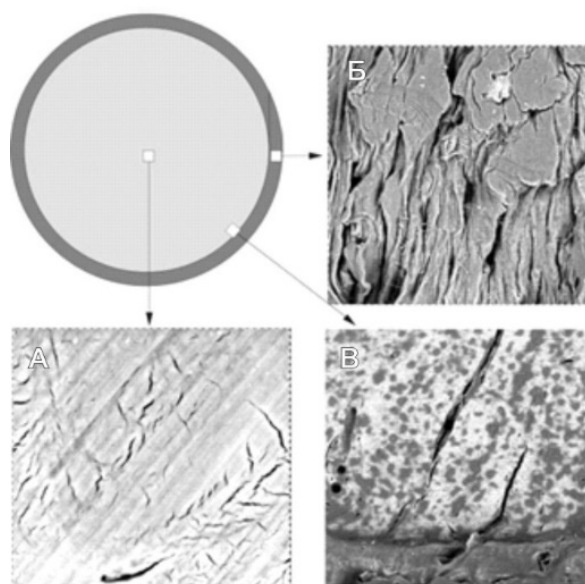
**Рис. 1.** Зоны исследования элементного состава поперечных срезов костных образцов 1-4 групп: А – не деминерализованные (светлый цвет), Б – деминерализованные (тёмный цвет)

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты объективной регистрации состояния поверхности торцевых срезов костных образцов показали, что микроструктура их поверхности сохранена и не претерпела температурных или деформационных изменений в процессе пробоподготовки.

На поперечном срезе частично деминерализованных образцов (2, 3 группа) наблюдался ярко выраженный фронт деминерализации (расположенный по периферии) с сохранившимся в центре не деминерализованным участком округлой формы. Ширина зоны с удаленной минеральной фазой варьировала во 2-й группе от 0,25 до 0,32 мм, в 3-й группе – от 1,96 до 2,49 мм. Структура компактного вещества не деминерализованной и деминерализованной кости была не повреждена (рис. 2).

Полученные результаты анализа элементного состава представлены в соотношении количества атомов каждого элемента к общему количеству атомов в процентах (таблица).



**Рис. 2.** Структура костной ткани на торцевом срезе образца после инкубации в соляной кислоте в течение 24 ч: А – не деминерализованная; Б – в зоне границы деминерализации; В – деминерализованная. СЭМ,  $\times 300$

**Таблица. Динамика элементного состава образцов костной ткани до, в процессе и после деминерализации**

Элемент	Доля атомов, %					
	1-я группа	2-я группа		3-я группа		4-я группа
		А	Б	А	Б	
Ca	10,7 $\pm$ 1,43	10,9 $\pm$ 1,49	2,4 $\pm$ 1,19*	10,2 $\pm$ 0,38	< IDL	< IDL
P	7,6 $\pm$ 0,69	7,3 $\pm$ 0,87	2,0 $\pm$ 0,73*	7,2 $\pm$ 0,09	0,6 $\pm$ 0,03*	0,2 $\pm$ 0,04*
Mg	0,6 $\pm$ 0,04	0,3 $\pm$ 0,05*	< IDL	0,3 $\pm$ 0,01*	< IDL	< IDL
Na	1,5 $\pm$ 0,19	1,2 $\pm$ 0,08*	< IDL	1,1 $\pm$ 0,02*	< IDL	< IDL
O	68,9 $\pm$ 1,60	64,5 $\pm$ 2,21*	59,9 $\pm$ 1,56*	65,7 $\pm$ 0,28*	68,1 $\pm$ 0,64	62,3 $\pm$ 1,51*
N	6,1 $\pm$ 0,71	9,5 $\pm$ 0,74*	15,5 $\pm$ 1,53*	9,1 $\pm$ 0,88*	13,1 $\pm$ 0,59*	15,6 $\pm$ 0,43*
C	4,5 $\pm$ 0,38	6,4 $\pm$ 0,75*	19,6 $\pm$ 0,47*	6,3 $\pm$ 0,92*	17,9 $\pm$ 0,40*	20,5 $\pm$ 0,52*
Ca/P	1,41	1,49	1,2	1,41	–	–

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с контролем; IDL – предел обнаружения прибора; А – не деминерализованная зона, Б – деминерализованная зона.

Представленные количественные данные свидетельствуют о существенных различиях химического состава нативной, частично деминерализованной и деминерализованной костной ткани.

При анализе нативных образцов 1-й группы с неизменным композитным составом полу-

чены данные о содержании основных химических элементов, которые составляют основу как органической, так минеральной фаз в компактном веществе кости. В процессе деминерализации у образцов группы 2А, в сравнении с первой контрольной группой образцов, наблюдалось увели-

чение относительного процентного содержания N и C – в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) с одновременным снижением концентрации Na – в 1,3 раза ( $p = 0,012$ ), Mg – в 2 раза ( $p < 0,001$ ). Содержание Ca и P оставалось практически без изменений. В зоне деминерализации (группа 2Б), по сравнению с нативными образцами 1-й группы, происходило значительное снижение относительного процентного содержания Ca – в 4,5 раза ( $p < 0,001$ ), P – в 3,5 раза ( $p < 0,001$ ) с одновременным увеличением относительного процентного содержания C – в 4,2 раза ( $p < 0,001$ ) и N – в 2,6 раза ( $p < 0,001$ ). Содержание Na и Mg оказалось ниже предела обнаружения прибора. У образцов группы 3А процентное соотношение изучаемых элементов практически не отличалось от такового группы 2А, однако в деминерализованной зоне содержание Ca, Na и Mg было ниже предела обнаружения прибора, а содержание P снизилось в 12,7 ( $p < 0,001$ ) раза по отношению к группе нативных костных образцов. В образцах группы 3Б и 4-й группы также не определялось наличие Ca, Na и Mg. Отмечалась наблюдаемая ранее тенденция снижения относительного процентного содержания P (которое достигло в 4-й группе в 38 раз,  $p < 0,001$ ), с одновременным увеличением относительного процентного содержания N (в 4-й группе – в 2,5 раза,  $p < 0,001$ ) и C (в 4-й группе – в 4,5 раза,  $p < 0,001$ ).

Соотношение содержания Ca/P в образцах 1-й группы составляло 1,41, группы 2А – 1,49, группы 2Б – 1,2 и группы 3А – 1,41. Кальциево-фосфатный коэффициент является важным показателем для оценки качества минерального матрикса нативной кости, используемой для изготовления костных имплантатов. Стереохимическое

соотношение Ca/P в кристаллическом апатите колеблется от 1,37 до 1,67, в аморфном фосфате оно более стабильно и составляет 1,5. Полученные нами данные сопоставимы с результатами других исследователей, изучавших элементный состав костной ткани в норме и при патологии (Аврунин, Корнилов, 2002; Герк и др., 2015; Писарева и др., 2015; Синицкий и др., 2021).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования элементного состава костных образцов на различных стадиях деминерализации методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии продемонстрировали на протяжении всего эксперимента перманентное снижение относительного процентного содержания химических элементов, формирующих минеральную фазу кости и увеличение относительного процентного содержания химических элементов, формирующих органическую фазу костной ткани.

Метод элементного анализа с использованием рентгеновской спектроскопии может быть рекомендован для оценки и контроля качества получаемых костных имплантатов на различных стадиях их изготовления (заготовка, отмывка, деминерализация, деорганификация, стерилизация, консервация, хранение и др.).

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках государственного задания FGUU-2022-0008.

## ЛИТЕРАТУРА

- Аврунин А.С., Корнилов Н.В. Зависимость статистических и динамических параметров минерального матрикса костной ткани от соотношения кристаллических и аморфных структур. *Гений Ортопедии*. 2001; (2): 44–48.
- Герк С.А., Голованова О.А. Элементный состав костной ткани человека в норме и при патологии. *Вестник Омского университета*. 2015; 4: 39–44.
- Кирилова И.А. Деминерализованный костный трансплантат как стимулятор остеогенеза: современные концепции. *Хирургия позвоночника*. 2004; (3): 105–110.
- Литвинов Ю.Ю. Получение костных имплантатов и имплантационных препаратов с антимикробными свойствами на основе стерильного деминерализованного костного матрикса. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019;22(3): 21–30.
- Писарева Е.В., Власов М.Ю., Волова Л.Т. Структура и свойства биоматериалов на основе минерального компонента костной ткани. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 5: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22675> (дата обращения: 14.06.2023).
- Синдо Д., Оикава Т. Аналитическая просвечивающая электронная микроскопия. М.: Техносфера, 2006. 256 с.
- Синицкий А.И., Коркмазов М.Ю., Дубинец И.Д., Учаев Д.А., Щербаков А.А., Колесников О.Л. Особенности элементного статуса костной ткани височной кости при острых и хронических гнойных заболеваниях среднего уха. *Микроэлементы в медицине*. 2021; 22(2): 36–42.

Якубова И.И., Острянка В.И., Тиньков В.А. Рентгеноспектральный анализ в изучении структуры эмали на этапах ее формирования и вторичной минерализации. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2015; 5(11): 1404–1407.

Ярыгин Н.В., Матвейчук И.В., Докторов А.А. Фреза для обработки кости. Пат. 7301, Заявка: 97111997. Оpubл. 16.08.1998.

## ELEMENTAL COMPOSITION OF BONE SAMPLES AT VARIOUS STAGES OF DEMINERALIZATION

**Y.Y. Litvinov, V.V. Krasnov**

FSBSI "All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants"  
of the Ministry of Science and Higher Education,  
7, Grina str., 117216, Moscow, Russian Federation;  
E-mail: vilar.litvinov@mail.ru

**ABSTRACT.** The content of chemical elements in the diaphysis samples of the femur of the bull at various stages of demineralization was studied by energy dispersion X-ray spectroscopy. Regularities of the change in the content of the studied chemical elements in bone samples were established depending on the time of their demineralization. During the experiment, a constant decrease in the relative percentage of chemical elements forming the bone mineral phase and an increase in the relative percentage of chemical elements forming the bone organic phase were found. Proposed approach can be used in evaluation and quality control of obtained products of biological implantation.

**KEYWORDS:** elemental composition, bone implants, demineralized bone matrix.

### REFERENCES

- Avrounin A.S., Kornilov N.V. The dependence of statistical and dynamic parameters of bone mineral matrix on the correlation of crystalline and amorphous structures. *Genij Ortopedii (Orthopaedic genius)*. 2001; (2): 44–48. (In Russ.)
- Gerk S.A., Golovanova O.A. Trace element composition of human bone tissue in normal and pathological condition. *Vestnik Omskogo universiteta*. 2015; 4: 39–44. (In Russ.)
- Kirilova I.A. Demineralized bone graft as an osteogenesis stimulator: current literature review. *Hirurgiâ pozvonočnika (Spine Surgery)*. 2004; (3): 105–110. (In Russ.)
- Litvinov Y.Y. Production of implant preparations with antimicrobial properties on the basis of sterile demineralized bone matrix. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii*. 2019; 22(3): 21–30. (In Russ.)
- Sindo D., Oikava T. Analytical transmission electron microscopy. M.: Tekhnosfera, 2006. 256.
- Pisareva E.V., Vlasov M.Y., Volova L.T. Structure and features of biomaterials based on mineral component of bone tissue. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya (Modern Problems of Science and Education. Surgery)*. 2015; 5: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22675> (date of application: 14.06.2023).
- Sinitskii A.I., Korkmazov M.Y., Dubinets I.D., Uchaev D.A., Shcherbakov A.A., Kolesnikov O.L. Features of the element status of the bone tissue of the timous bone in acute and chronic purulent diseases of the middle ear. *Mikroelementy v medicine (Trace elements in medicine)*. 2021; 22(2): 36–42. (In Russ.)
- Yakubova I.I., Ostryanko V.I., Tinkov V.A. X-ray spectral analysis in the study of enamel structure at the stages of its formation and secondary mineralization. *Byulleten' medicinskih Internet-konferencij (Bulletin of medical internet conferences)*. 2015; 5(11): 1404–1407. (In Russ.)
- Yarygin N.V., Matveychuk I.V., Doctorov A.A. Bone Milling Cutter. Patent: 7301, Application: 97111997. Published: 16.08.1998.

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

# ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ КАШТАНА КОНСКОГО (*AESCULUS HIPPOCASTANUM* L.) ЦВЕТКОВ, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

А.Д. Дунилин, О.В. Тринеева\*, А.С. Чистякова, А.А. Гудкова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»,  
Российская Федерация, 394006, г. Воронеж, Университетская пл., 1

**РЕЗЮМЕ.** Изучение химических элементов лекарственного растительного сырья (ЛРС) позволяет решать важные проблемы современной медицины, связанные с дефицитом нутриентов в питании человека. Каштан конский (*Aesculus hippocastanum* L.) широко известен своим специфическим (венотропным) действием на организм человека. Анализ литературных данных показал, что на данный момент элементный комплекс цветков конского каштана изучен недостаточно.

**Цель исследования** – изучение элементного состава цветков каштана конского, произрастающего в Воронежской области.

**Материалы и методы.** Объект исследования – высушенные цветки конского каштана, собранные в Воронежской области в период цветения (май 2021 г.), а также почва с места произрастания растения. Минеральный состав исследуемых объектов изучали методом хромато-масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Зольность общую и золу, нерастворимую в 10%-ной соляной кислоте, определяли по методике Государственной фармакопеи РФ, XIV изд.

**Результаты.** Исследуемые образцы цветков соответствовали требованиям нормативной документации по общей зольности сырья. В цветках конского каштана содержание элементов находилось в пределах 0,001–15114,44 мг/кг. Среди макроэлементов преобладают кальций (15114,44 мг/г) и калий (13020,18 мг/г); в меньшей степени цветки содержат натрий (195,24 мг/г). Микроэлементы составляют всего 1,16% всего минерального комплекса. Содержание токсичных нормируемых элементов в исследованных образцах ЛРС находилось в пределах допустимого содержания и не превышало в сумме 1,532 мг/кг. Установлено, что цветки конского каштана обладают достаточно высокой способностью к накоплению макроэлементов. Среди токсичных нормируемых элементов в цветках в наибольшей степени накапливается свинец (коэффициент накопления 0,08), однако все они относятся к элементам слабого захвата. Цветки каштана не являются концентраторами токсичных и потенциально токсичных элементов.

**Выводы.** Полученные данные являются актуальными с позиции дальнейших перспектив исследования цветков каштана конского, как нового источника ЛРС для внедрения его в Государственную фармакопею РФ и получения на его основе отечественных безопасных и эффективных ЛРП и БАД венотонизирующего, антиоксидантного и противовоспалительного действия.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** цветки каштана конского; элементный состав; хромато-масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой.

## ВВЕДЕНИЕ

Альтернативными источниками, способными восполнить баланс необходимых для организма веществ, являются лекарственные растения. Отмечается, что макро- и микроэлементы обладают определенным физиологическим действием при лечении и профилактике заболеваний и содержатся в растительных объектах в биологических концентрациях, что позволяет им легко усваиваться в

организме человека. Изучение элементов лекарственного растительного сырья (ЛРС) позволяет решать важные задачи современной медицины, связанные с дефицитом нутриентов в питании человека (Мирович и др., 2021).

Однако лекарственные растения помимо биоактивных элементов могут содержать и разнообразные соединения антропогенного проис-

\* Адрес для переписки:  
Тринеева Ольга Валерьевна  
E-mail: trineevaov@mail.ru

хождения, например, токсичные и условно токсичные тяжелые металлы, а также мышьяк. Имеются нормы их содержания (свинца, кадмия, мышьяка и ртути) в ЛРС и лекарственных растительных препаратах (ЛРП) (ОФС.1.5.3.0009.15 «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах») (ГФ РФ XIV, 2018). Наряду с ЛРП, в медицинской практике применяются биологически активные добавки (БАД). Безопасность их использования регламентирована СанПиН 2.3.2.1078-01 (Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.3.2.1078-01, 2002), где также нормируется содержание тех же токсичных элементов.

Каштан конский (*Aesculus hippocastanum* L.) – растение рода Конский каштан (*Aesculus* L.), семейства Конскокаштановые (*Hippocastanaceae* A. Rich.) широко известен своим специфическим (венотропным) воздействием на организм человека. Он повсеместно распространен на территории Российской Федерации. Из литературных источников известно, что фармакологическая активность сырья каштана конского (семян и плодов) связана с содержанием кумаринового гликозида эскулина (эскулозида) и его агликона эскулетина (эсцинола), оксикумаринового гликозида фраксина и его агликона фраксетина, а также тритерпенового сапонинового гликозида  $\beta$ -амиринового ряда – эсцина (до 13%) (Kapusta et. al., 2007; Яцок и др., 2009; Белов, 2020; Курченко и др., 2021). Официальным сырьем каштана являются семена, однако в народной медицине используются и другие части растения, в том числе и цветки. Основной действующей (венотонизирующей) фракцией цветков являются флавоноиды, среди которых идентифицированы производные кемпферола (3-О- $\alpha$ -арабинофуранозид, 3-О- $\beta$ -глюкопиранозид, 3-О- $\alpha$ -рамнопиранозид, 3-О- $\alpha$ -рамнопиранозил(1 $\rightarrow$ 6)-О- $\beta$ -глюкопиранозид) и кверцетина (3-О- $\alpha$ -арабинофуранозид, 3-О- $\beta$ -глюкопиранозид, 3-О- $\alpha$ -рамнопиранозил(1 $\rightarrow$ 6)-О- $\beta$ -глюкопиранозид (Dudek-Makuch et. al., 2011, 2013). В Европе начала девятнадцатого века порошки из коры и плодов применялись против малярии, лихорадок и дизентерии. Настой из цветков использовали при расширении вен, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, болезнях печени и простуде (Позняк, 2010; Дунилин, Чистякова, 2021).

Повышенная антропогенная нагрузка в Воронежской области обусловлена наличием большого количества автомобильных магистралей с

высокой транспортной проходимостью, производственных предприятий, разработкой никелевых месторождений и др., что отрицательно сказывается на экологической обстановке (Дьякова, 2022). В связи с этим изучение накопления элементных токсикантов в лекарственных растениях является важной задачей. Анализ литературных данных показал, что на данный момент элементный комплекс цветков каштана конского изучен недостаточно. Кроме того, включение данного сырья в Государственную фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ) с целью получения ЛРП на его основе требует оценки безопасности с точки зрения способности к накоплению экотоксикантов, в том числе нормируемых токсичных элементов.

Цель исследования – изучение элементного состава цветков каштана конского обыкновенного, произрастающего в Воронежской области.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования выступали цветки каштана конского, заготовленные в Воронежской области (центральный район г. Воронежа: 51,68° северной широты и 39,21° восточной долготы) в период цветения (май 2021 г.). Сырье высушивали естественным образом, рассыпав в сухом, проветриваемом месте тонким слоем. Хранение растительного сырья проводили в картонных коробках в сухих помещениях не более двух лет (ГФ РФ XIV, 2018).

Минеральный состав исследуемых объектов изучали методом хромато-масс-спектрологии с индуктивно связанной плазмой с использованием системы «ELAN-DRC». Перед проведением эксперимента, образцы цветков каштана конского подвергали измельчению до размера частиц сырья 0,5–1 мм. Точные навески образцов сырья помещали в патрон из фторопласта и добавляли смесь плавиковой и азотной кислот и далее подвергали кислотному разложению с помощью систем микроволновой пробоподготовки. Пробу троекратно промывали деионизированной водой. Аликвоту отбирали автоматическим дозатором (1,0 мл), доводили до 10 мл азотной кислотой и использовали для определения элементного состава. Правильность определения контролировали с помощью метода добавок. Для получения рабочих стандартных растворов смешивали несколько опорных многоэлементных стандартных растворов для масс-спектрометрии (Perkin-

Elmer) (Сливкин, Тринеева, 2016; Овсиенко и др., 2022; Галенко и др., 2022).

Золу общая и золу, нерастворимая в 10%-ной кислоте хлористоводородной, определяли по методикам ОФС ГФ XIV изд. (ГФ РФ XIV, 2018). Все результаты эксперимента статистически обрабатывали по требованиям ОФС ГФ XIV изд. (ГФ РФ XIV, 2018) с применением пакета программного обеспечения «Statistica 12.0» и «Microsoft EXCEL» 2016 г.

Исследовали также почву с места произрастания растения. Отбор почвы проводили в момент заготовки растительного сырья, образцы высушивали до постоянной массы, просеивали через сито с диаметром отверстий 0,5 мм (Рудая и др., 2018.) Для оценки способности цветков данного растения к концентрированию минеральных компонентов рассчитывали коэффициенты биологического накопления.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатель общей зольности сырья может быть использован для предварительной оценки общей суммы минеральных компонентов (табл. 1). Содержание золы, нерастворимой в HCl наиболее тесно коррелирует с накоплением тяжелых металлов в растении, так как известно, что хлориды тяжелых металлов (ртуть (II), свинец, серебро, медь и др.) характеризуются очень малой растворимостью в воде. На данное сырье отсутствует нормативная документация (НД), регламентирующая требования к зольности, поэтому для сравнения приведены общие рекомендованные критерии для морфологической группы «цветки» разных видов, представленных в ГФ РФ XIV изд. (ГФ РФ XIV, 2018). Изучаемые образцы цветков соответствовали по данным показателям требованиям НД (табл. 1).

В результате проведенного исследования в изучаемых объектах установлено наличие 64 элементов (табл. 2). Необходимо отметить, что цветки каштана конского содержат достаточно большое количество макроэлементов – 98,83% всего элементного состава (рис. 1).

В цветках каштана конского содержание элементов составило 0,001–15114,44 мг/кг с общим количеством 36369,47 мг/кг. Среди макро-

элементов преобладают кальций (15114,44 мкг/г) и калий (13020,18 мкг/г), в меньшей степени в цветках содержится натрий (195,24 мкг/г). Микроэлементы составляют лишь 1,16% общего минерального комплекса. Преобладающим элементом в этой группе оказался кремний (129,0 мкг/г). В максимальных количествах среди микро- и ультрамикроэлементов обнаружены Al, Fe, Si, Sr, Zn и Mn. Значительная доля элементов определялась в следовых количествах. Концентрации эссенциальных элементов, таких как Fe, Mn, Zn, Cr, Cu, Co, Se составили 24,8; 40,4; 36,37; 3,07; 3,41; 0,16; 0,72 мг/кг соответственно. Содержание условно эссенциальных и потенциально токсичных (Vn, Ni, Sr, Ti, Sb) варьировало от 0,01 до 49,24 мг/кг (Дьякова, 2020). Проведенный анализ позволил составить последовательности уменьшения концентраций элементов в ЛРС и почве с места произрастания:

ЛРС – Ca>K>P>Mg>Na>Si>Al>Sr>Mn>Zn>>Fe>Ba>Ti>Rb>Cu>Cr>Mo>Li>Se>Ni>V>Co;

Почва – Ca>K>P>Mg>Na>Si>Al>Sr>Mn>>Zn>Fe>Ba>Ti>Rb>Cu>Cr>Mo>Li>Se>Ni>V>Co.

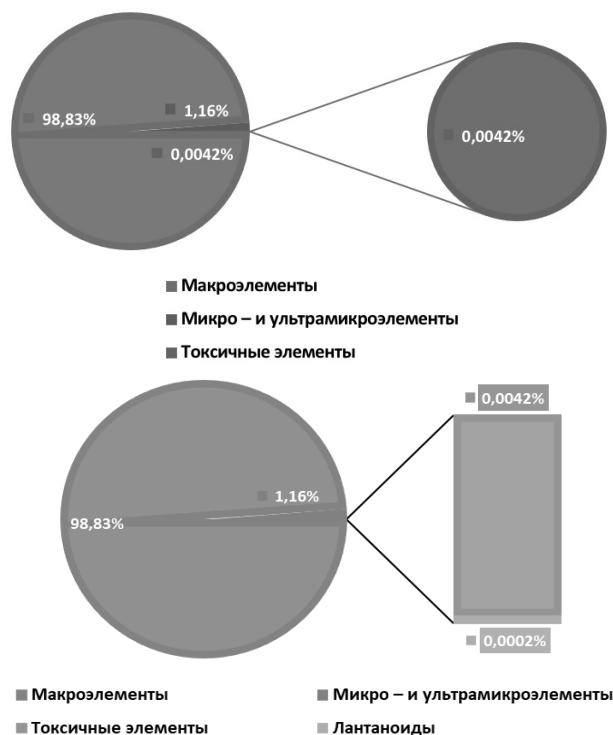


Рис. 1. Соотношение групп элементов в цветках каштана конского

Таблица 1. Результаты оценки золы общей и золы, не растворимой в HCl, цветков каштана конского

2	Показатель	Результат	Нормы по НД
1	Зола общая, %	6,80±0,65	Не более 9–12
2	Зола, нерастворимая в HCl, %	0,40±0,05	Не более 3–5



Таблица 2. **Элементный состав цветков каштана конского**

Элемент	Цветки каштана, мкг/г	Почва, мкг/г	Коэффициент накопления элемента в ЛРС
1	2	3	4
<i>Макроэлементы</i>			
Na	195,24	3600	0,05
Mg	1279,55	4500	0,28
P	6760,06	610	11,08
K	13020,18	9800	1,33
Ca	15114,44	14 200	1,06
Общее количество	36369,47	32710	–
<i>Микро- и ультрамикроэлементы</i>			
Si*	129	359000	0,0004
Al	123,19	31000	0,04
Fe *	24,8	17400	0,001
Sr	49,24	67	0,73
Mn*	40,4	390	0,1
Zn*	36,37	140	0,26
Ti	4,7	2200	0,002
Ba	6,01	260	0,23
Rb	3,6	53	0,07
Cr*	3,07	36	0,08
Cu *	3,41	21	0,16
Vn *	0,39	7,2	0,05
Li*	0,88	19	0,05
Mo*	1,08	1	1,08
Ni*	0,47	19,5	0,02
Se *	0,72	6,97	0,1
Zr	следы	84	0
Sn	следы	2,3	0
Co*	0,16	7	0,02
Sn	следы	следы	0
Y	0,02	12	0,002
Ga	0,02	9,4	0,002
Nb	0,01	5,9	0,002
Sb	0,01	0,47	0,02
Th	0,007	5,4	0,001
Cs	0,01	2,3	0,004
U	0,008	0,97	0,008
Ge	следы	1,3	0
Bi	0,001	0,21	0,005
Tl	0,004	0,28	0,14
Be	следы	0,91	0
Hf	следы	2,3	0
Ta	следы	0,39	0
W	следы	0,91	0
Au	следы	0,09	0
Общее количество	427,58	410626,8	–

Окончание табл. 2

1	2	3	4
<i>Токсичные элементы</i>			
Pb	1,44	18	0,08
Hg	0,004	0,09	0,04
As	0,08	следы	-
Cd	0,008	0,43	0,02
Общее количество	1,532	18,52	—
<i>Лантаноиды</i>			
La	0,02	19	0,001
Ce	следы	40,2	0
Pr	0,01	4,4	0,002
Nd	0,03	17	0,002
Sm	следы	3,3	0
Eu	следы	0,66	0
Gd	следы	3,2	0
Tb	следы	0,43	0
Dy	следы	2,3	0
Ho	следы	0,39	0
Er	следы	1,3	0
Tm	следы	0,19	0
Yb	следы	1,1	0
Lu	следы	0,15	0
Общее количество	0,06	93,62	-

П р и м е ч а н и е : \* – эссенциальные микроэлементы;  $p < 0,05$  – достоверность различий при сравнении между экспериментальными показателями.

Полученные данные показали незначительный переход элементов в цветки из почвы, что подтверждает литературные сведения о защите растениями своих репродуктивных органов – цветков от накопления в них экотоксикантов (Киреева и др. 2009; Серегин, 2009).

Содержание токсичных нормируемых элементов в изучаемом ЛРС было в пределах допустимого содержания (Pb – 6,0 мг/кг, Cd – 1,0 мг/кг, As – 0,5 мг/кг, Hg – 0,1 мг/кг) и не превышало суммарно 1,532 мг/кг. Содержание этих элементов в цветках убывало в ряду Pb>As>Cd>Hg.

Рассчитав коэффициенты накопления элементов в ЛРС и классифицируя их по Перельману (Перельман, 1975), установили, что цветки каштана конского имеют достаточно высокую способность к аккумуляции макроэлементов, в частности P (элемент энергичного накопления). Менее эффективно аккумулируется в цветках K, Ca и Mo (элементы сильного накопления). Na, Al, Rb, Cr, V, Li, Ni, Co, Sb относятся к элементам слабого захвата. Такие элементы как Mg, Sr, Mn, Zn, Ba, Se и Ta относятся к группе слабого

накопления и среднего захвата. Остальные обнаруженные минеральные компоненты принадлежат группе слабого накопления и очень слабого захвата (Гудкова и др., 2019). Среди токсичных нормируемых элементов в цветках в наибольшей степени накапливается свинец (коэффициент накопления 0,08), однако все они при этом относятся к элементам слабого захвата. Следовательно, при сборе цветков даже от дикорастущих растений, произрастающих в условиях урбобиоценозов, значительного содержания контролируемых элементов в сырье не обнаружится. Распределение элементов в цветках каштана конского по классификации А.И. Перельмана представлено на рис. 2.

В растительном сырье и почвах с места культивирования растения обнаружены элементы, содержащиеся в следовых количествах (Be, Hf, Ta, W, Au, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu).

Также в следовых количествах в почве выявлены такие элементы как Zr, Ag, Te и Pt, в цветках каштана эти элементы не найдены (Глу-

бокова, Тузилина, 2017). Доли наиболее важных элементов в минеральном комплексе цветков каштана представлены на рис. 3.

В табл. 3 приведены показатели предельно допустимых концентраций (ПДК) некоторых элементов, установленные для ЛРС в соответствии с Государственной фармакопеей РФ. Сравнивая экспериментальные и литературные данные, можно сделать заключение о том, что все элементы не превышают установленных ПДК и находятся в количествах, значительно ниже порога их токсич-

ности (ГФ РФ XIV, 2018). Известно, что пищевая ценность лекарственных растений включает не только аккумуляции биологически активных соединений, но и наличие жизненно важных для организма человека химических элементов. Результаты оценки пищевой ценности поступления макро- и микроэлементов при использовании цветков каштана приведены в табл. 3. С этой точки зрения данное сырье можно считать источником таких эссенциальных элементов как К, Са, Р, Мп, Сг, Zn и Mg.



Рис. 2. Распределение элементов в цветках каштана конского по классификации А.И. Перельмана (по Кбп)

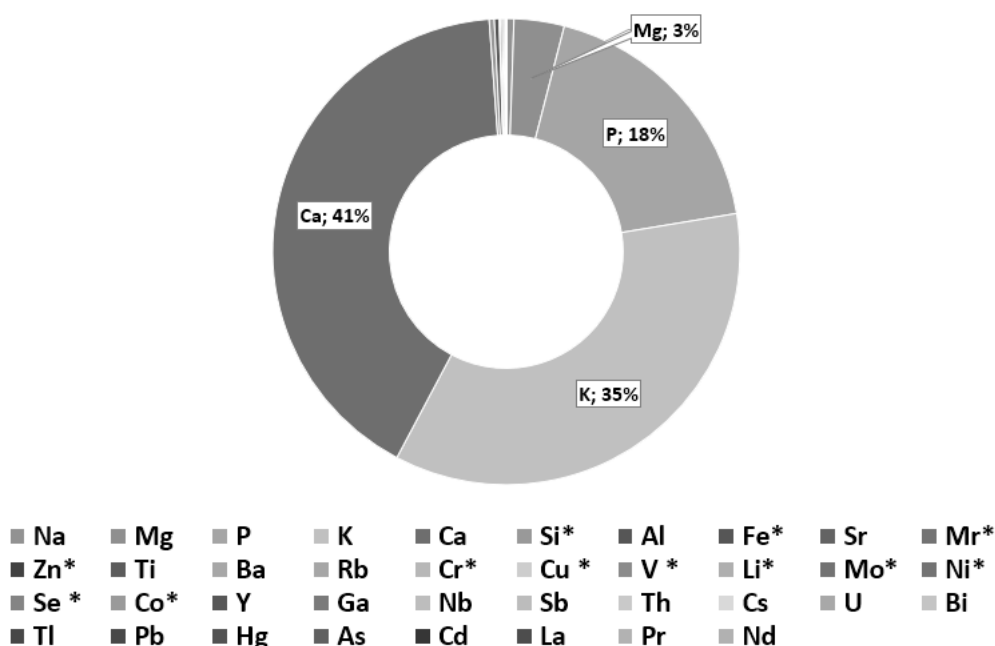


Рис. 3. Доли наиболее важных элементов в минеральном комплексе цветков каштана

Таблица 3. **Предельно допустимые концентрации некоторых макро- и микроэлементов**

Элемент	ПДК, мкг/г	Цветки каштана конского		Литературные данные (Сливкин, Тринеева, 2016)		
		мкг/г	% от суточной потребности в 100 г сырья	Оптимальная физиологическая потребность для взрослого человека в сутки, мг	Порог токсичности, мг/сутки	Всасываемость, %
Fe	–	24,8	14	15,0–20,0	200	10
Cu	–	3,41	15	2,0–2,5	200	50
Ni	–	0,47	6,7	0,6–0,8	20	–
Zn	–	36,37	32	10,0–12,0	600	50
Cr	–	3,07	614	0,05	5	10
Co	–	0,16	11	0,1–0,2	500	30
K	–	13020,18	52	2500	7 г	100
Na	–	195,24	1,6	1100–1300	15 г	–
Mg	–	1279,55	32	400	30 г	30
Ca	–	15114,44	150	800–1200	–	30
P	–	6760,06	84,5	800	–	80
Mn	–	40,4	73,45	5,0–6,0	40	10
Pb	6	1,44	–	–	1,0	–
Hg	0,1	0,004	–	–	10	–
As	0,5	0,08	–	–	0,03	–
Cd	1	0,008	–	–	0,4	–

Таблица 4. **Содержание элементов в цветках и др. органах каштана конского, заготовленных на различных территориях, % от общей суммы**

Элемент	Курская область (Яцок и др., 2017)		Италия (г. Модена) (Durante C. et. al., 2021)	Индия (Mishra M.L. et. al., 2018)	Экспериментальные данные, цветки
	Листья	Цветки	Семена		
Макроэлементы					
Na	0,3	1,0	0,45	–	0,53
K	25,0	25,0	57,35	–	35,38
Ca	10,0	6,0	2,214	1,13	41,07
P	3,0	3,0	32,4	–	18,37
Mg	8,0	3,0	0,33	–	3,48
Микро- и ультрамикроэлементы					
Al	0,60	0,40	0,13	-	0,35
Fe	0,30	0,70	3,63	1,17	0,07
Cu	0,03	0,02	0,157	0,08	0,01
Zn	0,03	0,01	0,077	0,97	0,099
Pb	0,0006	0,0006	–	–	0,0039
Mn	0,10	0,200	0,05	0,07	0,11
V	0,0002	0,0006	–	–	0,0011
Ba	0,040	0,060	–	–	0,016
Ni	0,005	0,004	0,18	–	0,0013
Sr	0,050	0,050	0,091	–	0,13
Cr	0,004	0,003	–	–	0,008
Zr	0,003	0,003	-	–	0
Ga	0,0002	0,0001	-	–	0,00005
Be	0,0006	0,0006	–	–	0

В последние годы установлено активное действие лантанидов на растения (Водяницкий и др., 2016). Долгие годы они рассматривались как биологически инертные элементы для живых организмов. Исследования ученых (Cotruvo J., 2019; He and Qiu, 2022) показали, что La и Ce вызывают окислительный стресс, расход энергии, повреждение ДНК и нарушение мембран растительной клетки, другие специфически встраиваются в бактериальную алкогольдегидрогеназу, нарушая метаболические процессы. Предположительно, лантаноиды не так токсичны, как другие тяжелые металлы, такие как Cd или As, но могут быть хронически токсичными для людей и вызывать долгосрочные побочные эффекты. Во многих растениях уменьшение накопления лантанидов идет в таком порядке: корни > листья > стебли > цветки/плоды. Полученные данные показали, что на долю лантаноидов приходится всего лишь 0,0002% от комплекса микро- и ультрамикроэлементов цветков каштана.

Для сравнительной оценки полученных результатов содержания различных элементов в цветках и других органах каштана конского представлены данные (табл. 4), имеющиеся в доступных литературных источниках (Яцюк, Елецкая, 2017; Durante et. al., 2021).

В целом для цветков каштана, произрастающего на территории Центрального Черноземья, выявляются общие закономерности накопления отдельных элементов. В частности, наиболее накапливаемыми среди макроэлементов являются К и Са, среди микроэлементов – Al и Mn. Семена, как свидетельствуют данные литературы (Durante et. al., 2021), интенсивно накапливают

макроэлементы, кроме К и Са, Р, а среди микроэлементов – Fe, Ni, Cu и Al (табл. 4). Семена каштана индийского (Mishra et. al., 2018) концентрируют Fe и Zn (табл. 4). Для Центрально-Черноземного региона РФ, не установлено накопление токсичных элементов цветками каштана конского. Следовательно, целесообразным является дальнейшее всестороннее изучение фитохимического состава цветков с целью разработки и внедрения ЛРП на их основе.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное исследование позволило сделать вывод о том, что цветки каштана обладают разнообразным макро- и микроэлементным составом. Анализ данных подтвердил, что цветки каштана не являются концентраторами токсичных и потенциально токсичных элементов, содержание нормируемых тяжелых металлов и As не превышает установленных нормативов. Исследуемое сырье обладает высокой способностью к аккумуляции из почвы различных макроэлементов (Р, К и Са). Более 55% идентифицированных микроэлементов в цветках относятся к элементам слабого накопления и очень слабого захвата.

Полученные данные являются актуальными с позиции дальнейших перспектив исследования цветков каштана конского как нового источника ЛРС, для внедрения его в Государственную фармакопею РФ и получения на его основе отечественных безопасных и эффективных ЛРП и БАД венотонизирующего, капилляроукрепляющего, антиоксидатного и противовоспалительного действия.

## ЛИТЕРАТУРА

- Белов П.В. Фармакогностическое исследование каштана конского обыкновенного (*Aesculus hippocastanum* L.) как перспективного источника биологически активных веществ: Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических. Самара, 2020. 164 с.
- Водяницкий Ю.Н., Рогова О.Б. Биогеохимия лантанидов в почвах. Бюллетень Почвенного института им. В.В. Докучаева. 2016; 84: 101–118. DOI: 10.19047/0136-1694-2016-84-101-118.
- Галенко М.С., Аляутдин Р.Н., Гравель И.В. Применение атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой для анализа тяжелых металлов и мышьяка в настойках. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2022; 12(2): 173–182.
- Глубокова М.Н., Тузилина Н.В. Изучение аккумуляции ионов тяжелых металлов растениями. Фармацевтическая ботаника: современность и перспективы: Сборник материалов, Самара, 07 октября 2017 года / ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России; Под редакцией В.А. Куркина. – Самара: Самарский государственный медицинский университет. 2017: 24–28.
- Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Том IV. Москва: Федеральная электронная медицинская библиотека Режим доступа: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4>.
- Гудкова А.А., Чистякова А.С., Сливкин А.И., Сорокина А.А. Сравнительное изучение минерального комплекса травы горца почечуйного (*Polygonum persicaria* L.) и горца войлочного (*Persicaria tomentosa* (Schrank) E.P. Bicknell)). Микроэлементы в медицине. 2019; 20(1): 25–42. DOI: 10.19112/2413-6174-2019-20-1-35-42.

Дунилин А.Д., Чистякова А.С. Определение содержания экстрактивных веществ в цветках каштана конского обыкновенного, заготовленного в Воронежской области. Молодежь и наука: шаг к успеху: Сборник научных статей 5-й Всероссийской научной конференции перспективных разработок молодых ученых. В 4 томах, Курск, 22–23 марта 2021 года / Отв. редактор М.С. Разумов. Том 3. Курск: Юго-Западный государственный университет, 2021: 161–163.

Дьякова Н.А. Накопление тяжелых металлов и мышьяка цветками липы сердцевидной, произрастающей в агро- и урбоэкосистемах Воронежской области. Труды КарНЦ РАН. 2020; 5.

Дьякова Н.А. Эколого-фармакогностическая оценка качества травы пустырника пятилопастного, произрастающего в различных урбо- и агробиоценозах Воронежской области. Традиционная медицина. 2022; 4(70): 44–48.

Киреева Н.А., Новоселова Е.И., Ерохина Н.И., Григориади А.С. Накопление бенз(а)пирена в системе «Почва растение» при загрязнении нефтью и внесении активного ила. Вестник ОГУ. 2009. 6.

Курченко В.П., Сушинская Н.В., Майорова К.И., Тарун Е.И., Бондарук А.М., Цыганков В.Г., Фатыхова С.А., Шабуня П.С. Состав биологически активных веществ каштана конского (*Aesculus hippocastanum* L.). Экобиотех. 2021; 4(1): 33–39. DOI: 10.31163/2618-964X-2021-4-1-33-39.

Мирович В.М., Посохина А.А., Петухова С.А., Оленников Д.Н., Дударева Л.В. Компонентный состав фенольных соединений и терпеноидов растительного сбора ангиопротекторного. Химия растительного сырья. 2021. 4: 145–155. DOI: 10.14258/jcrpm.2021049412.

Мирович В.М., Соколова Я.В., Чебыкин Е.П. Исследование элементного состава надземных органов пустырника уменьшенного (*Leonurus deminutus* V.KRECZ.), произрастающего в Центральной Сибири. Человек и его здоровье. 2021; 4

Овсиенко С.Е., Кузьмина Н.Е., Щукин В.М., Блинкова Е.А. Оценка методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой степени перехода элементных контаминантов из сопряженных почв в семена тыквы. Химико-фармацевтический журнал. 2022; 56(10): 39–43.

Позняк С.С. Накопление тяжелых металлов в растительности овощных агрофитоценозов в условиях техногенного загрязнения почвенного покрова. Веснік МДПУ імя І.П. Шамякіна. 2010; 3: 28.

Рудая М.А., Тринеева О.В., Сливкин А.И. Исследование элементного состава плодов Облепихи крушиновидной (*Hippophae rhamnoides* L.) различных сортов. Микроэлементы в медицине. 2018; 19(3): 49–59. DOI: 10.19112/2413-6174-2018-19-3-49-59.

СанПин 2.3.2.1078-01. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. Введ. 2002-09-01. Режим доступа: <https://docplan.ru/Data2/1/4293855/4293855259.htm>.

Серегин И.В. Распределение тяжелых металлов в растениях и их действие на рост: автореф. диссертации доктора биологических наук. Москва, 2009. 54 с.

Сливкин А.И., Тринеева О.В. Исследования элементного состава лекарственного растительного сырья методом масс-спектрометрии (на примере листьев крапивы двудомной и плодов облепихи крушиновидной). Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2016; 1: 152–156.

Яцюк В.Я., Елецкая О.А. Элементный состав некоторых видов сырья *Aesculus hippocastanum* L. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2017; 26(275): 158–167.

Яцюк В.Я., Сошникова О.В., Брыжа Л.Н. 2009. Исследование биологически активных веществ каштана конского. Актуальные проблемы регионоведения. Курск. 227–228.

Cotruvo J. The Chemistry of Lanthanides in Biology: Recent Discoveries, Emerging Principles, and Technological Applications. ACS Cent. Sci. 2019; 5(9): 1496–1506. DOI: 10.1021/acscentsci.9b00642.

Dudek-Makuch M., Matlawska I. Coumarins in Horse Chestnut flowers. Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. 2013; 3(70): 517–522.

Dudek-Makuch M., Matlawska I. Flavonoids from the flowers of *Aesculus hippocastanum* L. Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. 2011; 3(68): 403–408.

Durante C., Cocchi M., Lancellotti L., Maletti L., Marchetti A., Roncaglia F., Sighinolfi S., Tassi L. Analytical Concentrations of Some Elements in Seeds and Crude Extracts from *Aesculus hippocastanum*, by ICP-OES Technique. Agronomy. 2021; 11(1): 47. DOI.org/10.3390/agronomy11010047.

He E., Qiu H. Lanthanum and cerium disrupt similar biological pathways and interact synergistically in *Triticum aestivum* as revealed by metabolomic profiling and quantitative modeling. Journal of Hazardous Materials. 2022; 426: 127831. doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127831.

Kapusta I., Janda B., Szajwaj B., Stochmal A., Sonia P., Pizza C., Franceschi F., Franz C., Oleszek W. Flavonoids in Horse Chestnut (*Aesculus hippocastanum*) seeds and powdered waste water by products. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2007; 55(21): 8485–8490.

Mishra M.L., Sood S., Sood A., Singh B., Gulati A., Shukla U.N. Phyto-nutritional and mineral composition of Indian Horse Chestnut (*Aesculus indica*) seeds. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 2018; 7(1): 2159–2162. DOI: 10.1021/jf071709t.

## ELEMENTAL COMPOSITION OF HORSE CHESTNUT (*AESCULUS HIPPOCASTANUM* L.) FLOWERS GROWING IN VORONEZH REGION

A.D. Dunilin, O.V. Trineeva, A.S. Chistyakova, A.A. Gudkova

Voronezh State University,  
Universitetskaya pl., 1, Voronezh, 394006, Russian Federation

**ABSTRACT.** The study of elements of medicinal plant raw materials (MPRM) allows solving important problems of modern medicine associated with nutrient deficiency in human nutrition. Horse chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.) is widely known for its specific (venotropic) effect on the human body. An analysis of the literature data showed that at the moment the elemental complex of horse chestnut flowers has not been studied enough.

**The aim of the study** was study of the elemental composition of flowers of horse chestnut, growing in the Voronezh region.

**Materials and methods.** The objects in the work were dried horse chestnut flowers harvested in the Voronezh region during the flowering period (May 2021), as well as soil from the place where the plant grows. The mineral composition of the studied objects was studied by the method of chromato-mass spectroscopy with inductively coupled plasma. Total ash and ash insoluble in 10% hydrochloric acid were determined according to the methods of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV ed.

**Results.** The studied samples of flowers corresponded to the requirements of regulatory documentation in terms of the total ash content of raw materials. In horse chestnut flowers, the content of elements was in the range of 0.001 - 15114.44 mg/kg. Among the macronutrients, calcium (15114.44 µg/g) and potassium (13020.18 µg/g) predominate; in a smaller steppe, flowers contain sodium (195.24 µg/g). Trace elements make up only 1.16% of the total mineral complex. The content of toxic normalized elements in the studied MMR was within the permissible content and did not exceed a total of 1.532 mg/kg. Calculating the coefficients of accumulation of elements in the MPRM, it was found that horse chestnut flowers have a fairly high ability to accumulate macroelements. Among the toxic normalized elements in flowers, lead accumulates to the greatest extent (accumulation coefficient 0.08), however, all of them are classified as weak capture elements. Chestnut flowers are not concentrators of toxic and potentially toxic elements.

**Conclusions.** The data obtained are relevant from the standpoint of further prospects for the study of horse chestnut flowers, as a new source of medicinal products for its introduction into the State Pharmacopoeia of the Russian Federation and obtaining domestic safe and effective medicinal products and dietary supplements with venotonic, antioxidant and anti-inflammatory effects on its basis.

**KEYWORDS:** horse chestnut flowers; elemental composition; inductively coupled plasma chromato-mass spectroscopy.

### REFERENCES

- Belov P.V. Pharmacognostic study of horse chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.) as a promising source of biologically active substances: Dissertation for the degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences. Samara. 2020. 164 p. (In Russ.).
- Vodyanitskiy Yu.N., Rogova O.B. Biogeochemistry of lanthanides in soils. Byulleten Pochvennogo instituta imeni V.V. Dokuchaeva = Dokuchaev Soil Bulletin. 2016; 84: 101-118. DOI: 10.19047/0136-1694-2016-84-101-118. (in Russ.).
- Galenko M.S., Alyautdin R.N., Gravel I.V. Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectrometry for the Analysis of Heavy Metals and Arsenic in Tinctures. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation. 2022; 12(2): 173-182. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-173-182>.
- Glubokova M.N., Tuzilina N.V. Studying the accumulation of heavy metal ions by plants. Pharmaceutical Botany: modernity and prospects: Collection of materials, Samara, October 07, 2017 / Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Edited by V.A. Kurkin. Samara: Samara State Medical University, 2017: 24-28. (In Russ.).
- Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. XIV izd. Rezhim dostupa: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v14/vol4> (In Russ.).
- Gudkova A.A., Chistyakova A.S., Slivkin A.I., Sorokina A.A. Comparative study of the mineral complex of the herb of the mountaineer pochechuyny (*Polygonum persicaria* L.) and the felt mountaineer (*Persicaria tomentosa* (Schränk) E.P. Bicknell)). Mikroelementy v meditsine = Trace elements in medicine. 2019; 20(1): 25-42. DOI: 10.19112/2413-6174-2019-20-1-35-42 (In Russ.).
- Dunilin, A.D., Chistyakova A.S. Determination of the content of extractive substances in the flowers of horse chestnut harvested in the Voronezh region. Youth and science: a step to success: A collection of scientific articles of the 5<sup>th</sup> All-Russian Scientific Conference of promising developments of young scientists. In 4 vol., Kursk, March 22-23, 2021 / Editor M.S. Razumov. Volume 3. – Kursk: Southwest State University. 2021: 161-163. (In Russ.).

Dyakova N.A. Accumulation of heavy metals and arsenic by heart-shaped linden flowers growing in agro- and urban-eco-systems of the Voronezh region. Proceedings of KarSC RAS. 2020; 5. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/nakoplenietyazhelyh-metallov-i-myshyaka-tsvetkami-lipy-serdtsevidnoy-proizrastayushey-v-agro-i-urboeko-sistemah-voronezhskoy-oblasti>.

Dyakova N.A. Ecological and pharmacognostic assessment of the quality of motherwort herb five-lobed growing in various urban- and agrobiocenoses of the Voronezh region. Traditsionnaya meditsina = Traditional Medicine. 2022; 4(70): 44–48. (In Russ.).

Kireeva N.A., Novoselova E.I., Erokhina N.I., Grigoriadi A.S. Accumulation of benz(a)pyrene in the "Soil plant" system during oil pollution and the introduction of activated sludge. Vestnik OGU = Bulletin of OSU. 2009. 6. (In Russ.).

Kurchenko V.P., Sushinskaya N.V., Mayorova K.I., Tarun E.I., Bondaruk A.M., Tsygankov V.G., Fatyhova S.A., Shabunya P.S. Composition of biologically active substances of horse chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.). Ecobiotech. 2021; 4(1): 33–39. DOI: 10.31163/2618-964X-2021-4-1-33-39. (In Russ.).

Mirovich V.M., Posokhina A.A., Petukhova S.A., Olennikov D.N., Dudareva L.V. Component composition of phenolic compounds and terpenoids of plant collection of angioprotective. Himiya rastitelnogo sirya = Chemistry of plant raw materials. 2021. 4: 145–155. DOI: 10.14258/jcprm.2021049412. (In Russ.).

Mirovich V.M., Sokolova Y.V., Chebykin E.P. Study of the elemental composition of the aboveground organs of the reduced motherwort (*Leonurus deminutus* V.KREZ.), growing in Central Siberia. Chelovek i ego zdorov'e = Humans and their health. 2021; 4 (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-elementnogo-sostava-nadzemnyh-organov-pustyrnika-umenshennogo-leonurus-deminutus-v-kresz-proizrastayushchego-v>.

Ovsienko S.E., Kuzmina N.E., Shchukin V.M., Blinkova E.A. Evaluation by inductively coupled plasma mass spectrometry of the degree of transition of elemental contaminants from conjugated soils to pumpkin seeds. Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal. 2022; 56(10): 39–43 (In Russ.).

Poznyak S.S. Accumulation of heavy metals in the plant life of vegetable agrophytocenoses in the conditions of technogenic pollution of the soil cover. Vestnik MSPU named after I.P. Shamyakin. 2010; 3: 28. (In Russ.).

Rudaya M.A., Trineeva O.V., Slivkin A.I. Investigation of the elemental composition of the fruits of buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) of various varieties. Mikroelementy v meditsine = Trace elements in medicine. 2018; 19(3): 49–59. DOI: 10.19112/2413-6174-2018-19-3-49-59 (In Russ.).

SanPiN 2.3.2.1078-01. Hygienic requirements for the safety and nutritional value of food products. Introduction. 2002-09-01. Rezhim dostupa: <https://docplan.ru/Data2/1/4293855/4293855259.htm> (In Russ.).

Seregin, I.V. Distribution of heavy metals in plants and their effect on growth: avtoref. dissertation Doctor of Biological Sciences. Moscow, 2009. 54 p. (In Russ.).

Slivkin A.I., Trineeva O.V. Studies of the elemental composition of medicinal plant raw materials by mass spectrometry (on the example of leaves of dioecious nettle and fruits of buckthorn). Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya = Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. 2016; 1: 152–156. (In Russ.).

Yatsyuk V.Ya., Yeletskaia O.A. Elemental composition of some raw materials *Aesculus hippocastanum* L. Scientific bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2017; 26(275): 158–167 (In Russ.).

Yatsyuk V.Ya., Soshnikova O.V., Bryzha L.N. Research of biologically active substances of horse chestnut. Actual problems of regional studies. Kursk. 2009. 227–228. (In Russ.).

Cotruvo J. The Chemistry of Lanthanides in Biology: Recent Discoveries, Emerging Principles, and Technological Applications. ACS Cent. Sci. 2019; 5(9): 1496–1506. DOI: 10.1021/acscentsci.9b00642.

Dudek-Makuch M., Matlawska I. Coumarins in Horse Chestnut flowers. Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. 2013; 3(70): 517–522.

Dudek-Makuch M., Matlawska I. Flavonoids from the flowers of *Aesculus hippocastanum* L. Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. 2011; 3(68): 403–408.

Durante C, Cocchi M, Lancellotti L, Maletti L, Marchetti A, Roncaglia F, Sighinolfi S, Tassi L. Analytical Concentrations of Some Elements in Seeds and Crude Extracts from *Aesculus hippocastanum*, by ICP-OES Technique. Agronomy. 2021; 11(1): 47. DOI.org/10.3390/agronomy11010047.

He E., Qiu H. Lanthanum and cerium disrupt similar biological pathways and interact synergistically in *Triticum aestivum* as revealed by metabolomic profiling and quantitative modeling. Journal of Hazardous Materials. 2022; 426: 127831. doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127831.

Kapusta I. Janda B., Szajwaj B., Stochmal A., Sonia P., Pizza C., Franceschi F., Franz C., Oleszek W. Flavonoids in Horse Chestnut (*Aesculus hippocastanum*) seeds and powdered waste water by products. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2007; 55(21): 8485–8490.

Mishra M.L., Sood S., Sood A., Singh B., Gulati A., Shukla U.N. Phyto-nutritional and mineral composition of Indian Horse Chestnut (*Aesculus indica*) seeds. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 2018; 7(1): 2159–2162. DOI: 10.1021/jf071709t.



## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

СОДЕРЖАНИЕ МАРГАНЦА, ЦИНКА И МЕДИ  
В ГРУДНОМ СБОРЕ № 4 И ЕГО НАСТОЯХ

И.В. Гравель, Е.И. Рак, Е.Н. Попова, Д.В. Лёвушкин\*

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

**РЕЗЮМЕ.** **Актуальность.** В растениях марганец, цинк и медь находятся в биологически доступных формах, которые легко усваиваются при приеме лекарственных растительных препаратов. Однако лекарственные растительные препараты не рассматриваются как источник минеральных веществ.

**Цель исследования** – изучение содержания марганца, цинка и меди в грудном сборе № 4 и его компонентах, реализуемых в Российской Федерации.

**Материалы и методы.** Объект исследования – грудной сбор № 4 производства ОАО «Красногорсклексредства», а также его компоненты: ромашки аптечной цветки, календулы лекарственной цветки, мяты перечной листья, багульника болотного побеги, солодки корни, фиалки трава. Содержание элементов в лекарственном растительном сырье и в настоях из него измеряли методом атомно-эмиссионной спектроскопии.

**Результаты.** Установлено, что в грудном сборе № 4 содержание исследуемых микроэлементов варьировало в диапазоне 8,59–282,14 мг/кг, переход в водные извлечения составил 33,6–44,8%. Переход микроэлементов из сбора в настой оказался выше, чем из отдельных компонентов. Возможное суточное поступление марганца, цинка и меди с водным извлечением составило  $23,26 \pm 2,06$ ;  $0,80 \pm 0,06$ ;  $2,28 \pm 0,18$  мг/сут соответственно.

**Выводы.** Исследование показало, что грудной сбор № 4 можно рассматривать как дополнительный источник марганца, цинка и меди.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** микроэлементы, лекарственные растения, лекарственные растительные препараты, атомно-эмиссионная спектроскопия.

## ВВЕДЕНИЕ

В результате последствий пандемии COVID-19 респираторная патология вышла на первое место в мире по заболеваемости и смертности. В настоящее время продолжают активные поиски новых способов лечения респираторных заболеваний. В этой связи перспективным направлением является исследование уже имеющихся растительных препаратов, обладающих отхаркивающим и противовоспалительным эффектами.

В России в комплексной терапии заболеваний дыхательной системы активно применяется грудной сбор № 4. В его состав входят: ромашки аптечной цветки – 20%, багульника болотного побеги – 20%, календулы лекарственной цветки – 20%, фиалки трава – 20%, солодки корни – 15%, мяты перечной листья – 5%. Комбинация перечисленных лекарственных растений уже по-

казала свою эффективность для лечения и профилактики респираторных заболеваний. На сегодняшний день достигнут значительный прогресс в понимании влияния микроэлементов на респираторные функции, в особенности на активность воспаления в дыхательных путях.

Грудной сбор № 4 оказывает свой фармакологический эффект за счет комбинации биологически активных соединений и минеральных веществ. Согласно исследованиям, в грудном сборе № 4 содержится большое количество макроэлементов, которые могут влиять на проявление терапевтического действия данного сбора (Гравель и др., 2021).

Потребности организма в жизненно важных элементах, к числу которых относятся марганец, медь и цинк, требуют регулярного восполнения. В частности, марганец (Mn) является необходимым компонентом для обеспечения многих фи-

\* Адрес для переписки:  
Лёвушкин Дмитрий Владимирович  
E-mail: istomam@gmail.com

зиологических функций. Катионы  $Mn^{2+}$  входят в состав многих металлоферментов (аргиназа, пируваткарбоксилаза, супероксиддисмутаза и др.) (Авцын, 1991; Greger, 1999; Dobson, 2004). Значительное количество элемента содержат печень, почки, поджелудочная железа и кишечник. Суточная потребность взрослого человека в Mn составляет 1,8–2,6 мг (Weiss, 2011). Механизм его всасывания мало изучен, но известно, что в желудочно-кишечном тракте всасывается лишь 3–4% этого микроэлемента (Авцын, 1991). Однако при длительном вдыхании автомобильных выхлопных газов и при работе в металлургической промышленности происходит всасывание Mn в легких. Вдыхаемый Mn, минуя гематоэнцефалический барьер, накапливается в головном мозге и приводит к расстройствам нервной системы (O'Neal, Zheng, 2015).

Дефицит Mn приводит к различным формам анемии, нарушениям функций воспроизводства у обоих полов, задержке роста детей, дефициту массы тела и другим проявлениям (Greger, 1999). При избыточном поступлении элемент накапливается в скелете и железах внутренней секреции и может стать сильным ядом с кумулятивным эффектом (Weiss, 2011; Kondakis et al., 1989). Проникая через гематоэнцефалический барьер, он вызывает органические изменения в работе головного мозга, что обуславливает нейротоксические эффекты вплоть до развития паркинсонизма (Dobson, 2004). Кроме того, Mn оказывает разрушающее действие на процессы эритропоэза, эмбриогенеза и сперматогенеза, вызывает сенсibilизацию организма (O'Neal, Zheng, 2015).

Медь (Cu) участвует в биохимических процессах как часть ферментных систем, осуществляющих реакции окисления (Prohaska, 2011), входит в состав тирозиназы, цитохромоксидазы и других ферментов (Huffman, O'Halloran, 2001). Важная роль Cu выявлена в процессах клеточного дыхания, метаболизме железа, продукции нейротрансмиттеров, образовании меланина, биосинтезе соединительной ткани, гормональной регуляции и иммунных реакциях (Скальная, Скальный, 2015). Потребность в Cu у взрослого человека составляет 1–2 мг в сутки. Организмом человека усваивается около 30% от его суточного поступления (Ingle et al., 2018). Наибольшее количество этого элемента содержится в печени, мозге, легких, эндокринных железах (Pavelková et al., 2018).

Дефицит Cu приводит к неврологическим расстройствам, нарушению иммунных реакций и

развитию метаболического синдрома (Flemming, Trevors, 1989). Дисбаланс элемента способствует развитию опухолевых клеток (Rhoads et al., 2014). В избыточных количествах Cu токсична. Генетические заболевания (болезнь Вильсона–Коновалова, болезнь Менкеса и ацерулоплазмения) ведут к повышенному накоплению Cu. Избыточное содержание Cu в организме вызывает гепатотоксичность, нейротоксичность и отложение элемента в роговице глаз (Osredkar, Sustar, 2011; Harris, Gitlin, 1996; Nolan et al., 1983).

Роль цинка (Zn) в жизнедеятельности организма обусловлена его участием в составе более 40 важных ферментов (Ibs, Rink, 2003; Bettger, O'Dell, 1981; Stefanidou et al., 2006). Он способствует активации клеточного и гуморального иммунного ответа, защите клеток от эндотоксинов патогенных бактерий и тяжелых металлов. Хронические инфекции могут вызывать дефицит Zn и способствовать развитию воспалительного процесса (Saper, Rash, 2009).

Защитная роль Zn в регуляции гуморального иммунного ответа проявила себя во время пандемии. У критически больных пациентов с COVID-19 был зафиксирован устойчивый низкий уровень элемента в сыворотке крови, поэтому для них рекомендован прием добавок Zn вместе с растительными препаратами, хотя его синтетические аналоги могут снижать всасывание некоторых антибиотиков (тетрациклинов и хинолонов) при респираторных заболеваниях (Saper, Rash, 2009; Rahman, Idid, 2021).

Другой аспект роли Zn рассмотрен в работах S. Stricker et al: патогенные микроорганизмы конкурируют с комменсальными бактериями микробиома за поглощение Zn. Поэтому дисбаланс патогенных и комменсальных штаммов приводит к нарушению межклеточных контактов и попаданию медиаторов воспаления и токсинов в кровь, что поддерживает местную воспалительную реакцию в разных органах (в том числе в дыхательных путях), а хронический дефицит Zn проявляется дисбактериозом, воспалительными заболеваниями кишечника, бронхиальной астмой (Stricker et al., 2022).

Суточная потребность в Zn составляет 8–11 мг в сутки. С пищей усваивается только 10–30% Zn, содержащегося в продуктах питания (Solomons, Ruz, 1998; Хлебникова, Петрунин, 2013).

Наибольшие концентрации этого элемента наблюдаются в скелетных мышцах, где содержится более 60% от всего количества в организ-

ме (Скальный, 2003; Fosmire, 1990). При введении Zn в избыточном количестве он не накапливается, а быстро выводится с калом. Дефицитные состояния могут развиваться при поступлении этого элемента менее 1 мг в сутки (Agnew, Sleisinger, 2021; Nriagu et al., 2007).

В растения Mn, Cu и Zn поступают из почв и атмосферы. Они обладают разной способностью к накоплению в растениях, в частности, Cu и Zn легко поглощаются, в то время как Mn – слабо (Дабахов и др., 2005; Popp, Bokova, 2016). Основной и наиболее подвижной формой этих микроэлементов считаются водорастворимые катионы ( $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ), однако в почве присутствуют и некоторые их хелатные формы (Горбунова, Протасова, 2008).

Закономерности всасывания и накопления тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье активно изучаются. Известно, что элементы в растениях находятся в водорастворимых формах в комплексе с органическими кислотами и аминокислотами (Битюцкий, 2014). Проводятся исследования содержания микроэлементов в отдельных видах лекарственного растительного сырья и полученных из них лекарственных форм (Гравель и др., 2012). Участие минеральных компонентов в терапевтической эффективности сборов можно оценить на основании данных о концентрациях микроэлементов во всех звеньях цепи: лекарственное растение – лекарственный сбор – настой. Систематические данные о переходе минеральных веществ из сырья в лекарственные формы, в том числе в водные извлечения, весьма ограничены, а данные о содержании микроэлементов в комбинированных лекарственных растительных препаратах практически отсутствуют.

**Ц е л ь р а б о т ы** – изучение концентраций и степени перехода минеральных веществ в грудном сборе № 4.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Объект исследования.** В качестве основного объекта исследования был выбран грудной сбор № 4 производства ОАО «Красногорсклекарства» (далее по тексту – сбор). Помимо него, были исследованы его компоненты: ромашки аптечной цветки, календулы лекарственной цветки, мяты перечной листья, багульника болотного побеги, солодки корни, фиалки трава.

**Получение водных извлечений.** Измельченное сырье в количестве 10 г помещали в стеклян-

ный стакан вместимостью 250 мл и заливали 200 мл горячей воды деионизированной. Стакан накрывали часовым стеклом и ставили на кипящую водяную баню на 15 мин. Затем настоем охлаждали в течение 45 мин до комнатной температуры и пропускали через фильтр «Красная лента». Объем полученного настоя доводили водой до 200 мл.

**Количественный анализ.** Определение содержания элементов в пробах осуществляли методом атомно-эмиссионной спектроскопии на приборе ИСП-АЭС 720-ES (Agilent Technologies, США) с индуктивно связанной плазмой после предварительной кислотной минерализацией смесью концентрированной азотной кислоты и воды деионизированной (1:10) в микроволновой системе Milestone Ethos Up (Milestone, Италия) (Иванов и др., Методические рекомендации 4.1.1482-03, 2003).

Каждый образец вводили в систему дважды при помощи автосамплера SPS3 (Aim Lab, Австралия). Внутренний стандарт (Sc – 20 мг/л) добавляли в режиме онлайн с использованием стеклянного тройника для смешения растворов. Установление градуировочных характеристик для элементов осуществили перед началом измерений подготовленных проб с использованием свежеприготовленных внешних стандартов. Результаты зарегистрированы и обработаны программным обеспечением ICP Expert 2.0.5 (Agilent Technologies).

Значение концентраций определяли как среднее арифметическое. Содержание элементов рассчитывали в пересчете на 1 г сырья. Количество образцов каждого наименования составило 3–5 штук.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В образцах лекарственного растительного сырья и сбора элементы обнаружены в следующих диапазонах: Mn – 26,69–1054,80 мг/кг; Zn – 17,30–50,52 мг/кг; Cu – 3,49–14,34 мг/кг (табл. 1). Полученные данные о концентрациях элементов в образцах соответствуют литературным источникам: Mn – 0,07–1780,00 мг/кг; Zn – 0,016–640,00 мг/кг; Cu – 0,005–64,00 мг/кг (Pohl, 2016).

Наибольшее содержание Mn в лекарственном растительном сырье наблюдалось в побегах багульника болотного (985,92–1054,80 мг/кг), наименьшее – в корнях солодки (26,69–27,97 мг/кг) (рис. 1). Среднее содержание Mn в сборе ( $269,13 \pm 12,74$ ) выше среднего содержания в большинстве отдельных компонентах ( $251,81 \pm 23,4$  мг/кг).

Таблица 1. Среднее содержание Mn, Cu, Zn в отдельных компонентах и сборе

Компонент сбора	Содержание микроэлементов, мг/кг		
	Mn	Cu	Zn
Цветки ромашки	131,91±2,88	8,21±0,30	42,58±1,35
Цветки ноготков	41,82±0,35	14,24±0,07	32,09±0,92
Листья мяты перечной	102,34±1,15	8,80±0,14	24,89±0,90
Побеги багульника болотного	1031,54±39,50	3,98±0,15	22,32±0,97
Корни солодки	27,43±0,66	11,00±0,06	18,65±1,17
Трава фиалки	135,85±9,12	3,65±0,22	49,20±1,16
Грудной сбор № 4	269,13±12,74	8,69±0,14	35,47±1,47

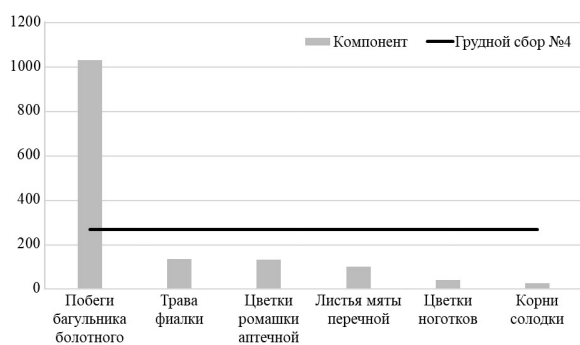


Рис. 1. Сравнительное содержание марганца в грудном сборе №4 и его компонентах, мг/кг

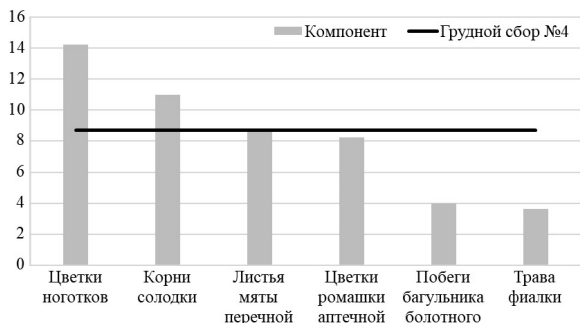


Рис. 2. Сравнительное содержание цинка в грудном сборе № 4 и его компонентах, мг/кг

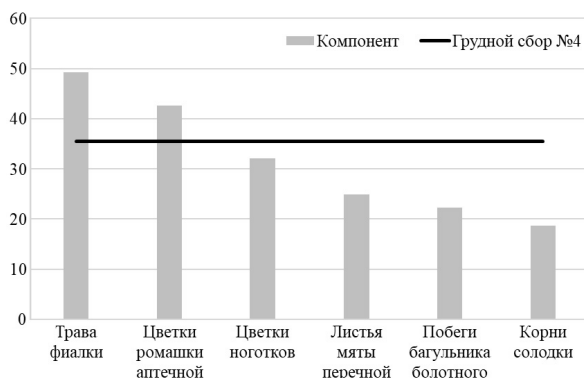


Рис. 3. Сравнительное содержание меди в грудном сборе № 4 и его компонентах, мг/кг

Показано, что Zn в наибольшей концентрации содержался в сырье травы фиалки (48,31–50,52 мг/кг), а в наименьшей – в корнях солодки (17,30–19,32 мг/кг) (рис. 2). В сборе элемент обнаружен в количестве 35,47±1,47 мг/кг, что выше, чем среднее содержание в компонентах (32,7±2,7 мг/кг).

Среднее содержание Cu в лекарственном растительном сырье составило 8,52±0,37 мг/кг, что ниже содержания в сборе (8,69±0,14 мг/кг) (рис. 3). Наибольшее содержание Cu наблюдали в цветках ноготков (14,15–14,34 мг/кг), наименьшее – в побегах багульника болотного (3,85–4,15 мг/кг).

Водные извлечения из лекарственного растительного сырья и сбора содержали микроэлементы в диапазонах: Mn – 2,05–238,02 мг/кг; Cu – 0,69–4,33 мг/кг; Zn – 2,25–12,25 мг/кг (табл. 2). Полученные концентрации несколько выше, чем имеющиеся в литературных источниках: Mn – 0,30–890,00 мг/кг; Cu – 0,20–8,00 мг/кг; Zn – 1,70–530,00 мг/кг (Pohl, 2016).

В водных извлечениях концентрации Mn были в 5–10 раз ниже, чем в растительном сырье, и составляли 3,29–238,02 мг/кг. Содержание в водном извлечении из грудного сбора достигало 126,62 мг/кг. Степень перехода Mn из отдельных видов растительного сырья варьировала в диапазоне 9,7–22,5%, что значительно ниже перехода из грудного сбора (44,8%).

В настоях из растительного сырья концентрации Zn составили 2,25–9,10 мг/кг. Наибольшее содержание элемента наблюдалось в настое из сбора (10,51–12,25 мг/кг). Переход из грудного сбора достигал 33,6%, тогда как в настоях из отдельных компонентов он варьировал в диапазонах 7,3–20,5%.

Таблица 2. Среднее содержание Mn, Cu, Zn в настоях

Компонент сбора	Содержание микроэлементов, мг/кг		
	Mn	Cu	Zn
Цветки ромашки	18,69±0,01	1,26±0,02	2,89±0,01
Цветки ноготков	4,10±0,05	1,97±0,07	5,14±0,02
Листья мяты перечной	16,07±1,32	2,46±0,03	4,01±0,25
Побеги багульника болотного	237,17±0,85	1,28±0,22	4,61±0,11
Корни солодки	3,31±0,02	1,84±0,01	2,48±0,02
Трава фиалки	22,63±0,86	0,72±0,02	9,03±0,07
Грудной сбор № 4	116,31±10,31	3,98±0,35	11,38±0,87

Концентрации Cu в настоях варьировали в диапазоне 0,69–2,49 мг/кг. Переход элемента в настой из отдельных компонентов сбора составил 15,1–36,2% от исходного содержания в сырье. Наибольшая концентрация Cu была обнаружена в настое из сбора (3,63–4,33 мг/кг). Переход элемента из сбора достигал 48,9%, что в 2-3 раза

выше, чем в отдельных образцах сырья.

Сравнительный анализ поступления микроэлементов с физиологической потребностью для взрослых и верхними допустимыми уровнями потребления (МР 2.3.1.0253-21; МР 2.3.1.2432-08) показал, что разовые дозы достигали для: Mn – 8,44 мг; Zn – 0,82 мг; Cu – 0,29 мг (табл. 3).

Таблица 3. Возможное поступление Mn, Cu, Zn с настоями грудного сбора № 4 в организм человека

Параметр	Элемент		
	Mn	Zn	Cu
Содержание в настое, мг/кг	116,31±10,31	11,38±0,87	3,98±0,35
Разовое поступление с настоем, мг	7,75±0,69	0,76±0,06	0,27±0,02
Суточное поступление с настоем, мг/сутки	23,26±2,06	2,28±0,18	0,80±0,06
Физиологическая потребность для взрослых, мг/сутки	2,00	12,00	1,00
Верхний допустимый уровень потребления, мг/сутки	5,00	25,00	5,00

Возможное суточное поступление в организм человека с водным извлечением сбора варьировало в диапазонах: Mn – 21,20–25,32 мг/сут; Zn – 2,10–2,46 мг/сут; Cu – 0,74–0,86 мг/сут. Суточное поступление Zn и Cu находились в пределах физиологической потребности для взрослых (12,00 и 1,00 мг/сутки соответственно), а для Mn – в 4–5 раз превышали верхний допустимый уровень потребления (5,00 мг/сутки).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование содержания Mn, Cu, Zn методом ICP-AES выявило высокое содержание этих элементов в грудном сборе № 4 (8,59–282,14 мг/кг).

Содержание изученных элементов в сборе сходно со средней концентрацией в его компонентах. Однако переход элементов из грудного

сбора в водные извлечения был на 12–21% выше, чем из отдельных компонентов, и составлял 33,6–44,8%. Это свидетельствует о большей подвижности элементов в составе многокомпонентных растительных сборов.

Возможное суточное поступление с водным извлечением сбора может удовлетворять суточную потребность в Cu на 80% и Zn на 19%.

Установлено, что настоем грудного сбора содержит большое количество Mn (116,31±10,31 мг/кг) и способен полностью восполнить суточную потребность в этом элементе. В связи с этим следует контролировать одновременное применение лекарственных препаратов, содержащих Mn.

Проведенные исследования показали, что грудной сбор № 4 можно рассматривать как дополнительный источник Cu и Zn в комплексной терапии респираторных заболеваний.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Авцын А.П. Микроэлементозы человека. 1991; 496 с.
- Битюцкий Н.П. Минеральное питание растений. Санкт-Петербург, 2014. 548 с.
- Горбунова Н.С., Протасова Н.А. Формы соединений марганца, меди и цинка в черноземах Центрально-Черноземного региона. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2008; 2: 77–85.
- Гравель И.В., Лёвшин Д.В., Михеев И.В., Скибина А.А. Содержание макроэлементов в грудном сборе № 4. Традиционная медицина. 2021; 3(66): 19–26.
- Гравель И.В., Шойхет Я.Н., Яковлев Г.П., Самылина И.А. Фармакогнозия. Экоотоксиканты в лекарственном растительном сырье и фитопрепаратах. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012; 304 с.
- Дабахов М.В., Дабахова Е.В., Титова В.И. Тяжелые металлы: экотоксикология и проблемы нормирования. Новгород: Нижегород, ГСХА, 2005; 164 с.
- Иванов С.И. и др. Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрией: Методические указания (МУК 4.1.1482-03, МУК 4.1.1483-03). М.: ФЦГСЭН МЗ РФ 56. 2003; 28 с.
- МР 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации.
- МР 2.3.1.0253-21. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации.
- Скальная М.Г., Скальный А.В. Микроэлементы: биологическая роль и значение для медицинской практики. Сообщение 1. Медь. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2015; 1: 15–31.
- Скальный А.В. Цинк и здоровье человека. Оренбург: РИО ГОУ ОГУ. 2003. 80 с.
- Хлебникова А.Н., Петрунин Д.Д. Цинк, его биологическая роль и применение в дерматологии. Вестник дерматологии и венерологии. 2013; 6: 100–116.
- Agnew U.M., Slesinger T.L. Zinc toxicity. StatPearls [Internet]. 2021.
- Bettger W.J., O'Dell B.L. A critical physiological role of zinc in the structure and function of biomembranes. Life sciences. 1981; 28(13): 1425–1438. DOI: 10.1016/0024-3205(81)90374-x.
- Dobson A.W., Erikson K.M., Aschner M. Manganese neurotoxicity. Annals of the New York Academy of Sciences. 2004; 1012(1): 115–128. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2006.09.002.
- Flemming C.A., Trevors J.T. Copper toxicity and chemistry in the environment: a review. Water, air, and soil pollution. 1989; 44(1): 143–158.
- Fosmire G.J. Zinc toxicity. The American journal of clinical nutrition. 1990; 51(2): 225–227. DOI: 10.1093/ajcn/51.2.225.
- Greger J.L. Nutrition versus toxicology of manganese in humans: evaluation of potential biomarkers. Neurotoxicology. 1999; 20(2-3): 205–212.
- Harris Z.L., Gitlin J.D. Genetic and molecular basis for copper toxicity. The American journal of clinical nutrition. 1996; 63(5): 836S–841S. DOI: 10.1093/ajcn/63.5.836.
- Huffman D.L., O'Halloran T.V. Function, structure, and mechanism of intracellular copper trafficking proteins. Annual review of biochemistry. 2001; 70(1): 677–701. DOI: 10.1146/annurev.biochem.70.1.677.
- Ibs K.H., Rink L. Zinc-altered immune function. The Journal of nutrition. 2003; 133(5): 1452S–1456S. DOI: 10.1093/jn/133.5.1452S.
- Ingle A.P., Paralakar P., Shende S., Gupta I., Biswas J. K., da Silva Martins L. H., Rai M. Copper in medicine: perspectives and toxicity. Biomedical applications of metals. 2018; p. 95–112.
- Kondakis X.G., Makris N., Leotsinidis M., Prinou M., Papapetropoulos T. Possible health effects of high manganese concentration in drinking water. Archives of Environmental Health: An International Journal. 1989; 44(3): 175–178.
- Nolan K.R. et al. Copper toxicity syndrome. Journal of Orthomolecular Psychiatry. 1983; 12(4): 270–282.
- Nriagu J., et al. Zinc toxicity in humans. School of Public Health, University of Michigan. 2007; 1–7. DOI: 10.1016/B978-0-444-52272-6.00675-9.
- O'Neal S.L., Zheng W. Manganese toxicity upon overexposure: a decade in review. Current environmental health reports. 2015; 2(3): 315–328. DOI: 10.1007/s40572-015-0056-x.
- Osredkar J., Sustar N. Copper and zinc, biological role and significance of copper/zinc imbalance. J Clin Toxicol S. 2011; 3(2161).
- Pavelková M., Vysloužil J., Kubová K., Vetchý D. Biological role of copper as an essential trace element in the human organism. Ceska Slov Farm. 2018; 67(4): 143–153.
- Pohl P., Dzimitrowicz A., Jedryczko D., Szymczycha-Madeja A., Welna M., Jamroz P. The determination of elements in herbal teas and medicinal plant formulations and their tisanes. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2016; 130: 326–335.
- Popp Ya.I., Bokova T.I. Copper content in medicinal plants growing in the floodplains of the Irtysh and Ob rivers. Vestnik OmGAU, 2016; 3(23): 100–107.
- Prohaska J.R. Impact of copper limitation on expression and function of multicopper oxidases (ferroxidases). Advances in nutrition. 2011; 2(2): 89–95. DOI: 10.3945/an.110.000208.
- Rahman M.T., Idid S.Z. Can Zn be a critical element in COVID-19 treatment? Biol Trace Elem Res. 2021; 199(2): 550–558. DOI: 10.1007/s12011-020-02194-9.
- Rhoads T.W., Lopez N.I., Zollinger D.R., Morré J.T., Arbogast B.L., Maier C.S., DeNoyer L., Beckman J.S. Measuring copper

and zinc superoxide dismutase from spinal cord tissue using electrospray mass spectrometry. *Anal Biochem.* 2011; Aug 1; 415(1): 52–58. DOI: 10.1016/j.ab.2011.03.029.

Saper R.B., Rash R. Zinc: an essential micronutrient. *Am Fam Physician.* 2009 May 1; 79(9): 768–772.

Solomons N.W., Ruz M. Trace element requirements in humans: an update. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine: The Official Publication of the International Society for Trace Element Research in Humans.* 1998; 11(2-3): 177–195.

Stefanidou M., Maravelias C., Dona A., Spiliopoulou C. Zinc: a multipurpose trace element. *Archives of toxicology.* 2006; 80: 1–9.

Stricker S., Hain T., Chao C.M., Rudloff S. Respiratory and Intestinal Microbiota in Pediatric Lung Diseases-Current Evidence of the Gut-Lung Axis. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 18; 23(12): 6791. DOI: 10.3390/ijms23126791.

Weiss B. Lead, manganese, and methylmercury as risk factors for neurobehavioral impairment in advanced age. *International Journal of Alzheimer's disease.* 2011. V. 2011.

## THE CONTENT OF MANGANESE, ZINC AND COPPER IN THE BREAST COLLECTION NO. 4 AND ITS INFUSIONS

*I.V. Gravel, E.I. Rak, E.N. Popova, D.V. Levushkin*

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

**ABSTRACT. Relevance.** In plants, these elements are in biologically available forms that are easily absorbed into human body. However, herbal preparations are not considered as a source of mineral elements.

**The aim** of this study – study of the content of manganese, zinc and copper in breast collection No. 4 and its components sold in the Russian Federation was studied.

**Materials and methods.** The object of the study is the breast collection No. 4 produced by JSC "Krasnogorskleksredstva" and its components: chamomile flowers, calendula flowers, peppermint leaves, marsh shoots, licorice roots, violets grass. The content of elements in medicinal plant raw materials and in its infusions was measured by atomic emission spectrometry.

**Results.** It was found that in breast collection No. 4, the content of Cu, Mn and Zn varied in the range of 8.59–282.14 mg/kg, and the transition to aqueous extracts was 33.6–44.8%. The transition of trace elements from the collection to the infusion was higher than from individual components. The possible daily intake of Cu, Mn and Zn with aqueous extraction was 23.26; 0.80; 2.28 mg/day, respectively.

**Conclusion:** Our research has shown that breast collection No. 4 can be considered as an additional source of trace elements.

**KEYWORDS:** trace elements, medicinal plants, medicinal herbal preparations, atomic emission spectrometry.

### REFERENCES

Avtsyn A.P. Human trace elements. 1991; p. 496 (in Russ.).

Bityuckij N.P. Mineral'noe pitanie rastenij. Sankt-Peterburg, 2014; 548 s. (In Russ.).

Gorbunova N.S., Protasova N.A. Forms of manganese, copper and zinc compounds in the chernozems of the Central Chernozem region. *Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2008; 2: 77–85 (In Russ.).

Gravel I.V., Levushkin D.V., Mikheev I.V., Skibina A.A. The content of trace elements in the breast collection No. 4. *Traditional medicine.* 2021; 3(66): 19–26 (in Russ.).

Gravel I.V., Shoikhet Ya.N., Yakovlev G.P., Samylina I.A. Pharmacognosy. Ecotoxicants in medicinal plant raw materials and phytopreparations. Moscow: GEOTAR-Media. 2012; 304 p. (In Russ.).

Dabakhov M.V., Dabakhova E.V., Titova V.I. Heavy metals: ecotoxicology and problems of rationing. Novgorod: Nizhegorod. GSHA, 2005; 164 p.

(Ivanov S.I. et al. Determination of chemical elements in biological media and preparations by methods of atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma and mass spectrometry: Guidelines (MUK 4.1. 1482-03, MUK 4.1. 1483-03). Moscow: FCSEN Ministry of Health of the Russian Federation 56. 2003; 28 p. (In Russ.).

MP 2.3.1.2432-08. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. (In Russ.).

Skalnaya M. G., Skalny A.V. Trace elements: biological role and significance for medical practice. Message 1. Copper. Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2015; 1: 15–31 (In Russ.).

Skalny A.V. Zinc and human health. Orenburg: RIO GO OSU. 2003; 80 p. (In Russ.).

Khlebnikova A.N., Petrunin D.D. Zinc, its biological role and application in dermatology. *Bulletin of Dermatology and Venerology.* 2013; 6: 100–116. (In Russ.).

Agnew U.M., Slesinger T.L. Zinc toxicity. *StatPearls [Internet].* 2021.

Bettger W.J., O'Dell B.L. A critical physiological role of zinc in the structure and function of biomembranes. *Life sciences.* 1981; 28(13): 1425–1438. DOI: 10.1016/0024-3205(81)90374-x.

- Dobson A.W., Erikson K.M., Aschner M. Manganese neurotoxicity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004; 1012(1): 115–128. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2006.09.002.
- Flemming C.A., Trevors J.T. Copper toxicity and chemistry in the environment: a review. *Water, air, and soil pollution*. 1989; 44(1): 143–158.
- Fosmire G.J. Zinc toxicity. *The American journal of clinical nutrition*. 1990; 51(2): 225–227. DOI: 10.1093/ajcn/51.2.225.
- Greger J.L. Nutrition versus toxicology of manganese in humans: evaluation of potential biomarkers. *Neurotoxicology*. 1999; 20(2-3): 205–212.
- Harris Z.L., Gitlin J.D. Genetic and molecular basis for copper toxicity. *The American journal of clinical nutrition*. 1996; 63(5): 836S–841S. DOI: 10.1093/ajcn/63.5.836.
- Huffman D.L., O'Halloran T.V. Function, structure, and mechanism of intracellular copper trafficking proteins. *Annual review of biochemistry*. 2001; 70(1): 677–701. DOI: 10.1146/annurev.biochem.70.1.677.
- Ibs K.H., Rink L. Zinc-altered immune function. *The Journal of nutrition*. 2003; 133(5): 1452S–1456S. DOI: 10.1093/jn/133.5.1452S.
- Ingle A.P., Paralikar P., Shende S., Gupta I., Biswas J.K., da Silva Martins L.H., Rai M. Copper in medicine: perspectives and toxicity. *Biomedical applications of metals*. 2018; 95–112.
- Kondakis X.G., Makris N., Leotsinidis M., Prinou M., Papapetropoulos T. Possible health effects of high manganese concentration in drinking water. *Archives of Environmental Health: An International Journal*. 1989; 44(3): 175–178.
- MP 2.3.1.2432-08. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. (In Russ.).
- MP 2.3.1.0253-21. Normy fiziologicheskikh potrebnostej v jenerгии i pishhevyyh veshhestvakh dlja razlichnyh grupp naselenija Rossijskoj Federacii (In Russ.).
- Nolan K.R., et al. Copper toxicity syndrome. *Journal of Orthomolecular Psychiatry*. 1983; 12(4): 270–282.
- Nriagu J., et al. Zinc toxicity in humans. *School of Public Health, University of Michigan*. 2007; 1–7. DOI: 10.1016/B978-0-444-52272-6.00675-9.
- O'Neal S.L., Zheng W. Manganese toxicity upon overexposure: a decade in review. *Current environmental health reports*. 2015; 2(3): 315–328. DOI: 10.1007/s40572-015-0056-x.
- Osredkar J., Sustar N. Copper and zinc, biological role and significance of copper/zinc imbalance. *J Clinic Toxicol S*. 2011; 3(2161).
- Pavelková M., Vysloužil J., Kubová K., Vetchý D. Biological role of copper as an essential trace element in the human organism. *Ceska Slov Farm*. 2018; 67(4): 143–153.
- Pohl P., Dzimitrowicz A., Jedryczko D., Szymczycha-Madeja A., Welna M., Jamroz P. The determination of elements in herbal teas and medicinal plant formulations and their tisanes. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2016; 130: 326–335.
- Popp Ya.I., Bokova T.I. Copper content in medicinal plants growing in the floodplains of the Irtysh and Ob rivers. *Vestnik OmGAU*, 2016; 3(23): 100–107.
- Prohaska J.R. Impact of copper limitation on expression and function of multicopper oxidases (ferroxidases). *Advances in nutrition*. 2011; 2(2): 89–95. DOI: 10.3945/an.110.000208.
- Rahman M.T., Idid S.Z. Can Zn be a critical element in COVID-19 treatment? *Biol Trace Elem Res*. 2021; 199(2): 550–558. DOI: 10.1007/s12011-020-02194-9.
- Rhoads T.W., Lopez N.I., Zollinger D.R., Morré J.T., Arbogast B.L., Maier C.S., DeNoyer L., Beckman J.S. Measuring copper and zinc superoxide dismutase from spinal cord tissue using electrospray mass spectrometry. *Anal Biochem*. 2011; Aug 1; 415(1): 52–58. DOI: 10.1016/j.ab.2011.03.029.
- Saper R.B., Rash R. Zinc: an essential micronutrient. *Am Fam Physician*. 2009 May 1; 79(9): 768–772.
- Solomons N.W., Ruz M. Trace element requirements in humans: an update. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine: The Official Publication of the International Society for Trace Element Research in Humans*. 1998; 11(2-3): 177–195.
- Stefanidou M., Maravelias C., Dona A., Spiliopoulou C. Zinc: a multipurpose trace element. *Archives of toxicology*. 2006; 80: 1–9.
- Stricker S., Hain T., Chao C.M., Rudloff S. Respiratory and Intestinal Microbiota in Pediatric Lung Diseases-Current Evidence of the Gut-Lung Axis. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 18; 23(12): 6791. DOI: 10.3390/ijms23126791.
- Weiss B. Lead, manganese, and methylmercury as risk factors for neurobehavioral impairment in advanced age. *International Journal of Alzheimer's disease*. 2011. V. 2011.





## НАТАЛЬЯ ИВАНОВНА КАЛЕТИНА (к 80-летию со дня рождения)

Доктор биологических наук, профессор, действительный член Российской Академии медико-технических наук, ученица проф. Б.Н. Степаненко Наталья Ивановна Калетина родилась 20 июля 1943 г. в Москве. В 1960 г. Наталья Ивановна окончила с золотой медалью 128 московскую среднюю школу, в 1965 г. – с отличием фармацевтический факультет Первого Московского ордена Ленина и ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. И.М. Сеченова (сегодня – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова). В 1965–1968 гг. Н.И. Калетина обучалась в аспирантуре при кафедре органической химии и под руководством заслуженного деятеля науки РСФСР профессора Б.Н. Степаненко, защитила диссертацию на ученую степень кандидата фармацевтических наук «Механизм образования N-гликозиламинов» (1968).

Работая в Первом ММИ им. И.М. Сеченова Наталья Ивановна прошла путь от аспиранта, доцента, профессора кафедр органической химии, аналитической химии, токсикологической химии до заведующей кафедрой токсикологической химии (1968–2006). Участвовала в организации первой и пока единственной в России кафедры «Экспертиза в допинг- и наркоконтроле» РХТУ им. Д.И. Менделеева, являлась профессором этой кафедры.

В 1982 г. Н.И. Калетина защитила диссертацию «Получение и изучение гликозилированных аминокислотных соединений и их комплексов с солями металлов как основа повышения биологической

активности исходных лигандов» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности биоорганическая химия и химия физиологически активных веществ. В монографии «N-гликозиламины и микроэлементы» (1988) Наталья Ивановна предложила оригинальный подход к созданию лекарственных средств *персонализированной* медицины – биологически активных веществ целенаправленного действия (за счет активного транспорта углеводных фрагментов через клеточные мембраны), имеющих структуры, близкие по строению активным центрам ряда ферментов и восстанавливающих металло-лигандный гомеостаз организма.

В последующие годы, используя принцип гликозилирования лекарственных веществ и их комплексообразования с микроэлементами, Н.И. Калетина синтезировала и защитила 25 патентами более 100 новых соединений. Занимаясь вопросами военной токсикологии, Наталья Ивановна получила обширный экспериментальный материал и подтвердила свою гипотезу о механизме токсичности лекарственных средств, содержащих ароматическую аминогруппу, за счет нарушения ими баланса микроэлементов *in vivo*. Научные исследования Н.И. Калетиной посвящены изучению различных проблем биоорганической химии, химии физиологически активных веществ и молекулярной токсикологии, в частности, регуляции апоптоза, метаболизма лекарственных препаратов на клеточном уровне, механизма возникновения токсичных и неблаго-

приятных побочных эффектов лекарственных средств с учетом токсикогенетических факторов. Исследованы механизмы и причины нарушения металло-лигандного гомеостаза при различных патологических процессах, механизмы воздействия микроэлементов и их биологически активных комплексов на регуляцию апоптоза. В последующих работах Н.И. Калетиной показана взаимосвязь распространения персистирования различных инфектов у человека, синдрома химической чувствительности, нарушений металло-лигандного гомеостаза и содержания эндогенных антимикробных пептидов в организме. Получены общие и специфические элементограммы, являющиеся диагностическими и прогностическими тестами ряда заболеваний, обоснованы пути восстановления баланса микроэлементов в организме синтезированными биокомплексами лекарственных веществ, что нашло практическое использование в дерматологии, гинекологии и др., например, при лечении заболеваний, вызываемых ИППП.

Наталья Ивановна впервые в нашей стране использовала метод ГРС – гамма-резонансной спектроскопии, или эффекта Мессбауэра, для решения фармацевтических задач: запатентован метод установления конфигурации аномерных углеводных фрагментов и разработана возможность использования ГРС в контроле качества лекарств, содержащих железо.

В области аналитической токсикологии научные интересы Н.И. Калетиной связаны с технологиями метабономики и метаболомики, изучением молекулярных основ проявления ятрогенных и техногенных микроэлементозов, элементного статуса человека как критерия оценки адаптации и состояния здоровья, исследованиями синтетических каннабиноидов и новых допинговых средств.

Н.И. Калетина принимает участие в работе Научного совета РАН по аналитической химии в области анализа медицинских объектов, секции медико-биологических проблем Российского

общества медицинской элементологии, международных съездов и конференций в России и за рубежом (Мюнхен, Париж, Афины, Лос-Анджелес и др.).

Н.И. Калетина – инициатор создания, редактор и соавтор широко известного в стране учебно-методического комплекса по токсикологической химии «Учебник + Сборник ситуационных задач + Учебное пособие с приложением на CD» (ГЭОТАР-Медиа, 2007–2023), в разработке которого приняли участие известные ученые.

Многочисленные лекции Натальи Ивановны, как студентам ММА, РХТУ, так и слушателям разнообразных курсов переподготовки, всегда проходили с неизменным успехом и нередко заканчивались аплодисментами. Не только научный интерес и мотивацию находили в них слушатели, но чувствовали красоту науки и любовь к себе.

Н.И. Калетина – автор более 300 научных работ, опубликованных в России и за рубежом, 25 патентов и авторских свидетельств СССР и РФ, одной монографии, ряда учебников, задачников, учебных пособий по токсикологической, аналитической, органической химии (Высшая школа, ГЭОТАР-Медиа, 1973–2023), а также 11 сценариев к учебным и документальным кинофильмам, в том числе для полнометражных документальных фильмов (первый «Солдатами не рождаются» – к 40-летию Победы в ВОВ: об участниках ВОВ, сотрудниках Академии; второй фильм «Постижение» – история создания и развития ММА им. И. М. Сеченова, начиная со времени открытия Медицинского факультета Московского университета до 200-летия Академии).

Под руководством Натальи Ивановны подготовлены и защищены одна докторская и шесть кандидатских диссертаций, а также многие дипломные работы, авторы которых впоследствии стали учеными в области фармации и судебной токсикологии.

Н.И. Калетина имеет знак «Отличник здравоохранения РФ», награждена медалями.

**Поздравляем Наталью Ивановну Калетину с Юбилеем,  
желаем доброго здоровья и творческой активности на долгие годы.**

**А счастье сопутствует ей всю жизнь, потому что счастье не в том, чтобы делать всегда, что хочешь, а в том, чтобы всегда хотеть того, что делаешь (Л.Н. Толстой).  
А именно так живет все годы наш Юбиляр, дорогая и уважаемая Наталья Ивановна!**



## ДМИТРИЙ ГЕННАДЬЕВИЧ ДЕРЯБИН (к 60-летию со дня рождения)

26 июля 2023 г. исполнилось 60 лет Дмитрию Геннадьевичу Дерябину – доктору медицинских наук, профессору, ведущему научному сотруднику Федерального научного центра биологических систем и агротехнологий Российской Академии наук.

Свой путь в науку Дмитрий Геннадьевич начал в 1986 г. стажером-исследователем, аспирантом, младшим научным сотрудником кафедры микробиологии Оренбургского государственного медицинского института, где в 1989 г. защитил кандидатскую диссертацию по проблеме устойчивости микроорганизмов к литическому действию вирусов-бактериофагов.

С 1990 г. Д.Г. Дерябин работал в должности старшего научного сотрудника лаборатории (с 1992 г. – отдела) персистенции микроорганизмов Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук. После преобразования отдела в Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН в 1996–2001 гг. исполнял обязанности ученого секретаря института. В 1997 г. Дмитрий Геннадьевич защитил докторскую диссертацию по проблеме стафилококковых инфекций, основные положения которой обобщены в монографии «Стафилококки: экология и патогенность» (2000).

С 1998 г. Д.Г. Дерябин совмещал научную и образовательную деятельность в Оренбургском государственном университете, где в 2002 г. получил звание профессора. В 2005 г. под его руко-

водством в ОГУ была создана кафедра микробиологии, научным направлением которой стало исследование феномена бактериальной биолуминесценции и его использование при решении широкого спектра задач в нанобиологии, медицине и сельском хозяйстве. Результаты исследований представлены в монографии «Бактериальная биолуминесценция: фундаментальные и прикладные аспекты» (2009).

С 2015 г. по настоящее время Дмитрий Геннадьевич работает в лаборатории селекционно-генетических исследований в животноводстве ФНЦ БСТ РАН, где осуществляются исследования по направлению «Молекулярная генетика животных» и проводятся масштабные исследования фитобиотиков – перспективных растительных заменителей кормовых антибиотиков в сельском хозяйстве.

Д.Г. Дерябин является автором более 300 научных работ. Под его руководством защищены 14 диссертаций на соискание ученой степени кандидата биологических и медицинских наук.

Исследования Дмитрия Геннадьевича неоднократно получали грантовую поддержку со стороны РФФИ, РГНФ, федеральных и ведомственных научно-технических программ.

Д.Г. Дерябин является членом редакционных коллегий журналов «Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии», «Микроэлементы в медицине», «Вестник дерматологии и венерологии».

**Редакционная коллегия и редакция журнала «Микроэлементы в медицине», сердечно поздравляют Дмитрия Геннадьевича Дерябина с 60-летием, желают ему здоровья, благополучия, плодотворной научной и организаторской деятельности и дальнейших успехов на благо отечественной и мировой науки!**

## ИНСТИТУТУ БИОЭЛЕМЕНТОЛОГИИ Оренбургского государственного университета – 20 лет

В 2023 г. Институт биоэлементологии Оренбургского государственного университета отмечает свое 20-летие. Он создан приказом ректора Виктора Анатольевича Бондаренко 10 сентября 2003 г.

Научно-образовательная деятельность Института биоэлементологии направлена на создание единой информационной среды, в которую вовлечено максимальное число различных групп специалистов: учащиеся колледжей, студенты, магистры, аспиранты, профессорско-преподавательский состав, врачи, ветеринарные работники и специалисты различных отраслей промышленности. С самого начала создания Института биоэлементологии началось формирование его материально-технической базы, подбор профессорско-преподавательского состава и учебно-вспомогательного персонала, организация воспитательного процесса, научных исследований.

С 2003 г. и по настоящее время бессменным директором и основателем Института биоэлементологии является доктор медицинских наук, профессор Анатолий Викторович Скальный. В 2003 г. в структуре института были лаборатории сельскохозяйственной, медицинской, пищевой биоэлементологии, на сегодняшний день институт представлен двумя основными лабораториями – нутрициологии и металомии, которые возглавляют ученики профессора А.В. Скального д.м.н. А.А. Тиньков и к.б.н. О.В. Баранова. В создание Института биоэлементологии внесли свой вклад профессор С.А. Мирошников, проф. М.А. Рудаков, проф. И.В. Радыш, проф. С.В. Лебедев, доцент Т.И. Бурцева, доцент О.В. Баранова, О.В. Кван и др.

В соответствии с решением правления Института микроэлементов ЮНЕСКО (г. Лион, Франция) от 30 ноября 2004 г. Институт биоэлементологии является Российским Сателлитным Центром этой организации.

За 2003–2023 гг. на базе Института сотрудниками университета выполнены 85 диссер-

тационных работ на соискание учёных степеней кандидата и доктора наук по биологическим, медицинским, техническим, физико-математическим и сельскохозяйственным наукам. За 20 лет существования института сотрудниками опубликовано свыше 1,1 тысячи научных работ, в том числе 43 монографии, 37 учебных пособий, 565 статей в периодических изданиях, рекомендованных ВАК. Новизна исследований защищена 32 патентами РФ на изобретение. Совокупная цитируемость научных работ сотрудников Института биоэлементологии в единой базе РИНЦ на 01.10.2013 г. составила 6901. При этом из 10 наиболее цитируемых научных работ Оренбургского государственного университета 6 подготовлены сотрудниками Института ([www.elibrary.ru/org\\_items.asp](http://www.elibrary.ru/org_items.asp)).

Основным печатным органом Института биоэлементологии – Российского сателлитного центра Института микроэлементов ЮНЕСКО – является периодическое издание «Микроэлементы в медицине». Журнал основан профессором А.В. Скальным и издается при поддержке АНО «Центр биотической медицины».

Институт биоэлементологии включен в Федеральную координационную Программу фундаментальных и приоритетных прикладных исследований по развитию Агропромышленного комплекса Российской Федерации.

Экспериментальная и материально-техническая база Института биоэлементологии использовалась сотрудниками 17 структурных подразделений университета.

В Институте биоэлементологии созданы и получили своё развитие новые для университета научные школы.

### НАУЧНАЯ ШКОЛА А.В. СКАЛЬНОГО

Скальный Анатолий Викторович, д.м.н., профессор, директор Института биоэлементологии Оренбургского государственного университета (г. Оренбург, Россия) с 2003 г., генеральный

директор Института микроэлементов ЮНЕСКО (г. Лион, Франция) с 2012 г.

За период существования подготовлено 14 кандидатов наук, 9 докторов. Общее количество членов коллектива научной школы – 95 человек.

**Основные направления научных исследований:** обоснование и разработка новых технологий выявления и коррекции минеральной недостаточности человека, гипо- и гиперэлементозов природного, технического и ятрогенного происхождения.

#### **Основные научные результаты**

А.В. Скальным создана научная школа и сформировано научное направление «Биоэлементология» (Биомика) (Skalny A.V., 2010), получившее признание в России и за рубежом. В 2012 г. профессор А.В. Скальный возглавил вновь созданную секцию «Биоэлементология» Межведомственной проблемной комиссии РАМН и РАСХН «Биотехнология». Им сформулирована проблема и решены отдельные исследовательские задачи по диагностике, персонализированной и популяционной коррекции нарушений обмена макро- и микроэлементов у человека.

За 35 лет научной деятельности им лично или непосредственно под его руководством разработана общая концепция оценки элементного статуса человека и последовательно адаптированы аналитические методы для исследования элементного состава биосубстратов человека (Подунова Л.Г., Скачков В.Б., Скальный А.В. и др., 2003; Скальный А.В. с соавт., 2009), впервые введено понятие и определены условные биологически допустимые уровни содержания химических элементов в биосубстратах (Скальный А.В., 2000), определены референтные и центильные интервалы для отдельных биосубстратов (волосы, ногти) по более чем 20 элементам (Скальный А.В. с соавт., 2010); разработан метод системной диагностики, лечения и профилактики микроэлементозов человека (метод доктора А.В. Скального, рег. № 2471 в РАО), а также создана и внедрена в научно-исследовательской и практической медицинской деятельности Медицинская технология «Выявление и коррекция нарушений минерального обмена организма человека», утвержденная Минздравсоцразвития РФ (2007); разработаны и широко применяются в течение последних 20 лет в профилактической и восстановительной медицине оригинальные средства пицценурицевтической коррекции (8 наименований), проведены токсикологические и другие исследования 5

средств для спортивного питания. Общий объем реализации медицинских услуг, нутрицевтиков и других обогащенных микроэлементами продуктов, разработанных А.В. Скальным или созданных с его участием, превышает 3 млн долларов США в год и постоянно растёт, что свидетельствует об успешной коммерциализации результатов научной деятельности.

Профессором А.В. Скальным были организованы и проведены широкомасштабные клинико-эпидемиологические исследования на территориях экологического риска России и других стран СНГ, в КНР, Таджикистане, Македонии, Латвии, Хорватии и др., в ходе которых были разработаны алгоритмы диагностики и коррекции патологических состояний у человека, связанных с нарушением поступления в организм химических элементов из окружающей среды (Скальный А.В., 2000; Агаджанян П.А., Скальный А.В., 2001; Скальный А.В., Быков А.Т., 2003; Скальный А.В., Тарнаева П.Ю. и др., 2008; Гресь А.А., Скальный А.В., 2011; Скальный А.В., 2022; Скальный А.В., Сотникова Т.И., Коробейникова Т.В., Тиньков А.А., 2022 и др.). Исследования А.В. Скального и его научной школы были опубликованы в много-томном издании «Элементный статус населения России» (2010, 2015). В 2020–2021 гг. вышла серия из трех научных монографий «Записки философствующего врача».

В работах профессора А.В. Скального и его учеников показана высокая эффективность использования микро- и макроэлементов в биотических дозах для восполнения дефицита жизненно важных элементов и защиты организма от токсических воздействий тяжёлых металлов и мышьяка. Данные разработки были использованы при ликвидации последствий Чернобыльской аварии и других техногенных воздействий (Скальный А.В., Кудрин А.В., 2000; Некрасов В.Н., Скальный А.В., 2007), коррекции элементного статуса и лечения детей и взрослых из экологически неблагоприятных регионов (Скальный А.В., Быков А.Т., 2003; Семенов А.С., Скальный А.В., 2009; Скальный А.В., Николенко В.Н., Фатхудинов Т.Х. и др., 2022).

Исследования профессора А.В. Скального охватывают широкий круг вопросов, проливающих свет на особенности обмена химических элементов и эффективность коррекции метаболизма при различных заболеваниях человека: шизофрения, алкоголизм, патология щитовидной железы, патология молочной железы и др.

Исследования и методы, разработанные А.В. Скальным, получили широкое внедрение. Услугами созданного профессором А.В. Скальным АНО «Центр биотической медицины» воспользовались свыше 1 млн человек из более чем 70 стран ([www.microelements.ru](http://www.microelements.ru)).

Новые подходы, разработанные профессором А.В. Скальным, нашли широкое применение в спортивной медицине (Скальный А.В., 2005; Скальный А.В., Катулин А.Н., Орджоникидзе З.Г., 2005; 2010; Цыган В.Н., Скальный А.В., Мокеева Е.Г., 2012 и др.) и использованы для подготовки Олимпийских и Паралимпийских сборных России по плаванию, дзюдо, теннису, боксу, фехтованию, широко применяются в профессиональном хоккее, регби, футболе и других видах спорта. А.В. Скальный с 2005 по 2013 гг. являлся личным медицинским консультантом российской теннисистки Марии Шараповой ([http://expert.ru/russian\\_reporter/2012/40/kak-nakormit-sharapovu/](http://expert.ru/russian_reporter/2012/40/kak-nakormit-sharapovu/)), принимает участие в подготовке ряда других элитных спортсменов и команд.

Профессор А.В. Скальный на сегодняшний день: количество публикаций 245 в базе Scopus, из них 60 Q1, индекс Хирша 29, индекс Хирша в РИНЦ – 51, количество публикаций более 700.

#### **НАУЧНАЯ ШКОЛА С.А. МИРОШНИКОВА**

Мирошников Сергей Александрович, д.б.н., член-корр. РАН, с 2003 г. – ректор ОГУ, исполнительный директор Института биоэлементологии Оренбургского государственного университета (г. Оренбург, Россия) с 2003 по 2017 гг.

За период существования научной школы подготовлено докторов и кандидатов наук – 21 человек.

**Основные направления научных исследований:**

- фундаментальные и прикладные исследования в области физиологии и питания человека и животного;
- разработка и совершенствование детализированных норм кормления сельскохозяйственных животных и птицы;
- нанотоксикология;
- разработка индивидуальных и коллективных программ коррекции минерального дисбаланса, выявленного при обследовании животных.

#### **НАУЧНАЯ ШКОЛА С.В. НОТОВОЙ**

Нотова Светлана Викторовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры биохимии и молеку-

лярной биологии, первый проректор Оренбургского государственного университета (г. Оренбург, Россия).

За период существования подготовлено 11 докторов и кандидатов наук.

**Основные направления научных исследований:**

- фундаментальные и прикладные аспекты адаптации человека и животных;
- биохимические, нейрофизиологические и морфологические аспекты формирования адаптационного ответа организма человека и животных в зависимости от нейроэндокринного статуса и при воздействии стрессорных факторов различной природы;
- комплексная оценка состояния здоровья студентов многопрофильного вуза; разработка и внедрение интерактивно-аналитической системы мониторинга и донологического контроля социально значимых заболеваний и потенциально опасных форм поведения учащейся молодежи с использованием веб-технологий.

За последние 5 лет в реферируемых журналах опубликовано 121 научная работа. Получено 12 патентов на изобретения, 2 свидетельства на программные продукты, издано 11 монографии и учебных пособий, подготовлено 227 учебно-методических разработок.

#### **НАУЧНАЯ ШКОЛА Е.П. МИРОШНИКОВОЙ**

Мирошникова Елена Петровна, д.б.н., профессор, профессор кафедры технологии переработки молока и мяса Оренбургского государственного университета (г. Оренбург, Россия) с 2003 г.

За период существования подготовлено 4 кандидата наук.

**Основные направления научных исследований по проблемам биоэлементологии:**

- оценка потребности в микронутриентах теплокровных и холодокровных животных в различных условиях проживания, на фоне действия различных алиментарных факторов и т.д.;
- разработка новых подходов к использованию наноматериалов в аквакультуре;
- изучение обмена химических элементов у рыб при различных условиях содержания, разработка рекомендаций по оптимизации питания.

Участниками научной школы являются грантополучателями научных фондов РФФИ, РГНФ, РНФ.

В 2003 г. на базе Института биоэлементологии создана кафедра нутрициологии и биоэле-

ментологии – первая в России кафедрой данного профиля. Главная цель создания кафедры – обучение навыкам сохранения и укрепления здоровья студентов многопрофильного вуза посредством использования различных факторов питания.

В 2009 г. создана новая структура, НОЦ «Живые системы», совместно с Всероссийским научно-исследовательским институтом мясного скотоводства. Научная база института активно используется для организации научной и учебной работ по специальности «Водные биоресурсы и аквакультура».

В рамках программ TRACE ELEMENT – INSTITUTE FOR UNESCO и в кооперации с другими Сателлитными центрами Институт биоэлементологии ОГУ осуществляет свою деятельность по следующим направлениям:

- аналитическая химия;
- геоэкологические исследования состояния окружающей среды;
- научное сотрудничество и обмен опытом в изучении здоровьесберегающих технологий.

В числе зарубежных учёных, активно работающих с институтом, Prof. Paola Borella, MD, Full Professor of Hygiene, Director School of Specialization in Hygiene and Preventive Medicine, Dipartimento di Scienze Igienistiche, Microbiologiche e Biostatistiche; Prof. Faik Atroshi; Prof. Tuomas Westermarck, MD, PhD, Visiting Prof. Rinnekoti Research Center, docent of Helsinki University-Rinnekoti Research Centre; Prof. Momcilovic Berislav, Institute for Medical Research and Occupational Health, Zagreb; Prof. Seifert Matias BGAG Institute Dresden; Prof. Anke Manfred, Prof. Institute of Nutrition and Environment, Friedrich-Schiller University of Jena, Germany; Prof. Jean Neve, director of Institute of pharmacy University of Brussel, Belgium.

Для более полной информации о деятельности института и расширения информационной базы с 2005 г. в сети функционирует официальный сайт института. Удобный интерфейс и многоязыковая поддержка на основе технологий Java и Perl делают сайт доступным для иноязычных посетителей. Контакты с зарубежными партнерами позволяют не только приобретать научные знания, но и ценный опыт в финансировании научных исследований и разработок через международные грантовые программы.

Профессор А.В. Скальный много сил и энергии отдаёт общественной работе, одним из наиболее значимых достижений на этом поприще стало создание в апреле 2001 г. «Российского

общества медицинской элементологии» (РОСМЭМ «Russian Society for Trace Elements in Medicine» – RUSTEM). Общество основано по инициативе Автономной некоммерческой организации «Центр биотической медицины» (ЦБМ) при содействии ООО «Российское гомеопатическое общество» и МБО фонд «Содействие развитию биотической медицины и экологической безопасности». Бессменным председателем общества является Анатолий Викторович Скальный. За 23 года РОСМЭМ провел целый ряд научно-практических форумов.

Международный научно-практический рецензируемый журнал «Микроэлементы в медицине» основан в 2000 году профессором А.В. Скальным. Журнал основан и издается при поддержке АНО «Центр биотической медицины». Значительный тираж журнала оправдывает высокую цитируемость среди российских биологических журналов и пользуется заслуженной любовью читателей. Издается на русском и английском языках. Двухлетний импакт-фактор РИНЦ составляет 0,833.

Деятельность Института биоэлементологии на протяжении всего периода существования была направлена на формирование биоэлементов как интегративного направления наук о жизни мнения и популяризацию передовых достижений биоэлементологии, это достигалось, в том числе, через организацию и проведение научно-практических конференций, семинаров, съездов.

#### **Международные научно-практические конференции «БИОЭЛЕМЕНТЫ»**

**I Международная научно-практическая конференция «Биоэлементы»** проведена 17–19 июня 2004 г. на базе Института биоэлементологии при поддержке РАМН, РАСХН, Министерства образования и науки РФ, Федерации европейских обществ по изучению минералов и микроэлементов (FESTEM). В её работе приняли участие 138 учёных, в том числе представители Украины, Казахстана, Латвии, Сербии и Черногории, Бельгии, Германии и США, включая президента FESTEM профессора Ж. Нэва. На заседании выступили известные отечественные учёные, которыми были представлены современные сведения о биологической роли и клиническом значении макро- и микроэлементов.

**II Международная научно-практическая конференция «Биоэлементы»** проведена 23–25 января 2007 г. ГОУ «Оренбургский государственный университет» и Российским Обще-

ством медицинской элементологии при поддержке РАМН, РАСХН, Министерства образования и науки РФ, Федерации Европейских Обществ по изучению минералов и микроэлементов (FESTEM) на базе Института биоэlementологии. В работе конференции приняли участие 147 учёных и специалистов – представителей Оренбурга, Москвы, Санкт-Петербурга, Уфы, Твери, Тамбова, Челябинска, Архангельска, Нижнего Новгорода, Сургута, Курска, Верхней Салды, Троицка, и других Российских городов, а также видные европейские учёные – профессор Анке Манфред (Институт экологии и питания Университета Фридриха Шиллера, г. Йена, Германия), профессор Б. Момчилович (Институт медицинских исследований, г. Загреб, Хорватия), гости из Ближнего зарубежья – Латвии, Республики Казахстан, Белоруссии, Украины.

**III Международная научно-практическая конференция «Биоэлементы»**, посвящённая памяти профессора Анке Манфреда, состоялась 15–17 ноября 2011 г. на базе Института биоэlementологии.

**IV Международная научно-практическая конференция «Биоэлементы»** состоялась 23–25 января 2007 г. в Оренбургском государственном университете. Пленарное заседание возглавили ученые из различных стран мира, в том числе из Германии – профессор Института экологии и питания Университета Фридриха Шиллера Анке Манфред (г. Йена, Германия), профессор Института медицинских исследований Момчилович Берислав (г. Загреб, Хорватия). В своем выступлении иностранные ученые подчеркнули важность проведения подобных международных конференций по изучению проблем в области биоэlementологии. В работе конференции активное участие принимали свыше 120 ученых из различных городов России, а также Казахстана, Латвии, Башкирии.

**V Международная научно-практическая конференция «Биоэлементы»** состоялась 12–13 мая 2021 г. на базе Оренбургского государственного университета. В работе приняли участие свыше 100 ученых и специалистов из Тайваня, Франции, Германии, Норвегии, США, Российские ученые представили научные школы Оренбурга, Москвы, Санкт-Петербурга, Уфы, Казани, Магадана, Ханты-Мансийска и других российских городов; среди участников – 10 профессоров, 15 докторов наук различных специальностей, 25 кандидатов наук, 15 аспирантов, а также

представители других специальностей (биологи, врачи, химики, экологи, молодые ученые, аспиранты, студенты и т.д.).

**II Съезд Российского общества медицинской элементологии (РОСМЭМ)** состоялся 27–28 ноября 2008 г. в Тверской государственной медицинской академии в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Демографическая ситуация в современной России: состояние и перспективы». Участниками Съезда были представители Москвы и Московской области, Санкт-Петербурга, Новосибирска, Волгограда, Якутска, Томска, Твери, Оренбурга, Пензы, Хабаровска, Чебоксар, Нижнего Новгорода, Уфы, Магадана, Новокузнецка, Екатеринбурга, Воронежа, Белгорода. Было много гостей из стран ближнего зарубежья – Украины, Белоруссии.

**III Съезд Российского общества медицинской элементологии (РОСМЭМ)** проведен на борту комфортабельного теплохода «Н.А. Некрасов», следующего по маршруту Москва–Углич–Москва, 11–13 мая 2012 г. В работе Съезда приняли участие свыше 55 учёных и специалистов из России, Белоруссии, Казахстана, Украины, Хорватии. Были представлены научные школы Москвы, Волгограда, Оренбурга, Перми, Чебоксар, Минска, Одессы, Алма-Аты, Загреба и др. Информационную поддержку оказали журналы «Микроэлементы в медицине», «Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии», «Вестник восстановительной медицины», «Journal of Trace Elements in Medicine and Biology».

В 2005 г. приказом Ректора государственного образовательного учреждения «Оренбургский государственный университет» от 01.08.2005 г. № 241 в структуре Института биоэlementологии была организована экспериментально-биологическая клиника (виварий).

Структура и организация работы экспериментально-биологической клиники направлена на решение следующих задач:

- организация и проведение фундаментальных и прикладных исследований;
- проведение учебных занятий, привлечение студентов, аспирантов огу к работе в виварии в рамках выполнения дипломных и курсовых работ, прохождения производственной практики и выполнения научно-исследовательских работ;
- разведение лабораторных животных для обеспечения учебного и научного процессов в университете;



- обеспечение генетического контроля однородности инбредных линий;
- внедрение современных физиологических методов и установок, проведение комплексных исследований;
- создание баз данных и ценных коллекций референтных значений состояния тканей в норме и патологии;
- расширения спектра пробоподготовки и лабораторной диагностики;
- методические разработки для учебного процесса, проведение практических занятий, научно-исследовательских работ студентов, привлечение студентов к выполнению проекта;
- реализация мер по генетическому контролю и санитарно-экологическому благополучию вивария;
- создание универсальной модели экспериментально-лабораторного комплекса;
- проведение испытательных исследований с использованием токсикологических и лекарственных препаратов.

В сентябре 2006 г. на базе экспериментально-биологической клиники (вивария) создан **морфологический кабинет**.

Цель создания данного структурного подразделения: организация базы практики для студентов Оренбургского государственного универ-

ситета, а также проведение гистологических исследований, в том числе и по выполняемым в университете диссертационным работам, грантам различных научных фондов.

Основные задачи:

- оформление демонстрационных гистологических препаратов для студентов с последующим приготовлением микрофотографий в печатном и электронном видах;
- изготовление гистологических препаратов и микрофотографий;
- освоение новых методов гистохимических и иммунологических исследований.

Как мы видим, работа Института биоэлементологии многогранна и широкомасштабна, коллектив расширяется за счет единомышленников и энтузиастов, мечтающих стать профессионалами в области изучения биоэлементов.

Коллектив помнит неоценимый вклад в создание Института биоэлементологии ректора ОГУ профессора В.А. Бондаренко, благодарит профессора А.В. Скального за возможность работать, творить, воплощать научные идеи в столь уникальном подразделении, именуемом Институт биоэлементологии!

Желаем Институту биоэлементологии дальнейших успехов и процветания в научной и образовательной деятельности!

**Заведующий лабораторией нутрициологии  
Института биоэлементологии ОГУ, к.б.н., доцент  
О.В. Баранова**

## СОДЕРЖАНИЕ

### ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ – TOPICAL PAPERS

Ю.А. Рахманин, Н.А. Егорова, Р.И. Михайлова, И.Н. Рыжова, М.Г. Кочеткова ЛЕЧЕБНОЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД, СОДЕРЖАЩИХ КРЕМНИЙ, В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ОБЗОР) ЧАСТЬ 2. КАВКАЗСКИЕ МИНЕРАЛЬНЫЕ ВОДЫ, ИСТОЧНИКИ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ КАРАЧАЕВО-ЧЕРКЕССКОЙ РЕСПУБЛИКИ И КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ.....	3
Yu.A. Rakhmanin, N.A. Egorova, R.I. Mihajlova, I.N. Ryzhova, M.G. Kochetkova THERAPEUTIC AND PREVENTIVE USE OF MINERAL WATERS CONTAINING SILICON IN THE RUSSIAN FEDERATION (REVIEW) PART 2. CAUCASIAN MINERAL WATERS, SOURCES OF MINERAL WATER IN KARACHAY-CHERKESSSKAYA REPUBLIC AND KRASNODAR KRAI .....	10
В.В. Грабеклис, О.В. Делюкина, С.А. Савко ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
V.V. Grabeklis, O.V. Delyukina, S.A. Savko INTERACTION OF ESSENTIAL ELEMENTS AND GUT MICROBIOTA: A LITERATURE REVIEW .....	21
Н.Б. Пилькевич, В.А. Марковская, О.В. Яворская, А.П. Смирнова ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ МЕДИ С НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ (ОБЗОР) .....	22
N.B. Pilkevich, V.A. Markovskaya, O.V. Yavorskaya, A.P. Smirnova PATHOPHYSIOLOGICAL ASSOCIATION OF COPPER WITH NEURODEGENERATIVE DISORDERS (REVIEW) .....	30
Л.Л. Клименко, А.В. Скальный, А.Н. Мазилина РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....	31
L.L. Klimenko, A.V. Skalny, A.N. Mazilina ROLE OF TRACE ELEMENTS IN THE ETIOPATHOGENESIS OF ISCHEMIC STROKE: LITERATURE REVIEW .....	38

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ – ORIGINAL PAPERS

Ю.Ю. Литвинов, В.В. Краснов ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ КОСТНЫХ ОБРАЗЦОВ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ДЕМИНЕРАЛИЗАЦИИ .....	41
Y.Y. Litvinov, V.V. Krasnov ELEMENTAL COMPOSITION OF BONE SAMPLES AT VARIOUS STAGES OF DEMINERALIZATION .....	45

---

А.Д. Дунилин, О.В. Тринеева, А.С. Чистякова, А.А. Гудкова ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ КАШТАНА КОНСКОГО ( <i>AESCULUS HIPPOCASTANUM</i> L.) ЦВЕТКОВ, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ .....	46
А.Д. Dunilin, O.V. Trineeva, A.S. Chistyakova, A.A. Gudkova ELEMENTAL COMPOSITION OF HORSE CHESTNUT ( <i>AESCULUS HIPPOCASTANUM</i> L.) FLOWERS GROWING IN VORONEZH REGION .....	55
И.В. Гравель, Е.И. Рак, Е.Н. Попова, Д.В. Лёвушкин СОДЕРЖАНИЕ МАРГАНЦА, ЦИНКА И МЕДИ В ГРУДНОМ СБОРЕ № 4 И ЕГО НАСТОЯХ .....	57
I.V. Gravel, E.I. Rak, E.N. Popova, D.V. Levushkin THE CONTENT OF MANGANESE, ZINC AND COPPER IN THE BREAST COLLECTION NO. 4 AND ITS INFUSIONS .....	63
 <b>ЮБИЛЕИ – JUBILEE</b>	
Наталья Ивановна Калетина (к 80-летию со дня рождения) .....	65
Дмитрий Геннадьевич Дерябин (к 60-летию со дня рождения) .....	67
Институту биоэлементологии Оренбургского государственного университета – 20 лет .....	68

## РЕКЛАМОДАТЕЛЯМ

Журнал «Микроэлементы в медицине» ориентирован на врачей различных профилей со специализацией по макро- и микроэлементам, работников здравоохранения, исследователей, лаборантов в сфере изучения химических элементов в медицине, экологии, биологии. Журнал публикует обзорные, оригинальные, методические статьи и краткие сообщения по проблемам:

- - анализа содержания химических элементов в образцах биологических тканей, жидкостей и различных биосубстратов;
- - методов элементного анализа *in vivo*;
- - исследований в области экспериментальной медицины элементозов;
- - изучения метаболизма химических элементов в живом организме и в системе «организм – окружающая среда»;
- - физиологической роли химических элементов;
- - разработки и применения элементных препаратов;
- - гигиенической и клинической диагностики, лечения и профилактики заболеваний, связанных с нарушением обмена химических элементов у человека и животных.

Реклама в нашем журнале будет интересна компаниям, реализующим товары/услуги на рынке:

- - медицинского лабораторного оборудования;
- - лекарственных препаратов, БАД, продуктов функционального питания;
- - диагностики и лечения болезней обмена веществ.

Мы предлагаем компаниям разместить информацию для продвижения продукта исключительно в целевой среде. Заказав рекламу в печатной версии журнала, вы также обеспечиваете себе гарантированное размещение баннера с вашим логотипом на страницах нашего интернет-сайта [journal.microelements.ru](http://journal.microelements.ru).

Компании могут публиковать не только рекламу, но и статьи для обзора последних новинок на рынке оборудования и опыта использования продукта или услуги. Постоянным клиентам мы предлагаем существенные преференции.

Условия размещения рекламы Вы можете узнать по эл. почте [journaltem@gmail.com](mailto:journaltem@gmail.com)