

# МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В МЕДИЦИНЕ

## TRACE ELEMENTS IN MEDICINE

---

Том 26

Июнь

June

Vol. 26

Вып. 2

2025

2025

No. 2

Москва • 2025 • 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 июне 2025

*Published in June 2025*

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:**

1.5.4. Биохимия (медицинские науки); 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки);  
1.5.8. Математическая биология, биоинформатика (медицинские науки); 1.5.24. Нейробиология (медицинские науки); 3.3.3. Патологическая физиология (биологические, медицинские науки); 3.3.5. Судебная медицина (медицинские науки); 3.3.6. Фармакология клиническая фармакология (биологические науки); 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (биологические, медицинские науки)

*Journal is accredited by Supreme Attestation Commission  
of the Russian Federation:*

1.5.4. Biochemistry (medical sciences); 1.5.5. Physiology of humans and animals (medical sciences);  
1.5.8. Mathematical biology, bioinformatics (medical sciences); 1.5.24. Neurobiology (medical sciences); 3.3.3. Pathological physiology (biological, medical sciences); 3.3.5. Forensic medicine (medical sciences); 3.3.6. Pharmacology, clinical pharmacology (biological sciences); 3.3.8. Clinical laboratory diagnostics (biological, medical sciences)

**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 30.06.2025. Формат 60×90/8

Гарнитура Таймс. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 9. Тираж 50 экз.

## ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ О СОДЕРЖАНИИ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ВОЛОСАХ И НОГТЯХ ПАЦИЕНТОВ С РПЖ И ДГПЖ В РАЗЛИЧНЫХ СТРАНАХ МИРА

М.Б. Хуссейн<sup>1</sup>, И.И. Лапин<sup>1,2\*</sup>, Х. Эль Яу Мусса<sup>1</sup>, Т.В. Коробейникова<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова;  
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая д.8, стр.2<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»;  
Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

**РЕЗЮМЕ.** Рак предстательной железы (РПЖ) и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) являются одними из наиболее распространенных заболеваний предстательной железы, которые встречаются у пожилых мужчин. Эти заболевания имеют общие симптомы, но вместе с тем разные патологические и клинические течения. Получены данные, свидетельствующие о том, что дисбаланс микроэлементов может играть ключевую роль в возникновении и прогрессировании обоих состояний. В обзоре обобщены современные знания о концентрациях и последствиях дефицита и избытка микроэлементов, таких как цинк, селен, медь, кадмий, мышьяк и свинец, в образцах волос и ногтей у пациентов с РПЖ и ДГПЖ.

Элементный состав волос и ногтей способен отражать долгосрочное воздействие на организм неблагоприятных факторов, а также накопление эссенциальных и токсичных элементов. Дисбалансы в элементных профилях данных биосубстратов могут свидетельствовать о повышенном уровне окислительного стресса, воспаления или о гормональных нарушениях, связанных с развитием указанных заболеваний. В ряде источников указываются на более низкие уровни цинка и селена и более высокие уровни кадмия и меди у пациентов с РПЖ. Образцы волос и ногтей пациентов с ДГПЖ также характеризуются рядом отклонений в содержании микроэлементов, но отличными от тех, что наблюдаются при РПЖ.

Подчеркивается потенциал микроэлементного профилирования с использованием элементного состава волос и ногтей для раннего выявления, дифференциации РПЖ и ДГПЖ и терапевтического мониторинга.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рак предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, микроэлементы, волосы, ногти, ИСП-МС.

**Для цитирования:** Хуссейн М.Б., Лапин И.И., Эль Яу Мусса Х., Коробейникова Т.В. Сравнительный анализ данных о содержании химических элементов в волосах и ногтях пациентов с РПЖ и ДГПЖ в различных странах мира. Микроэлементы в медицине. 2025;26(2):3–19. DOI: 10.19112/2413-6174-2025-26-2-3-19.

**ВВЕДЕНИЕ**

Современные исследования свидетельствуют, что рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время занимает второе место по распространенности среди видов рака в мире и пятое место по уровню смертности от рака (Siegel et al., 2020). Патогенез РПЖ является многофакторным и включает в себя сложную взаимосвязь генетических факторов, гормональных изменений, образа жизни и воздействия окружающей среды (Costello, Franklin, 2017; Rawla, 2019). В частности, продолжаются исследования, направленные на определение роли микроэлементов в возникновении и прогрессировании РПЖ (Saleh et al., 2020). Это заболевание поражает в основ-

ном пожилых мужчин, причем в большинстве случаев возраст начала заболевания составляет более 50 лет.

Патогенез РПЖ возникает из сложного взаимодействия генетических, гормональных и экологических факторов. Предрасположенности генов, инкапсулированных с родителями, такими как *BRCA1* и *BRCA2*, наряду с другими факторами вызывают более высокие риски (Benafif et al., 2018; Pernar et al., 2018). Наибольшие факторы риска, связанные с РПЖ, включают в себя: старение, семейный анамнез, расу и образ жизни. Большинство пациентов с РПЖ принадлежат к афроамериканскому сообществу, статистически известно, что они имеют самый высокий риск.

\* Адрес для переписки:

Лапин Илья Игоревич

E-mail: lapin\_i\_i@staff.sechenov.ru

Ожирение и потребление продуктов, богатых жирами, также повышают риск развития заболевания (Ferlay et al., 2015; Bancroft et al., 2021).

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – это возрастное доброкачественное увеличение предстательной железы, которое, как правило, становится более распространенным у мужчин по мере их старения. Эта патология гистологически обнаруживается почти у 50% мужчин в возрасте старше 60 лет и у 90% людей старше 70 лет (Goh et al., 2015). С медицинской точки зрения она характеризуется чрезмерной пролиферацией пограничных зон или стромы и эпителия предстательной железы, которая приводит к симптомам нижних мочевыводящих путей, таким как частые и императивные позывы к мочеиспусканию, никтурия и слабая струя мочи (Singh et al., 2023).

Патофизиология ДГПЖ включает в себя динамический и статический компоненты. Статический проявляется в виде увеличения размеров предстательной железы, что приводит к сдавливанию уретры (Lim, 2017).

Динамический компонент характеризуется повышением тонуса гладких мышц простаты и шейки мочевого пузыря, вызванным альфа-адренергическими рецепторами. Известны факторы риска ДГПЖ, включающие в себя возраст, гормональные влияния и метаболический синдром (Cai et al., 2019). Существует очевидная связь с компонентами метаболического синдрома (ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия и т. д.) и объемом простаты. В исследовании Sciarra et al. (2007) обсуждается, что хроническое воспаление может привести к ДГПЖ, а воспалительные инфильтраты, обнаруженные в ткани простаты у лиц, страдающих от ДГПЖ, обычно хорошо документированы.

Рак предстательной железы и доброкачественная гиперплазия характеризуются схожей симптоматикой, однако различны в своем патогенезе. В то время как РПЖ представляет из себя онкологическое заболевание с высоким риском метастазирования, ДГПЖ с патогенетической точки зрения – доброкачественный процесс с симптомами обструктивного характера (Chan et al., 2018). Кроме того, ДГПЖ возникает в переходной зоне, тогда как РПЖ обычно поражает ткани в периферической зоне железы.

**Ц е л ь о б з о р а** – сравнение содержания химических элементов в волосах и ногтях пациентов с раком предстательной железы и доброка-

чественной гиперплазией предстательной железы, а также выявление закономерностей в элементном статусе, связанных с этими заболеваниями, с использованием существующей литературы.

## **ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РПЖ И ДГПЖ**

Рак простаты возникает вследствие злокачественной трансформации железистых клеток в простате, что приводит к неконтролируемой клеточной пролиферации, локальной инвазии и потенциальному метастазированию. Это самый распространенный некожный рак у мужчин во всем мире, причем показатели заболеваемости различаются в разных популяциях и, как правило, увеличиваются с возрастом (Bostwick et al., 2004; Wang et al., 2024). Как утверждают Crawford et al. (2019), на возникновение РПЖ влияет ряд факторов, которые следует учитывать; генетические факторы, гормональные факторы (особенно андрогены) и факторы окружающей среды являются этиологией РПЖ.

Heinlein, Chang (2004) заявили, что андрогены, особенно дигидротестостерон, играют центральную роль как в нормальном развитии простаты, так и в патогенезе РПЖ. Генетические мутации в генах репарации ДНК, таких как *BRCA1* и *BRCA2*, связаны с наследственными формами заболевания. Ранняя стадия РПЖ часто протекает бессимптомно, но по мере прогрессирования заболевания симптомы могут включать в себя обструкцию мочевыводящих путей, гематурию и, если возникают метастазы, боль в костях и системные симптомы (Sigel et al., 2023). Скрининг и раннее выявление имеют решающее значение, поскольку локализованное заболевание часто излечимо, тогда как запущенное заболевание имеет плохой прогноз (Crawford et al., 2019).

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы – это нераковое увеличение предстательной железы, в первую очередь затрагивающее область вокруг уретры (Bushman, 2009). Происходит быстрое накопление стромальных и эпителиальных клеток, вызывающее рост простаты и давление на уретру, что приводит к проблеме с мочеиспусканием. Основная причина ДГПЖ не совсем понятна, но тесно связана со старением и гормоном дигидротестостероном, который вырабатывается из тестостерона при участии 5 $\alpha$ -редуктазы (Nazarko, 2023). Доброкачественная гиперплазия предстательной железы становится бо-

лее выраженной с возрастом: по оценкам, у 50% мужчин в возрасте 60 лет и около 90% мужчин в возрасте 90 лет при посмертном вскрытии обнаруживаются те или иные признаки ДГПЖ (Madersbacher, Sampson et al., 2019). Помимо старения, воспаление, метаболические механизмы и нейроэндокринные факторы также могут играть роль в возникновении ДГПЖ.

### **СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РПЖ И ДГПЖ**

Оба заболевания, РПЖ и ДГПЖ, являются распространенными возрастными заболеваниями простаты, они различаются по своей патофизиологии, факторам риска и клиническим проявлениям (Zhou et al., 2018; Wang et al., 2024). Возраст является наиболее значимым фактором риска для обоих заболеваний, но на РПЖ также влияют раса (более высокая заболеваемость и агрессивность у афроамериканских мужчин), семейный анамнез и унаследованные генетические мутации (Chen et al., 2025). Напротив, ДГПЖ в первую очередь связана со старением и гормональными изменениями, с менее четким вкладом генетических или экологических факторов (Cannarella et al., 2021). Семейный анамнез может играть роль в ДГПЖ, но эта связь менее надежна, чем для РПЖ.

Клинически ранний РПЖ часто протекает бессимптомно, а симптомы, если они присутствуют, могут быть схожи с симптомами ДГПЖ, например частое мочеиспускание и слабая струя мочи (Tshoni, Mbonane et al., 2024). Однако РПЖ также может проявляться гематурией, эректильной дисфункцией или симптомами, связанными с метастазами, такими как боль в костях. С другой стороны, ДГПЖ характеризуется прогрессирующей системой нижних мочевыводящих путей из-за обструкции выходного отверстия мочевого пузыря, включая никтuriю, императивные позывы, слабую струю и неполное опорожнение мочевого пузыря (Zaichick V., Zaichick S., 2019). Симптомы ДГПЖ, как правило, медленно ухудшаются с течением времени, но не у всех мужчин с ДГПЖ развиваются выраженные симптомы. Осложнения ДГПЖ включают в себя задержку мочи, инфекции мочевыводящих путей и редко – повреждение мочевого пузыря или почек.

Рак предстательной железы многофакторное заболевание, на развитие и прогрессирование которого влияют многочисленные факторы.

**Генетическая предрасположенность.** Генетическая восприимчивость вносит значительный вклад в РПЖ, при этом исследования демонстрируют, что унаследованные и приобретенные генетические мутации являются критическими детерминантами заболеваемости РПЖ. Унаследованные мутации составляют 10% случаев, причем наследственные мутации считаются значимым генетическим фактором риска, включая некоторые мутации гена *HOXB13* в некоторых локусах, таких как 8q24 (Eeles, 2014; Mustafa et al., 2016). Также установлена семейная связь с раком молочной железы, что демонстрирует значение генетических факторов в риске рака. Как указано в исследовании Mucci et al., риск РПЖ объясняется генетическими факторами в 57% случаев (Mucci et al., 2016). Исследования показывают, что у мужчин, в семейном анамнезе которых были случаи рака молочной железы, риск увеличивается на 21%, в то время как у тех, у кого в семейном анамнезе есть случаи РПЖ, риск повышается на 68% (Barber et al., 2018).

**Гормональные факторы.** Хорошо известно, что тестостерон и его более биологически активный метаболит дигидротестостерон (ДГТ) стимулируют пролиферацию опухолевых клеток при РПЖ, а избыточное количество андрогенов или большая чувствительность рецепторов могут увеличить вероятность развития опухоли (Cai et al., 2019). Несмотря на то, что андрогенная депривационная терапия является основным методом лечения, при значительной длительности последней она может привести к кастрат-резистентной вариации РПЖ, устойчивой к хирургическому лечению посредством орхиэктомии (Mohler et al., 2018).

**Роль лекарственных средств и хронических инфекций.** Лекарственные средства, в том числе, метформин и статины, также связаны с исходами РПЖ; хотя метформин может иметь противоопухолевую активность, метааналитическое исследование показало, что использование метформина не было связано с риском РПЖ (Feng et al., 2019). Статины, однако, продемонстрировали снижение смертности от РПЖ среди пользователей на 34% (Yu et al., 2014). Хронические воспалительные заболевания и инфекции также, возможно, увеличивают риск рака, поскольку заболевания, такие, например, как простатит, могут вызывать клеточные изменения, которые предрасполагают к развитию РПЖ (Alavanja et al., 2003; Jiang et al., 2013).

**Факторы, связанные с образом жизни.**

Факторы образа жизни, в том числе ожирение и метаболический синдром, также вносят значительный вклад в риск РПЖ. Метааналитические исследования показывают, что на каждые 5 кг/м<sup>2</sup> увеличения индекса массы тела (ИМТ) приходится соответствующее 20%-ное увеличение риска смертности от РПЖ (Cao et al., 2011; Allott, Hursting, 2015). Эта связь, по всей вероятности, возникает из-за гормональных изменений, связанных с ожирением, метаболизмом IGF-1 и половых гормонов, а также адипокинов, включая адипонектин, которые все независимо связаны с риском развития РПЖ (Liao et al., 2015; Smith et al., 2018).

Кроме того, важны факторы образа жизни, такие как употребление табака и алкоголя. Хотя само по себе курение не всегда связано с повышением заболеваемости, у заядлых курильщиков существенно выше уровень смертности от РПЖ (Huncharek et al., 2010). Показано, что более высокие уровни потребления алкоголя связаны с повышенным риском РПЖ (Zhao et al., 2016).

**МИКРОЭЛЕМЕНТЫ:  
БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ  
ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ**

Микроэлементы – это химические элементы, необходимые в ничтожно малых количествах для оптимальных физиологических функций (Al-Fartusie, Mohssan, 2017). Они присутствуют в организме в концентрациях менее 0,01% от массы тела, однако играют огромную роль в здоровье человека, в том числе предстательной железы (Zaichick V., Zaichick S., 2017). Микроэлементы необходимы для различных биохимических функций в организме, таких как активация ферментов, выработка гормонов, экспрессия генов и поддержание клеточной структуры и гомеостаза (Liu et al., 2020). Элементы подразделяются на жизненно необходимые, или эссенциальные, (например, Zn, Se, Cu, Mn, Fe) и токсичные (например, Cd, Pb, Hg, As), каждый из которых влияет на здоровье простаты через отдельный механизм (Tshoni, Mbonane, 2024). Баланс между эссенциальными и токсичными микроэлементами имеет решающее значение, поскольку дисбаланс может способствовать развитию как ДГПЖ, так и РПЖ.

Железо (Fe), цинк (Zn), медь (Cu), селен (Se) и йод (I) являются эссенциальными микроэлементами и выполняют важные биологические функции в организме человека. Железо играет ключевую роль в образовании гемоглобина и

миоглобина для транспортировки и хранения кислорода в клетках человека (Tshoni, Mbonane et al., 2024). Цинк участвует в более чем 300 ферментативных реакциях, влияя на синтез ДНК, иммунную функцию и заживление ран. Медь необходима для митохондриального дыхания, она участвует в качестве кофактора в ферментативных реакциях, которые вырабатывают энергию и обеспечивают антиоксидантную защиту. (Tapiero et al., 2003; Strachan, 2010).

Селен используется в сочетании с селенопротеинами, которые являются антиоксидантами и участвуют в метаболизме гормонов щитовидной железы. Селен действует как антиоксидант через селенопротеины, которые защищают клетки от окислительного стресса. (Prashanth et al., 2015; Da Silva, 2024). Йод является источником для производства гормонов щитовидной железы, которые также играют роль в метаболизме и развитии. Молибден (Mo) используется в качестве кофактора, в то время как марганец (Mn) и хром (Cr) являются менее изученными элементами, которые участвуют в активности ферментов и метаболизме глюкозы соответственно (Скальный, 2018).

Отмечены регуляторные эффекты микроэлементов на иммунную функцию. Селен и цинк критически важны для пролиферации иммунных клеток, а также для антиоксидантной защиты; токсичные элементы могут способствовать иммунной дисфункции и влиять на развитие аутоиммунных заболеваний, таких как диабет 1-го типа и рассеянный склероз (Cannas et al., 2020). Влияние окружающей среды (например, промышленное загрязнение), загрязненная вода и пища приводят к накоплению токсичных микроэлементов в организме (Da Silva, 2024).

**Патологические последствия дисбаланса микроэлементов.** Патологические последствия дисбаланса микроэлементов возникают как из-за дефицита, так и вследствие избытка основных и второстепенных элементов, каждый из которых способствует возникновению спектра нарушений здоровья. Эссенциальные микроэлементы, такие как Fe, Zn, Cu, Se и I имеют решающее значение для биохимических функций, включая активацию ферментов, иммунную регуляцию и клеточный метаболизм (Prasad, 2014; Skalny, 2018). Нарушения в их гомеостазе могут спровоцировать как острые, так и хронические заболевания.

*Дефицит железа*, наиболее распространенный дефицит питательных веществ в мире, при-

водит к анемии, характеризующейся усталостью, нарушением когнитивных функций и повышенным риском сердечной недостаточности, особенно у беременных женщин и детей (Attar, 2020). И наоборот, перегрузка железом может вызвать окислительное повреждение тканей, печеночную недостаточность, диабет и даже смерть, если ее не лечить (Mozrzymas, 2018; Da Silva, 2024).

*Дефицит цинка* приводит к задержке роста, задержке полового созревания и повышенной восприимчивости к инфекциям, в то время как избыток цинка может нарушить усвоение меди и иммунную функцию (Al-Fartusie, Mohssan, 2017; Da Silva, 2024).

*Дефицит меди* связан с неврологическими и гематологическими нарушениями, тогда как избыток этого элемента, как это наблюдается при болезни Вильсона, приводит к печеночным и неврологическим повреждениям (Tapiero et al., 2003).

*Дефицит селена* связан с болезнью Кешана, кардиомиопатией и нарушением антиоксидантной защиты, в то время как избыток этого элемента может привести к селенозу, вызывающему желудочно-кишечные и неврологические симптомы (Attar, 2020).

*Дефицит йода* является основной причиной зоба и гипотиреоза, причем тяжелые случаи приводят к умственной отсталости и задержкам развития (Al-Fartusie, Mohssan, 2017). Избыточное потребление йода подавляет функцию щитовидной железы (Da Silva, 2024).

*Дефицит молибдена* может приводить к нарушению множества неврологических и метаболических процессов (Cannas et al., 2020).

*Свинец, кадмий, ртуть и мышьяк* токсичны даже при низких концентрациях. Хроническое воздействие свинца ухудшает неврологическое развитие у детей (Liang et al., 2023) и вызывает когнитивную дисфункцию и повреждение почек у взрослых (Goldhaber, 2003). Накопление кадмия влияет на функцию почек и здоровье костей, в то время как ртуть нейротоксична и может привести к когнитивным дефицитам. Воздействие мышьяка связано с поражениями кожи, раком и сердечно-сосудистыми заболеваниями (Cannas et al., 2020; Brewer, Prasad, 2020; Tshoni, Mbonane et al., 2024). Раннее выявление и коррекция статуса микроэлементов имеют важное значение для предотвращения заболеваемости и смертности, связанных с этими дисбалансами.

### **Окислительный стресс и микроэлементы.**

Регуляция окислительного стресса является одним из главных путей, посредством которого микроэлементы влияют на здоровье простаты. Такие эссенциальные элементы, как селен и цинк, помогают поддерживать клеточный окислительно-восстановительный баланс, поддерживая антиоксидантные ферменты и подавляя активные формы кислорода (ROS) (Guntupalli et al., 2007; Zaichick V., Zaichick S., 2017). Напротив, дефицит этих элементов связан с повышенным окислительным повреждением и нарушением иммунной функции, что может predispose к развитию РПЖ. Токсичные элементы (Cd, Pb и As) вызывают окислительный стресс, генерируя свободные радикалы и нарушая клеточную антиоксидантную защиту. Повышенные уровни этих металлов в ткани простаты связаны с повреждением ДНК, воспалением и злокачественной трансформацией, что подчеркивает их роль в канцерогенезе простаты.

### **Гомеостаз микроэлементов при канцерогенезе и доброкачественных заболеваниях.**

Поддержание гомеостаза микроэлементов имеет решающее значение для профилактики как злокачественных, так и доброкачественных заболеваний предстательной железы. При РПЖ изменения в профилях микроэлементов очевидны; факт увеличения содержания Mn, Cu и Mo и уменьшения содержания ванадия (V) и Se у пациентов с РПЖ по сравнению со здоровыми контрольными лицами отмечается во многих исследованиях (Aydin et al., 2006; Shahrokhi Nejad et al., 2024). Кроме того, ДГПЖ связана с измененным статусом микроэлементов, хотя закономерности различны. Например, сообщалось, что у пациентов с ДГПЖ наблюдаются более низкие концентрации V, Mg и Se, но повышенное содержание Mo. Эти изменения могут представлять собой нарушения в других клеточных процессах, таких как метаболизм, окислительный стресс и воспаление (Zaichick V., Zaichick S., 2019).

Известно, что элементы в небольших количествах имеют большое значение для предстательной железы; эссенциальные элементы помогают в системе защиты, ферментах, клеточной активности, в то время как токсичные элементы наносят вред через окислительный стресс и разрушение ДНК (Liu et al., 2025). Изменения в равновесии микроэлементов являются фактором развития как РПЖ, так и ДГПЖ. Следовательно, достаточное количество этих элементов имеет

решающее значение для здоровья простаты и профилактики заболевания (Tshoni et al., 2024).

**Корреляция микроэлементов с клиническими параметрами.** Множественные связи между количеством элементов в организме и клиническими факторами стали считаться важными для лучшего понимания течения заболевания, его причин и последствий. Многочисленные исследования оценивали связь микроэлементов с клиническими маркерами, такими как уровень ПСА, селенопротеины, индекс Глисона, возраст, образ жизни, диета и стадия опухоли.

**Патологические параметры.** Простатический специфический антиген является широко используемым биомаркером для скрининга и лечения РПЖ, наряду с оценкой по шкале Глисона, которая дает гистопатологическую меру агрессивности опухоли. Так, ПСА и оценка по шкале Глисона надежно предсказывают стадию заболевания и прогрессирование; однако их связь с концентрациями микроэлементов менее ясна (Fujita et al., 2022). Селенопротеин Р (SELENOP), важный антиоксидантный белок, заметно снижен в опухолях предстательной железы, что указывает на меньшую защиту от окислительного стресса по сравнению с доброкачественными тканями и, следовательно, на сниженную защиту от повреждения, опосредованного активными формами кислорода (ROS) (о чем свидетельствуют более низкие уровни мРНК и белка). Аналогичным образом селенсвязывающий белок 1 (SBP1), другой вероятный супрессор опухолевого процесса, показал более низкие уровни ядерного SBP1, заметно коррелирующие с более высокими оценками по шкале Глисона и биохимическим рецидивом после простатэктомии, что позволяет предположить, что SBP1 является кандидатом на прогностический биомаркер для более агрессивного заболевания.

В некоторых исследованиях сообщается только о слабых или статистически незначимых связях между уровнями микроэлементов (например, цинк в ногтях пальцев ног) и ПСА или показателем Глисона (Zhou et al., 2018). Однако другие исследования подчеркивают, что определенные профили микроэлементов, такие как повышенный уровень кобальта, марганца и стронция в моче, связаны с повышенным риском смертности при РПЖ, часто в сочетании с высоким ПСА и повышенным показателем Глисона (Siegel et al., 2023; Mbey et al., 2025). И наоборот, более высокие уровни меди в тканях способны оказы-

вать защитный эффект. Эти результаты свидетельствуют о том, что дисбаланс микроэлементов может влиять на прогрессирование и исход заболевания, хотя механизмы требуют дальнейшего выяснения.

**Возраст, образ жизни и диета.** Возраст является общим фактором риска как для РПЖ, так и для ДГПЖ, причем у пожилых мужчин чаще встречается прогрессирующее заболевание (Lin et al., 2019; Miah, Catto, 2014). Факторы образа жизни и питания также участвуют в абсорбции, воздействии и метаболизме микроэлементов и могут способствовать риску и прогрессированию рака. Однако нет никаких потенциальных ассоциаций воздействия, которые зависят от примеров межиндивидуальной изменчивости абсорбции, метаболизма и выведения микроэлементов.

**Стадия и прогрессирование опухоли.** Поздняя стадия опухоли и прогрессирование РПЖ часто связаны с измененными профилями микроэлементов. Как отметили Aydin et al. (2006), изменения в концентрациях Mn, Fe, Cu и Zn в тканях коррелируют с клинической стадией и степенью по шкале Глисона, отражая сложные биологические процессы, лежащие в основе роста опухоли. Эти изменения могут указывать на окислительный стресс, воспаление или метаболическое перепрограммирование, связанные с прогрессированием рака. Баллы по шкале Глисона и ПСА остаются центральными для принятия клинических решений при РПЖ, анализ микроэлементов дает дополнительную информацию о биологии и прогрессировании заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения причинно-следственных связей и оптимизации клинической полезности профилирования микроэлементов.

**Цинк (Zn).** Цинк является важным микроэлементом, который регулирует несколько физиологических функций, в том числе рост, развитие и иммунные процессы. Функция около 3000 белков также влияет на более чем 2000 сигнальных молекул (Patil et al., 2023). Sugimoto et al., (2024) сообщили, что дефицит цинка, который затрагивает более двух миллиардов человек во всем мире связан с нарушением заживления ран, анемией и иммунной дисфункцией. Цинк действует биохимическим образом, влияя на синтез ДНК, транскрипцию и апоптоз. Гомеостаз цинка регулируется транспортерами ZIP и ZnT, которые предотвращают чрезмерное деление клеток и апоптоз (Oteiza, 2012). В предстательной железе наблюда-



ется высокое накопление цинка, что подразумевает, что этот элемент выполняет определенные функции в поддержании здоровья простаты (Zaichick V., Zaichick S., 2019).

Изучалась связь между уровнями цинка и риском РПЖ. В некоторых исследованиях обнаружено, что концентрации этого элемента в сыворотке и тканях у пациентов с РПЖ ниже, чем у здоровых лиц, что свидетельствует о защитной роли цинка (Singh et al., 2016; Saleh et al., 2020). Например, исследование ученых из Судана выявило значительно более низкие уровни цинка у пациентов с РПЖ по сравнению с контрольной группой (Khedir Abdelmajid et al., 2022). Исследование из Медицинского университета короля Георга в Индии продемонстрировало значительно более низкую концентрацию цинка в биологических образцах тканей РПЖ, чем в образцах пациентов с ДГПЖ (Singh et al., 2023). Amadi, Aleme (2020) также обнаружили, что 69,1% пациентов с РПЖ имели дефицит цинка по сравнению с 21,8% в контрольной группе. Интересно, что дефицит цинка наблюдался у 78,3% пожилых пациентов с РПЖ, что объясняется высокой частотой заболевания.

Напротив, несколько исследований сообщили о более высоких концентрациях цинка у пациентов с РПЖ, чем в контрольной группе, особенно в определенных популяциях. В исследовании с участием нигерийской популяции более высокая концентрация цинка в ногтях пальцев ног показала связь с РПЖ, однако не было никакой связи между концентрацией цинка и прогрессированием заболевания (Igbokwe et al., 2021). Пути действия цинка на риск РПЖ сложны и имеют несколько способов влияния, поскольку известно, что этот элемент играет решающую роль в опосредовании апоптоза и прогрессировании клеточного цикла в злокачественных клетках простаты (Oteiza, 2012). Показано, что цинк оказывает ингибирующее действие на активность ферментов, участвующих в прогрессировании РПЖ, таких как матриксные металлопротеиназы (Costello et al., 2005). Кроме того, высказано предположение, что цинк может проявлять антиоксидантный потенциал, защищая от окислительного стресса и повреждения клеток (Prasad, 2014).

Несоответствия, которые окружают новую связь цинка с риском развития РПЖ, могут быть связаны с соответствующими изученными популяциями, методом, используемым для количественной оценки концентрации цинка, и стадией

диагностики РПЖ. Таким образом, требуются дополнительные исследования, чтобы определить роль цинка в возникновении риска развития РПЖ и понять, обеспечит ли добавление цинка защитный эффект (если таковой имеется) против возможных последующих вариантов лечения РПЖ.

**Селен (Se).** Важный микроэлемент с антиоксидантными и противораковыми свойствами селен (Rayman, 2012) привлек пристальное внимание исследователей РПЖ. Селенопротеины, названные так в честь входящего в их состав селена, защищают от окислительного повреждения и помогают регулировать иммунитет (Mariotti, Gladyshev, 2022). Растущие данные подчеркивают критическую активность селена и селенопротеинов в РПЖ, направляя многие исследовательские усилия на такие процессы, как сигнализация андрогеновых рецепторов (AR), гибель клеток и ангиогенез. Благодаря своему уникальному разнообразию преимуществ, селен демонстрирует большой потенциал для профилактики, прогрессирования и лечения РПЖ; таким образом, появляются новые возможности для скрининга новых агентов (Jiang et al., 2023).

Связь между уровнями селена и заболеваемостью РПЖ изучалась в многочисленных исследованиях. В нескольких исследованиях сообщалось о более низких уровнях селена в сыворотке и/или тканях пациентов с РПЖ по сравнению со здоровыми людьми, что указывает на возможность его защитной функции (Saleh et al., 2020; Lubiński et al., 2023). Lubiński et al. (2023) сообщили, что более высокий уровень селена у онкологических пациентов впоследствии был связан с более низкими показателями смертности. Исследование Saleh et al. (2020) из Университета Умм-эль-Кура (Саудовская Аравия), показало, что у всех пациентов наблюдаются более низкие концентрации селена. Singh et al. (2016) также сообщили о более низких концентрациях селена в тканях пациентов с РПЖ, чем у пациентов с ДГПЖ (Singh et al., 2016; Saleh et al., 2020).

Предложенные механизмы действия, посредством которых селен оказывает удар по РПЖ, включают в себя удаление свободных радикалов, клеточную антиоксидантную защиту и регуляцию иммунных реакций. Считается, что они действуют посредством своей антиоксидантной эффективности и усиления активности НК-клеток (Liu et al., 2020). Селен может открыть пути для исследования новых агентов из-за его набора свойств. Таким образом, хотя есть

исследование, которое не выявило значительной связи между уровнями селена и риском РПЖ, несколько других исследований предположили вероятное увеличение риска РПЖ при повышенном потреблении селена. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять роль селена в профилактике РПЖ и дополнительно уточнить анализы, касающиеся того, какие добавки селена для человека могут принести наибольшую пользу.

**Медь (Cu).** Медь – это микроэлемент, который влияет на различные ферментативные реакции и играет важную роль в ангиогенезе и процессе роста кровеносных сосудов (Brewer, 2009). Хотя медь необходима для нормальной работы клеток, повышенный уровень этого элемента связан с развитием рака. В нескольких исследованиях изучались уровни меди и их связь с риском РПЖ. В некоторых исследованиях были выявлены повышенные уровни меди в сыворотке и ткани простаты пациентов с РПЖ по сравнению со здоровыми лицами (Saleh et al., 2020; Khedir Abdelmajid et al., 2022). Khedir Abdelmajid et al. (2022) также сообщают, что в группе с РПЖ концентрации меди были значительно выше, чем в контрольной группе. Saleh et al. (2020) обнаружили, что у пациентов с РПЖ был повышен уровень меди по сравнению с лицами без РПЖ. Уровень меди также был положительно связан с более высоким отношением риска смертности от рака (Lubiński et al., 2023).

Медь способствует развитию рака, усиливая ангиогенез, при котором кровеносные сосуды расширяются для снабжения кислородом и питательными веществами делящихся раковых клеток, а также во время метастазирования (Cong et al., 2025). Медь является проангиогенным фактором, который вызывает ангиогенез и метастазирование опухолей (Bian et al., 2023). Медь-зависимые ферменты, такие как SOD и церулоплазмины, повышают устойчивость раковых клеток к окислительному стрессу; это увеличивает выживаемость и деление раковых клеток (Tisato et al., 2018). Регуляция гомеостаза меди была исследована как терапевтический подход для РПЖ (Ishida et al., 2013).

Медь, выступая в качестве кофактора для таких ферментов, как лизилоксидаза, способствует образованию поперечных связей коллагена и эластина во внеклеточном матриксе для формирования кровеносных сосудов.

Ионы меди могут связываться с фактором

роста эндотелия сосудов (VEGF) и способствовать димеризации, ускоряя процесс связывания VEGF с его рецептором, тем самым иницируя пути передачи сигнала, которые способствуют ангиогенезу (Kong, Sun, 2023). Первая анодная блокада Cu-зависимого ангиогенеза отвечает за рост опухоли. Нацеливаясь на метаболизм, медь может представлять собой потенциальный путь лечения РПЖ. Лекарственные препараты, способные связывать ионы меди и способствовать усилению её экскреции, достаточно давно показали свою эффективность в терапии различных видов рака (Brewer, 2009).

**Кадмий (Cd).** Кадмий, известный канцероген, может способствовать развитию РПЖ посредством различных механизмов (Waalkes, 2003; Neslund-Dudas et al., 2018). Воздействие кадмия связано с повышенным риском заболеваний легких, почек и РПЖ. Многочисленные исследования, тщательно изучив связь между уровнями кадмия и развитием РПЖ, обнаружили повышенные уровни кадмия в крови, моче и тканях пациентов с РПЖ по сравнению со здоровыми лицами (Bede-Ojima et al., 2023; Tyagi et al., 2023; Drozd-Afelt et al., 2024). Ткани опухоли имели повышенные уровни кадмия по сравнению с соседними тканями, в то время как уровни кадмия в моче у 70% пациентов были выше пределов CDC (Tyagi et al., 2023). Эти примеры также были связаны с более высоким уровнем мышьяка, который обычно можно обнаружить вместе с кадмием в той же группе. Кроме того, выборка пациентов с РПЖ сравнивалась с популяцией без РПЖ (Drozd-Afelt et al., 2024). Bede-Ojima et al. (2023) заявили, что высокие уровни кадмия в моче увеличивают вероятность развития РПЖ.

Кадмий вызывает окислительный стресс, создавая активные формы кислорода (ROS), которые борются с ДНК, белками и липидами в клетке. Кроме того, кадмий влияет на сигнализацию андрогеновых рецепторов, что важно для роста клеток простаты (Rapisarda et al., 2018). Исследования подтвердили, что кадмий обладает способностью связываться с AR, подавляя его нормальную функцию (Neslund-Dudas et al., 2018). Хотя эпидемиологические данные показали, что воздействие кадмия увеличивает риск РПЖ, некоторые исследования продемонстрировали, что увеличение не имеет смысла. В другом исследовании воздействие кадмия вызвало злокачественную трансформацию в клетках простаты (Pal et al.,

2017). Уменьшение воздействия кадмия посредством вмешательств общественного здравоохранения и установления экологических норм может быть важным для профилактики РПЖ.

**Мышьяк (As).** Мышьяк – еще один токсичный элемент с признанными канцерогенными свойствами (IARC, 2012). Воздействие мышьяка связано с повышенным развитием кожи, легких, мочевого пузыря и РПЖ. Drozd-Afelt et al. (2024) сообщили о высоких уровнях мышьяка у пациентов с РПЖ. Tuagi et al. (2023) обнаружили повышенные уровни мышьяка в опухолевых тканях по сравнению со здоровыми соседними тканями.

Были предложены различные механизмы, посредством которых мышьяк влияет на инициацию РПЖ, включая его способность подавлять репарацию ДНК, оказывать окислительный стресс и опосредовать гормональную сигнализацию (IARC, 2012). Так, повышение уровня окислительного стресса, индуцированного интоксикацией мышьяком, коррелирует с увеличением в организме концентрации ферментов, необходимых для репарации ДНК.

Кроме того, окислительный стресс может быть вызван генерацией активных форм кислорода, которые способны повреждать ДНК, белки и липиды. Мышьяк также может нарушать сигнализацию андрогенных рецепторов, участвующих в росте и дифференцировке клеток предстательной железы (Saleh et al., 2020; Khedir Abdelmajid et al., 2022). Что касается снижения воздействия As с помощью определенных вмешательств в область общественного здравоохранения, экологические нормы могут в значительной степени способствовать профилактике РПЖ.

**Свинец (Pb).** Свинец оказывает токсическое воздействие на здоровье и связан со многими заболеваниями, включая задержки развития, неврологические повреждения и рак (ATSDR, 2000). В то же время в прелиминарном исследовании Njale et al. (2025) представлены результаты, свидетельствующие об отрицательной корреляции между интоксикацией свинцом, а также алюминием и заболеваемостью РПЖ.

Фактические механизмы, посредством которых свинец может способствовать развитию РПЖ, не совсем ясны. Вместе с тем существуют постулированные механизмы, посредством которых свинец может способствовать канцерогенезу простаты посредством вмешательства в механизмы восстановления ДНК, окислительного

стресса и вмешательства в гормональную сигнализацию (ATSDR, 2000). Свинец может блокировать активность ферментов восстановления ДНК, тем самым способствуя накоплению повреждений ДНК, что приводит к повышенному риску мутаций. Свинец может способствовать окислительному стрессу посредством генерации ROS, что приводит к повреждению ДНК, белков и липидов (Ebrahimi et al., 2020). Следует учитывать эти факторы для профилактики РПЖ путем снижения воздействия свинца посредством инициатив общественного здравоохранения и экологических правил и положений.

**Железо (Fe).** Согласно метаанализу, изложенному в исследовании Ying et al., (2022), концентрация сывороточного железа и уровень насыщения трансферрина не могут быть использованы для диагностики РПЖ вследствие обнаруженных противоречий в результатах независимых друг от друга исследований, посвященных поиску корреляций между значениями данных показателей и риском заболеваемости РПЖ.

Хотя железо необходимо для клеточного метаболизма, перегрузка железом способствует канцерогенезу ввиду ускорения реакции Фентона при увеличении активности ионов  $Fe^{3+}$  (Kell, 2009), приводящей к образованию гидроксильного радикала, являющегося сильным окислителем. Индуцированный таким образом окислительный стресс приводит к повреждению ДНК тканей, сопровождающийся образованием новых опухолевых клеток (Torti S., Torti F., 2013; Gao et al., 2019).

## **ВОЛОСЫ И НОГТИ КАК БИОМАРКЕРЫ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ**

Волосы и ногти стали важными неинвазивными биомаркерами для оценки статуса микроэлементов и воздействия на людей (Bali et al., 2023). Эти богатые кератином ткани накапливают микроэлементы посредством различных механизмов, отражающих как статус питания, так и воздействие окружающей среды с течением времени (He, 2011; Gutiérrez-González et al., 2019). Использование образцов волос и ногтей широко признано за их простоту сбора, стабильность при комнатной температуре и способность обеспечивать непрерывную запись концентраций микроэлементов, что делает их ценными инструментами в клинических и эпидемиологических исследованиях (Bali et al., 2023, Siegel et al., 2023).

**Биологическая основа.** Волосы и ногти в основном состоят из кератина, белка, который в

процессе синтеза включает в себя микроэлементы. По мере роста этих тканей они интегрируют элементы из кровотока, обеспечивая интегрированную во времени меру воздействия или состояния питания (Qayyum, Shah, 2014; Liu et al., 2025). Волосы растут со средней скоростью около 1 см в месяц, в то время как ногти на руках растут примерно на 3,5 мм в месяц, на ногах – на 1,6 мм в месяц, что позволяет проводить ретроспективную оценку воздействия в течение нескольких недель или месяцев (Yaemsiri et al., 2010).

**Клиническая значимость.** Клиническая значимость измерения волос и ногтей имеет большое значение. Измерение определенных элементов актуально, поскольку пониженные и повышенные уровни определенных микроэлементов имеют некоторые ассоциации с различными заболеваниями, такими как нарушения обмена веществ, нейродегенеративные заболевания и рак (Gutiérrez-González et al., 2019).

Биообразцы ногтей и волос легко собирать, для этого не требуется использование инвазивных процедур, что обеспечивает более простой способ изучения уровня присутствующих микроэлементов. Karimi et al. (2012) описали преимущества использования волос и ногтей в клинических и эпидемиологических исследованиях, которые могут включать в себя стандартизированные процедуры сбора и анализа для снижения загрязнения и повышения качества данных.

**Преимущества использования волос и ногтей для анализа микроэлементов.** Использование волос и ногтей для анализа микроэлементов имеет ряд существенных преимуществ, что делает их ценными биосубстратами в клинических, экологических и эпидемиологических исследованиях.

**Неинвазивный и простой сбор.** Волосы и ногти можно собирать неинвазивно, не вызывая дискомфорта и не требуя специализированных медицинских процедур (He, 2011). Такая простота сбора облегчает повторный отбор проб и особенно полезна для исследований с участием детей или больших популяций (Bali et al. 2023).

**Оценка долгосрочного воздействия.** Рост волос и ногтей служит точным маркером воздействия микроэлементов и состояния питания в течение длительных промежутков времени. Биосинтетическое удержание элементов позволяет, например, проводить оценку по волосам и ногтям на ногах в течение интервалов от нескольких недель до месяцев для волос и до года для ногтей

на ногах (Mehra, Juneja, 2004; Bali et al., 2023). Такие периоды позволяют проводить ретроспективную оценку в отличие от образцов крови или мочи, которые отображают мгновенный снимок.

**Стабильность и хранение.** Образцы волос и ногтей остаются стабильными при комнатной температуре и могут храниться в течение длительного времени без каких-либо существенных изменений в содержании микроэлементов. Эта характеристика делает их полезными для целей биобанкинга, а также ретроспективного анализа в крупномасштабных исследованиях (Saleh et al., 2020).

**Соотношение между эссенциальными и токсичными элементами.** И волосы, и ногти, как правило, демонстрируют наличие в своем составе эссенциальных микроэлементов, таких как Zn и Se, наряду с токсичными элементами, такими как Pb, Cd, As и др. Этот факт вносит большой вклад в исследования, касающиеся особенностей питания, метаболической активности и воздействия загрязнителей окружающей среды (Saleh et al., 2020; Bali et al., 2023).

**Использование в различных областях исследований.** Анализ волос и ногтей имеет множество применений в различных областях, таких как клиническая медицина, оценка загрязнения окружающей среды, судебная медицина и общественное здравоохранение. Они приняты некоторыми органами, например, Агентством по охране окружающей среды США (He, 2011; Bali et al., 2023), как действительные и надежные биомаркеры для оценки токсического воздействия на людей.

**Смешивающие переменные и ограничения, касающиеся анализа волос и ногтей.** Анализы биомаркеров волос и ногтей сталкиваются с некоторыми ограничениями, такими как сложные функциональные ограничения и потенциальные искажающие факторы. По словам Coradduzza et al., (2024), анализ волос чрезвычайно чувствителен к внешнему загрязнению из таких источников окружающей среды, как пыль, вода, пот, средства для тела и средства по уходу за волосами (шампуни, краски и отбеливатели), которые могут повышать уровень микроэлементов и затруднять дифференцировку внутренних и внешних факторов, воздействующих на организм. Kumar et al. (2023) заявляют, что косметические процедуры для волос (окрашивание, обесцвечивание и химическая завивка), могут значительно увеличивать или уменьшать концентрацию микроэлементов в образцах волос; это затрудняет точную интерпретацию результатов.

Кроме того, не существует общепринятых процедур очистки волос, что приводит к вариативности результатов между лабораториями и затрудняет сравнение данных (Singh et al., 2024). Изменчивость усугубляется межлабораторной вариативностью, поскольку различные методы и протоколы могут приводить к разным измерениям одного и того же образца (Verma, Rani et al., 2020). Для некоторых элементов, таких как марганец, концентрации в волосах не обязательно могут надежно отражать внутреннюю нагрузку организма и поэтому ограничены в качестве биомаркеров (Kumar et al., 2023).

Анализ ногтей не может быть полностью защищен от загрязнения. Ногти по-прежнему уязвимы для загрязнения через воздействие окружающей среды, лака для ногтей и загрязненных кусочек для ногтей, а также методов очистки, которые обычно никогда полностью не очищают от загрязнения (Karimi et al., 2012; Smith et al., 2023). Реакция биомаркеров в ногтях на определенные элементы (например, Al, Mg, Cu и Zn) не получила такого же внимания, как реакция на Se, As, Cr, Hg и Cd (Coradduzza et al., 2024). Общие факторы (шампунь и кондиционер, уход за волосами, типы и рост ногтей) имеют неизвестные сопутствующие эффекты, также могут искажать результаты. Вместе с тем возраст, пол, метаболическое состояние и состояние здоровья снижают полезность ногтей и волос в качестве биомаркеров микроэлементов и показывают, что существует необходимость в стандартных протоколах (Coradduzza et al., 2024; Johnson et al., 2024)

### **МЕТОДЫ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО АНАЛИЗА В ИССЛЕДОВАНИЯХ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Существуют различные методы обнаружения микроэлементов у пациентов с РПЖ. Ниже приведены наиболее часто используемые и надежные методы.

**Масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС).** Масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой – высокочувствительный метод обнаружения и анализа микроэлементов в биологических образцах. Метод особенно полезен для определения основных элементов, таких как цинк и медь, в сыворотке и тканях, поскольку эти металлы необходимы для понимания динамики микроэлементов в развитии рака (Zaichick V., Zaichick S., 2018). Метод

ИСП-МС позволяет определить концентрацию десятков элементов одновременно, тем самым получая большой объем информации о содержании микроэлементов, участвующих в патогенезе РПЖ, в разумные сроки.

ИСП-МС имеет некоторые преимущества, такие как высокая чувствительность с низкими пределами обнаружения, что позволяет измерять концентрации некоторых следовых элементов в частях на триллион (ppt) (Fleming, 2022). Важное применение этого уровня чувствительности – в биологических образцах, где определения следовых элементов обычно включают низкие пределы концентрации (Zang et al., 2025). Из-за большего количества исследований с использованием ИСП-МС, подтверждающих более низкие уровни цинка и меди среди пациентов с РПЖ по сравнению со здоровыми лицами, отмечается потенциал этих элементов в качестве биомаркеров начала и прогрессирования РПЖ (Liu et al., 2025). Поскольку все больше исследователей начинают изучать и надеяться на взаимосвязь между микроэлементами и РПЖ, разрабатываются целевые вмешательства для профилактики и лечения заболеваний.

Несмотря на преимущества ИСП-МС, у этого метода есть некоторые недостатки. Как указано в работе Becker (2014), минерализация образцов может привести либо к контаминации, либо к снижению концентрации летучих химических элементов (Becker et al., 2014). Дополнительные ограничения вытекают из высоких эксплуатационных расходов на оборудование, что может ограничить использование ИСП-МС в некоторых областях исследований. Независимо от этого, более подробная информация о микроэлементах, полученная с помощью ИСП-МС, действительно помогает в исследовании РПЖ, в частности, в установлении перечня элементов-биомаркеров для раннего обнаружения и оценки риска.

**Атомно-абсорбционная спектроскопия (ААС).** Другим более распространенным методом проведения анализа микроэлементов в биологических образцах является использование атомно-абсорбционной спектроскопии. Этот метод основан на испарении образца с последующей его атомизацией и измерении поглощения света свободными атомами на определенных длинах волн, которые соответствуют определенным интересующим элементам. Отмечено, что метод ААС не только специфичен и надежен в отношении элементного анализа, но также заяв-

лен как чувствительный и недорогой, что особенно важно при анализе таких металлов, как железо и кадмий в тканях предстательной железы человека (Hussain et al., 2024).

Наряду с преимуществами, использование ААС имеет некоторые препятствия по сравнению с другими передовыми методами, такими как ИСП-МС. Так, ААС не может анализировать несколько элементов одновременно, что делает его более трудоемким при анализе сложных биологических образцов (Niedzielski et al., 2002; El Haddad et al., 2014). Кроме того, известно, что ААС имеет меньшую чувствительность к определенным элементам, чем ИСП-МС, что делает данный метод более склонным к занижению концентраций определенных следовых металлов. Несмотря на это, ААС остается полезным для использования в исследовательских целях. Простота применения для определения ряда элементов, связанных с риском развития рака, остается одним из ключевых преимуществ.

### **СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Вполне возможно, что изменения в диете и образе жизни, направленные на максимизацию статуса микроэлементов, могут быть профилактическими методами против РПЖ. Достаточное количество микроэлементов, особенно цинка и селена, имеет решающее значение, поскольку дефицит этих минералов коррелирует с повышенным риском РПЖ (Shah et al., 2015). Селен обладает химиопрофилактическими свойствами через механизмы усиления иммунных реакций и подавления воспаления (оба из которых необходимы для предотвращения рака) (Christensen, 2014).

Помимо обеспечения необходимого запаса эссенциальных микроэлементов в рационе, для снижения риска РПЖ также потребуется снижение воздействия токсичных микроэлементов Cd, As и Pb. Эти металлы могут нарушать многие функции клеток и способствовать развитию рака, по причине их способности индуцировать окислительный стресс (Tuagi et al., 2023). Во многих эпидемиологических исследованиях также сообщается, что более высокие уровни этих токсичных металлов значительно коррелируют с более высоким риском развития РПЖ, что еще раз подчеркивает потенциал факторов окружающей среды для профилактики заболеваний (Popescu, Stanescu, 2019).

Таким образом, усилия общественного здравоохранения, направленные на снижение токсического воздействия Cd, As и Pb, должны оказать существенное влияние на заболеваемость РПЖ.

Потребуется дополнительные исследования для обоснования потенциала эссенциальных микроэлементов для предотвращения РПЖ и создания надежных и воспроизводимых анализов для демонстрации этого потенциала. Текущие знания о благотворном влиянии цинка и селена очевидны, однако расхождения с результатами различных исследований демонстрируют необходимость дальнейших исследований для лучшего выяснения адекватных дозировок добавок данных элементов (Mydlo, Godec, 2015; Lin et al., 2019). Эти предложения подчеркивают необходимость лучшего понимания синергических эффектов воздействия диеты и окружающей среды при разработке планов профилактики РПЖ.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Рассмотренные исследования дают ценную информацию о роли микроэлементов в патогенезе РПЖ. Однако остается ряд проблем и пробелов в знаниях.

Литература по микроэлементам и РПЖ часто противоречива: некоторые исследования сообщают о положительных ассоциациях, другие – об отрицательных, третьи – об отсутствии ассоциаций. Эти несоответствия могут быть вызваны различиями в исследуемых популяциях, методах элементного анализа и стадии РПЖ на момент постановки диагноза.

Несмотря на достигнутый прогресс в понимании механизмов, посредством которых микроэлементы могут влиять на развитие РПЖ, многое остается неизвестным. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения конкретных молекулярных путей, вовлеченных в этот процесс, и для определения ключевых целевых генов и белков.

Большинство рассмотренных исследований были поперечными или исследованиями "случай-контроль", которые не смогли установить основное понимание. Необходимы перспективные исследования, чтобы определить, можно ли с помощью оценки микроэлементного статуса предсказать риск заболеваемости РПЖ. Будущие исследования должны быть сосредоточены на группах населения с высоким риском РПЖ, таких как афроамериканцы, белые (европейцы) и светлокожие (южноазиатские) популяции. Сле-

дует обратить внимание на различия, связанные с питанием, профессиональные различия, а также на мужчин с семейным анамнезом РПЖ. Многие

люди в этих группах могут иметь уникальные сигнатуры микроэлементов и получить пользу от целевых рекомендаций.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alavanja M.C., Samanic C., Dosemeci M., et al. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *American journal of epidemiology*. 2003; 157(9): 800–814.
- Al-Fartusie F.S., Mohssan S.N. Essential trace elements and their vital roles in human body. *Indian J Adv Chem Sci*. 2017; 5(3): 127–136.
- Allott E.H., Hursting S.D. Obesity and cancer: Mechanistic insights from transdisciplinary studies. *Endocrine-Related Cancer*. 2015 Dec; 22(6): R365–386. DOI: 10.1530/ERC-15-0400.
- Amadi C., Aleme B.M. The prevalence of zinc deficiency among men with and without prostate cancer in port harcourt, Nigeria. *Nutrition and cancer*. 2020; 72(6): 1018–1025.
- ATSDR (Agency for toxic substances and disease registry). A mini-review on importance and role of trace elements in the human organism. *Chemical review and Letters*. 2020; 3(3): 117–130.
- ATSDR (Agency for toxic substances and disease registry). Prepared by clement international corp., under contract no. 205-88-0608.
- Aydin A., Arsova-Sarafinovska Z., Sayal A., et al. Oxidative stress and antioxidant status in non-metastatic prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Clinical biochemistry*. 2006; 39(2): 176–179.
- Bali V., Khajuria Y., Maniyar V., et al. Quantitative analysis of human hairs and nails. *Biophysical Reviews*. 2023; 15(3): 401–417.
- Bancroft E.K., Raghallaigh H.N., Page E.C., Eeles R.A. Updates in prostate cancer research and screening in men at genetically higher risk. *Current Genetic Medicine Reports*. 2021; 1–12.
- Barber L., Gerke T., Markt S.C., et al. Family history of breast or prostate cancer and prostate cancer risk. *Clinical Cancer Research* 2018; 24(23); 5910–5917.
- Becker J.S., Matusch A., Wu B. Bioimaging mass spectrometry of trace elements—recent advance and applications of LA-ICP-MS: a review. *Analytica chimica acta*. 2014; 835: 1–18.
- Bede-Ojimadu O., Nnamah N., Onuegbu J., et al. Cadmium exposure and the risk of prostate cancer among Nigerian men: Effect modification by zinc status. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2023; 78: 127168.
- Benafif S., Kote-Jarai Z., Eeles R.A. A review of prostate cancer genome-wide association studies (GWAS). *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2018; 27(8): 845–857.
- Bian C., Zheng Z., Su J., Chang S., et al. Copper homeostasis and cuproptosis in tumor pathogenesis and therapeutic strategies. *Frontiers in Pharmacology*. 2023; 14: 1271613.
- Bostwick D.G., Burke H.B., Djakiew D., et al. (). Human prostate cancer risk factors. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2004; 101(S10): 2371–2490.
- Brewer G.J. The risks of copper toxicity contributing to cognitive decline in the aging population and to Alzheimer's disease. *Journal of the American College of Nutrition*. 2009; 28(3): 238–242.
- Brewer G.J., Prasad A.S. (Eds.). *Essential and toxic trace elements and vitamins in human health*. Academic Press. 2020.
- Bushman W. Etiology, epidemiology, and natural history. *Urologic Clinics*, 2009; 36(4): 403–415.
- Cai T., Santi R., Tamanini I., Galli I.C., Perletti G., Bjerklund Johansen T.E., Nesi G. Current knowledge of the potential links between inflammation and prostate cancer. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(15): 3833.
- Cannarella R., Condorelli R.A., Barbagallo F., La Vignera S., Calogero A.E. Endocrinology of the aging prostate: current concepts. *Frontiers in Endocrinology*. 2021; 12: 554078.
- Cannas D., Loi E., Serra M., Firinu D., Valera P., Zavattari P. Relevance of essential trace elements in nutrition and drinking water for human health and autoimmune disease risk. *Nutrients*. 2020; 12(7): 2074.
- Chan J.J., Kwok Z.H., Chew X.H., et al. A FTH1 gene: pseudogene: microRNA network regulates tumorigenesis in prostate cancer. *Nucleic acids research*. 2018; 46(4): 1998–2011.
- Chen X., Yang S., He Z., et al. Comprehensive analysis of the global, regional, and national burden of benign prostatic hyperplasia from 1990 to 2021. *Scientific Reports*. 2025; 15(1): 5644.
- Christensen M.J. Selenium and prostate cancer prevention: what next—if anything? *Cancer prevention research*. 2014; 7(8): 781–785.
- Cong Y., Li N., Zhang Z., Shang Y., Zhao H. Cuproptosis: molecular mechanisms, cancer prognosis, and therapeutic applications. *Journal of Translational Medicine*. 2025; 23(1): 104.
- Coradduzza D., Congiargiu A., Azara E., Mammani I.M.A., De Miglio M.R., Zinellu A., Carru C., Medici S. Heavy metals in biological samples of cancer patients: a systematic literature review. *Biometals: an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*, 2024; 37(4): 803–817; <https://doi.org/10.1007/s10534-024-00583-4>.
- Costello L.C., Franklin R.B. A comprehensive review of the role of zinc in PCa. *Cancer & Metastasis Reviews*. 2017; 36(2): 291–311.
- Costello L.C., Franklin R.B., Feng P., Tan M., Bagasra O. Zinc and prostate cancer: a critical scientific, medical, and public interest issue (United States). *Cancer Causes & Control*. 2005; 16: 901–915.
- Crawford E.D., Heidenreich A., Lawrentschuk N., et al. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2019; 22(1): 24–38.

- Da Silva J.A.L. Essential Trace Elements in the Human Metabolism. *Biology*. 2024; 13(11): 908.
- Drozd-Afelt J. M., Koim-Puchowska B., Kaminski, P. Concentration of trace elements in blood of Polish patients with prostate cancer. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2024; 107: 104425.
- Ebrahimi M., Khalili N., Razi S., Keshavarz-Fathi M., Khalili N., Rezaei N. Effects of lead and cadmium on the immune system and cancer progression. *Journal of Environmental Health Science and Engineering* 2020; 18: 335–343.
- Eeles R., Goh C., Castro E., et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nature reviews Urology*. 2014; 11(1): 18–31.
- El Haddad J., Canioni L., Bousquet B. Good practices in LIBS analysis: Review and advices. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*. 2014; 101: 171–182.
- Feng Z., Zhou X., Liu N., Wang J., Chen X., Xu X. Metformin use and prostate cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine*. 2019; 98(12): e14955.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015; 136(5): E359–E386.
- Fleming D.E. The measurement of trace elements in human nails and nail clippings using portable X-ray fluorescence: A review. *X-Ray Spectrometry*. 2022; 51(3): 328–337.
- Fujita K., Matsushita M., Banno E., De Velasco M. A., Hatano K., Nonomura, N., Uemura H. Gut microbiome and prostate cancer. *International Journal of Urology*. 2022; 29(8): 793–798.
- Gao J., et al. Iron metabolism in PCa: A double-edged sword. *Cancer Letters*. 2019; 451: 57–66.
- Goh H.J., Kim S.A., Nam J.W., Choi B.Y., Moon H.S. Community-based research on the benign prostatic hyperplasia prevalence rate in Korean rural area. *Korean journal of urology*. 2015; 56(1): 68.
- Goldhaber S.B. Trace element risk assessment: essentiality vs. toxicity. *Regulatory toxicology and pharmacology*. 2003; 38(2): 232–242.
- Guntupalli J.N.R., Padala S., Gummuluri A.R.M., et al. Trace elemental analysis of normal, benign hypertrophic and cancerous tissues of the prostate gland using the particle-induced X-ray emission technique. *European Journal of Cancer Prevention*. 2007; 16(2): 108–115.
- Gutiérrez-González E., García-Esquinas E., de Larrea-Baz N.F., Toenails as biomarker of exposure to essential trace metals: A review. *Environmental research*. 2019; 179: 108787.
- He K. Trace elements in nails as biomarkers in clinical research. *European journal of clinical investigation*. 2011; 41(1): 98–102.
- Heinlein C.A., Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocrine reviews*. 2004; 25(2): 276–308.
- Huncharek M., Haddock K.S., Reid R., Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *American journal of public health*. 2010; 100(4): 693–701.
- Hussain M.B., Ghaleb S.H.E., Mahjabeen M.R., Rashid S., Durrani S., Rasheed N., Munir A. Evaluating the impact of smog-induced pollution on trace element concentrations in blood. *Afr. j. biol. Sci*. 2024; 6(16): 725–741. DOI: 10.48047/AFJBS.6.16.2024.1511-1528.
- Igbokwe M., Salako A., Badmus T., et al. Tissue Zinc Concentration in Prostate Cancer: Relationship with Prostate Specific Antigen and Gleason Score in a Cohort of Nigerian Men. *Asian Pacific Journal of Cancer Biology*. 2021; 6(2): 147–153.
- International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC Sci Publ. 2012; 100: 385.
- Ishida S., Andreux P., Poitry-Yamate C., Auwerx J., Hanahan D. Bioavailable copper modulates oxidative phosphorylation and growth of tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2013; 110(48): 19507–19512.
- Jiang J., Chen B., Tang B., Wei Q. Selenium in prostate cancer: Prevention, progression, and treatment. *Pharmaceuticals*. 2023; 16(9): 1250.
- Jiang J., Li J., Yunxia Z., Zhu H. Liu J., Pumill C. The role of prostatitis in prostate cancer: meta-analysis. *PloS one*. 2013; 8(12): e85179.
- Johnson J.R., Mavingire N., Woods-Burnham L., et al. The complex interplay of modifiable risk factors affecting prostate cancer disparities in African American men. *Nature Reviews Urology*. 2024; 21(7): 422–432.
- Karimi G., Shahar S., Homayouni N., et al. Association between trace element and heavy metal levels in hair and nail with prostate cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2012; 13(9): 4249–4253.
- Kell D.B. Iron behaving badly: Inappropriate iron chelation as a major contributor to disease. *BMC Medical Genomics*. 2009; 2(1): 2.
- Kheir Abdelmajid L.M., Hessen R.I.E., Dafalla A.M., Hassan M.I., Mohammed Y.A. Serum Zinc and Copper Levels among Patients with Prostatic Cancer Attending National Cancer Institute, Gezira University, Sudan. *Sudan Medical Laboratory Journal*. 2022; 10(2): 69–77.
- Kong R., Sun G. Targeting copper metabolism: a promising strategy for cancer treatment. *Frontiers in Pharmacology*. 2023; 14: 1203447.
- Kumar R., Sena L.A., Denmeade S.R., Kachhap S. The testosterone paradox of advanced prostate cancer: mechanistic insights and clinical implications. *Nature Reviews Urology*. 2023; 20(5): 265–278.
- Liang Y., Pan Z., Zhu M., Gao R., Wang Y., Cheng Y., Zhang N. Exposure to essential and non-essential trace elements and risks of congenital heart defects: A narrative review. *Frontiers in Nutrition*. 2023; 10: 1121826.
- Liao Q., Long C., Deng Z., Bi X., Hu J. The role of circulating adiponectin in prostate cancer: a meta-analysis. *The international journal of biological markers*. 2015; 30(1): 22–31.
- Lim K.B. Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia. *Asian journal of urology*. 2017; 4(3): 148–151.
- Lin P.H., Aronson W., Freedland S.J. An update of research evidence on nutrition and prostate cancer. In *Urologic Oncology*:



Seminars and Original Investigations. 2019; 37(6): 387–401.

Liu R., Zhang Q., Yan X., Lv Y. A critical review on the relevance, essentiality and analytical techniques of trace elements in human cancer. *Metallomics*. 2025; 17(2): mfaf005. DOI: 10.1093/mtomcs/mfaf005.

Liu T., Xu L., He L., Zhao J., Zhang Z., Chen Q., Chen T. Selenium nanoparticles regulates selenoprotein to boost cytokine-induced killer cells-based cancer immunotherapy. *Nano Today*; 2020; 35: 100975.

Lubiński A., et al. Serum Element Concentrations and Survival in Patients with Breast, Prostate, Lung and Laryngeal Cancers. *Scientific Reports*. 2023; 13(1): 1–10.

Madersbacher S., Sampson N., Culig Z. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia and benign prostatic enlargement: a mini-review. *Gerontology*. 2019; 65(5): 458–464.

Mariotti M., Gladyshev V.N. Selenocysteine-containing proteins. In *Redox Chemistry and Biology of Thiols*. 2022: 405–42. Academic Press.

Mbey P.M., Diangienda P.D.K., Mukuku O., et al. Evaluation of Mortality Risk Factors in Prostate Cancer: Impact of Demographic, Clinical, Laboratory, Therapeutic, and Trace Element Influences. *Cancer Reports*. 2025; 8(3): e70166.

Mehra R., Juneja M. Atomic absorption spectrophotometry determination of Pb, Cd, Cu, Mn, Cr, Ni and Fe levels in human hair. Influence of age, hair colour and smoking habit. *JOURNAL-INDIAN CHEMICAL SOCIETY*. 2004; 81(4): 349–350.

Miah S., Catto J. BPH and prostate cancer risk. *Indian Journal of Urology*. 2014; 30(2): 214–218.

Mohler J.L., et al. Androgen deprivation therapy in prostate cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2018; 465(1): 97–104.

Mozzrymas R. Trace elements in human health. *Recent advances in trace elements*. 2018; 373–402.

Mucci L.A., Hjelmberg J.B., Harris J.R., et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. *Jama*. 2016; 315(1): 68–76.

Mustafa M., Salih A.F., Illzam E.M., Sharifa A. M., Suleiman M., Hussain S.S. Prostate cancer: pathophysiology, diagnosis, and prognosis. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2016; 15(6): 04–11.

Mydlo J.H., Godec C.J. (Eds.). *Prostate cancer: science and clinical practice*. Academic Press. 2015.

Nazarko L. A guide to diagnosing and treating benign prostatic hypertrophy. *British Journal of Community Nursing* 2023; 28(7): 344–350.

Neslund-Dudas C.M., McBride R.B., Kandedgedara A., et al. Association between cadmium and androgen receptor protein expression differs in prostate tumors of African American and European American men. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018; 48: 233–238.

Niedzielski P., Siepak M., Przybyłek J., Siepak J. Atomic absorption spectrometry in determination of arsenic, antimony and selenium in environmental samples. *Polish Journal of Environmental Studies*. 2002; 11(5): 457–466.

Njale E., Shilla D.J., Dharsee N., Mahugija J.A., Mbare N.S. Association between single and mixed exposure to potentially toxic trace metals and the risk of prostate cancer: a case-control study in Tanzania. *Environmental Geochemistry and Health*. 2025; 47(6): 1–18.

Oteiza P.I. Zinc and the modulation of redox homeostasis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2012; 53(9): 1748–1759.

Pal D., Suman S., Kolluru V., et al. Inhibition of autophagy prevents cadmium-induced prostate carcinogenesis. *British Journal of Cancer*. 2017; 117(1): 56–64.

Patil R., Sontakke T., Biradar A., Nalage D. Zinc: an essential trace element for human health and beyond. *Food Health*. 2023; 5(3): 13.

Pernar C.H., Ebot E.M., Wilso, K.M., Mucci L. A. The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2018; 8(12): a030361.

Popescu E., Stanescu A.M.A. Trace elements and cancer. *Mod. Med*. 2019; 26: 169–175.

Prasad A.S. Zinc is an antioxidant and anti-inflammatory agent: its role in human health. *Frontiers in nutrition*. 2014; 1: 100515.

Prashanth L., Kattapagari K.K., Chitturi R.T., Baddam V.R.R., Prasad L. K. A review on role of essential trace elements in health and disease. *Journal of Dr. YSR University of Health Sciences*. 2015; 4(2): 75–85.

Qayyum M.A., Shah M.H. Comparative study of trace elements in blood, scalp hair and nails of prostate cancer patients in relation to healthy donors. *Biological trace element research*. 2014; 162: 46–57.

Rapisarda V., Miozzi E., Loreto C., Matera S., Fenga C., Avola R., Ledda C. Cadmium exposure and prostate cancer: insights, mechanisms and perspectives. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018; 23(9): 1687–1700.

Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World Journal of Oncology*, 2019; 10(2): 63–89.

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

Saleh S.A., Adly H.M., Abdelkhaliq A.A., Nassir A.M. Serum levels of selenium, zinc, copper, manganese, and iron in prostate cancer patients. *Current urology*. 2020; 14(1): 44–49.

Sciarra A., Di Silverio F., Salciccia S., Gomez A.M.A., Gentilucci A., Gentile V. Inflammation and chronic prostatic diseases: evidence for a link? *European urology*. 2007; 52(4): 964–972.

Shah S.I.A., Minhas U., Khan H.A. Trace minerals and heavy metals: implications in prostate cancer. *Bangladesh Journal of Medical Biochemistry*. 2015; 8(1): 27–32.

Shahrokh Nejad S., Golzari Z., Zangiabadian M., Salehi Amniyeh Khozani, A.A., Ebrahimi R., Nejadghaderi S.A., Aletaha A. The association between zinc and prostate cancer development: A systematic review and meta-analysis. *Plos one*. 2024; 19(3): e0299398.

Siegel R.L., et al. *Cancer Statistics*. 2020. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2020; 70(1): 7–30.

Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. *Cancer statistics*, 2023. CA: a cancer journal for clinicians. 2023; 73(1): 17–48.

- Singh C.K., Malas K.M., Tydrick C., Siddiqui I.A., Iczkowski K.A., Ahmad N. Analysis of zinc-exporters expression in prostate cancer. *Scientific reports*. 2016; 6(1): 36772.
- Singh S., Pathak A.K., Kural S., et al. miRNA Biomarkers in Prostate Cancer: Leveraging Machine Learning for Improved Diagnostic Accuracy. *bioRxiv*. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.10.25.618146>.
- Singh V., Madeshiya A.K., Ansari N.G., Singh M.K., Abhishek A., CYP1A1 gene polymorphism and heavy metal analyses in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: An explorative case-control study. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2023; 41(8): 355-e9.
- Smith L.A. O'Flanagan C.H., Bowers L.W., Allott E.H., Hursting S.D. Translating mechanism-based strategies to break the obesity– cancer link: a narrative review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2018; 118(4): 652–667.
- Smith. A.M., Humphries M.L., Mbilishaka A.M., Auguste E.E. Hair Messages: A Context for Exploring Racial Socialization Among African American Males. *Journal of Black Psychology*. 2023; 49(5): 684–715.
- Strachan S. Trace elements. *Current Anaesthesia & Critical Care*. 2010; 21(1): 44–48.
- Sugimoto R., Lee L., Tanaka Y., Morita Y., Hijioka M., Hisano T., Furukawa M. (). Zinc deficiency as a general feature of cancer: a review of the literature. *Biological Trace Element Research*. 2024; 202(5): 1937–1947.
- Tapiero H., Townsend D.Á., Tew K.D. Trace elements in human physiology and pathology. Copper. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2003; 57(9): 386–398.
- Tisato V., Gallo S., Melloni E., et al. TRAIL and ceruloplasmin inverse correlation as a representative crosstalk between inflammation and oxidative stress. *Mediators of Inflammation*. 2018; 2018(1): 9629537. DOI: 10.1155/2018/9629537.
- Torti S.V., Torti F.M. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nature Reviews Cancer*. 2013; 13(5): 342–355.
- Tshoni U.A., Mbonane T.P., Rathebe P.C. The Role of Trace Metals in the Development and Progression of Prostate Cancer. *International journal of molecular sciences*. 2024; 25(19): 10725.
- Tyagi B., Chandrasekaran B., Tyagi A., et al. Exposure of environmental trace elements in prostate cancer patients: A multiple metal analysis. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2023; 479: 116728.
- Verma S., Rani S., Yadav A. An emanation of nail lacquer in the management of nail disorders: a comprehensive review. *World J Pharm Res*. 2020; 10(1): 870–98.
- Waalkes M.P. Cadmium carcinogenesis. *Mutation Research*. 2003; 533(1-2): 107–120.
- Wang S., Zhu J., Wang P., et al. Nail psoriasis in China: A prospective multicentre study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2024; 38(3): 549–556.
- Yaemsiri S., Hou N., Slining M.M., He K. Growth rate of human fingernails and toenails in healthy American young adults. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010; 24(4): 420–423.
- Ying J., Wang B., Han S., et al. Genetically predicted iron status was associated with the risk of prostate cancer. *Frontiers in Oncology*. 2022; 12: 959892.
- Yu O., Eberg M., Benayoun S., Aprikian A., Batist G., Suissa S., Azoulay L. Use of statins and the risk of death in patients with prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(1): 5–11.
- Zaichick V., Zaichick S. Significance of trace element quantities in the prostatic secretion of patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*. 2019; 5: N-A.
- Zaichick V., Zaichick S. Trace element levels in prostate gland as carcinoma's markers. *Journal of Cancer Therapy*. 2017; 8(2): 131–145.
- Zang Z., Liu X., Wang M., & Wang Z. The Application of Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry in Cancer Research. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. 2025; 1–25.
- Zhao J., Stockwell T., Roemer A., Chikritzhs T. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*. 2016; 16: 1–13.
- Zhou L., Liu Y., Wang F., et al. Classification analyses for prostate cancer, benign prostate hyperplasia and healthy subjects by SERS-based immunoassay of multiple tumour markers. *Talanta*. 2018; 188: 238–244.

### Информация об авторах:

**Мухаммад Бакир Хуссейн** – аспирант

Центра биолэлементологии и экологии человека Научно-технологического парка биомедицины;  
ORCID: 0009-0007-5425-9180

**Илья Игоревич Лапин** – лаборант лаборатории молекулярной диетологии

Центра биолэлементологии и экологии человека; аспирант кафедры медицинской элементологии;  
ORCID: 0009-0005-5176-9770; SPIN: 5281-1047

**Эль Яу Мусса Хабубакар** – аспирант Центра биолэлементологии и экологии человека

Научно-технологического парка биомедицины

**Татьяна Викторовна Коробейникова** – к.т.н., зав. лабораторией молекулярной диетологии

Центра биолэлементологии и экологии человека Научно-технологического парка биомедицины; доцент кафедры медицинской элементологии;  
ORCID: 0000-0002-1373-6354; SPIN: 7764-6486

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF DATA ON THE CONTENT OF CHEMICAL ELEMENTS IN THE HAIR AND NAILS OF PATIENTS WITH PCA AND BPH IN DIFFERENT COUNTRIES OF THE WORLD

*M.B. Hussain<sup>1</sup>, I.I. Lapin<sup>1,2\*</sup>, Elh Yaou Moussa H.<sup>1</sup>, T.V. Korobeinikova<sup>1,2</sup>*

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

<sup>2</sup> Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia,  
6 Miklukho-Maklay str., Moscow, 117198, Russian Federation

**ABSTRACT.** Prostate cancer (PCa) and benign prostatic hyperplasia (BPH) both are among the most common prostate disorders that occur in older men and share symptoms though they have different pathological and clinical courses. Emerging evidence suggests that trace element imbalances may play a pivotal role in the onset and progression of both conditions. This review synthesizes current knowledge regarding the concentrations and implications of trace elements such as zinc, selenium, copper, cadmium, arsenic, and lead in hair and nail samples from PCa and BPH patients.

Hair and nail specimens serve as valuable non-invasive biomarkers due to their ability to reflect long-term exposure and internal accumulation of essential and toxic elements. Imbalance level in these elemental profiles may induce oxidative stress, inflammation, or hormonal disturbances associated with disease development. Several studies reveal lower zinc and selenium and higher levels of cadmium and copper in PCa patients, suggesting a potential diagnostic or prognostic significance. BPH also demonstrates trace element variations but with distinct patterns from PCa. The review underscores the potential of trace element profiling using hair and nails for early detection, disease differentiation, therapeutic monitoring and techniques used for detection of trace elements. Further standardized, population-based, and mechanistic studies are warranted to validate these associations and enhance clinical practices.

**KEYWORDS:** Prostate cancer, benign prostate hyperplasia, trace elements, hair, nails, ICP-MS.

**For citation:** Hussain M.B., Lapin I.I., Elh Yaou Moussa H., Korobeinikova T.V. Comparative analysis of data on the content of chemical elements in the hair and nails of patients with pca and bph in different countries of the world. Trace elements in medicine. 2025;26(2):3–13. DOI: 10.19112/2413-6174-2025-26-2-3-19.

### Information about the authors:

**Muhammad Bakir Hussain** – PhD-student of the Center for Bioelementology and Human Ecology of the Scientific and Technological Park of Biomedicine;  
ORCID: 0009-0007-5425-9180

**Ilya I. Lapin** – Laboratory Assistant of the Laboratory of Molecular Dietetics of the Center for Bioelementology and Human Ecology of the Scientific and Technological Park of Biomedicine;  
PhD-student of the Department of Medical Elementology;  
ORCID: 0009-0005-5176-9770; SPIN: 5281-1047; AuthorID: 1167413

**Elh Yaou Moussa Habubakar** – PhD-student of the Center for Bioelementology and Human Ecology of the Scientific and Technological Park of Biomedicine

**Tatyana V. Korobeinikova** – Ph.D. (Tech.), Head of the Laboratory of Molecular Dietetics of the Center for Bioelementology and Human Ecology of the Scientific and Technological Park of Biomedicine;  
Associate Professor of the Department of Medical Elementology;  
ORCID: 0000-0002-1373-6354; SPIN: 7764-6486; Author ID: 894665

### Conflict of interest

The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Поступила 10 апреля 2025 года  
Принята к публикации 31 мая 2025 года

## ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

МИНЕРАЛЬНЫЕ ПРИРОДНЫЕ МЫШЬЯКОВИСТЫЕ ВОДЫ  
В КУРОРТНОЙ МЕДИЦИНЕ

Л.А. Парнякова<sup>1\*</sup>, Е.А. Гурьевская<sup>1</sup>, И.В. Семенова<sup>1</sup>, О.Н. Гореликова<sup>1</sup>,  
И.А. Гришечкина<sup>1</sup>, М.Ю. Яковлев<sup>1,2</sup>, И.Н. Рыжова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России; Российская Федерация, 121099, Москва, Новый Арбат, 32

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр.2

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт «Экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина» ФГБУ «Центр стратегического планирования» федерального медико-биологического агентства России; Российская Федерация, 119121, Москва, ул. Погодинская д. 10, стр. 1

**РЕЗЮМЕ.** Мышьяковистые воды являются редкими природными водами, которые используются для внутреннего и наружного применения. В настоящее время вопрос изучения мышьяковистых вод, возможности их применения при санаторно-курортном лечении, а также бальнеологическая оценка остаются актуальными.

**Цель исследования** – изучение современного состояния применения минеральных мышьяковистых вод при санаторно-курортном лечении с целью дальнейшего определения направлений исследований.

**Материалы и методы.** Проведён поиск литературных источников на тему воздействия минеральных природных мышьяковистых вод на организм человека. Проанализировано в общей сложности около 250 источников, в окончательный анализ вошли 38 источников литературы.

**Результаты.** Мышьяк участвует во многих важных биологических процессах, регулирует функцию центральной нервной системы, опорно-двигательного аппарата, кроветворения, иммунную систему организма. В живом организме связь мышьяка с другими элементами, способна как усилить, так и снизить его биохимическое воздействие, поэтому разный состав мышьяковистых вод может вызывать различные патологические и физиологические реакции в организме. Важным направлением исследований является изучение канцерогенных свойств мышьяка и изучение вопроса «доза-эффект» в экспериментальных и клинических исследованиях, так как в настоящее время не разработаны показания и противопоказания к применению минеральных вод с содержанием мышьяка менее 0,7 мг/дм<sup>3</sup>.

**Заключение.** Эффективность мышьяковистых вод заключается в том, что мышьяк при употреблении таких вод активно всасывается, но медленнее выводится из организма, чем фармацевтические препараты, что обеспечивает более длительное лечебное действие при меньших дозах мышьяка, который в обычном понимании ассоциируется со словом «яд». Канцерогенность мышьяка и его соединений до сих пор изучается специалистами, основной вопрос: «доза-эффект». Перспективными направлениями дальнейших исследований является изучение механизмов действия отдельных групп мышьяковистых вод при различных заболеваниях для применения в условиях санаторно-курортных организаций.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** минеральная вода, мышьяк, микроэлементы.

**Для цитирования:** Парнякова Л.А., Гурьевская Е.А., Семенова И.В., Гореликова О.Н., Гришечкина И.А., Яковлев М.Ю., Рыжова И.Н. Минеральные природные мышьяковистые воды в курортной медицине. Микроэлементы в медицине. 2025;26(2):20–30. DOI: 10.19112/2413-6174-2025-26-2-20-30.

**ВВЕДЕНИЕ**

Минеральная вода является ценным природным ресурсом благодаря элементам, содержащимся в ней. В настоящее время на территории Российской Федерации имеется около 6000 источников лечебных минеральных вод, различ-

ных по химическому составу, минерализации, физическим и химическим свойствам (Фесюн, 2022; Шкляев и др., 2024). В лечебных целях используют преимущественно подземные минеральные воды, имеющие естественные выходы или выведенные скважинами с различных глу-

\* Адрес для переписки:

Парнякова Людмила Леонидовна  
E-mail: ParnyakovaLL@nmcirk.ru

бин, а также поверхностные воды солёных озёр (Фесюн, 2024).

Лечебное действие минеральных вод на организм обусловлено всем комплексом растворённых в них веществ и их физико-химическими свойствами, а также гидродинамическим и химическим эффектом (Искандерова и др., 2024; Kaigeldinova et al., 2024).

Одним из актуальных направлений исследований в настоящее время является научное обоснование и разработка методик профилактического применения минеральных вод для нужд санаторно-курортного лечения (Фесюн, 2023, Кульчицкая и др., 2023, Лимонов и др., 2023). Изучение использования мышьяковистых вод, которые относят к редким разновидностям минеральных природных вод, в бальнеологии, представляется интересным ввиду неоднозначной роли мышьяка в химических процессах, протекающих в организме человека.

Цель исследования – изучение современного состояния проблемы наружного и внутреннего применения минеральных мышьяковистых вод при санаторно-курортном лечении с целью дальнейшего определения направлений исследований.

### **МЕСТО МЫШЬЯКОВИСТЫХ ВОД В СОВРЕМЕННОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ РЕСУРСОВ**

В соответствии с Классификацией природных лечебных ресурсов, указанных в пункте 2 статьи 2\_1 Федерального закона от 23 февраля 1995 г. № 26 - ФЗ «О природных лечебных ресурсах, лечебно-оздоровительных местностях и курортах», их характеристик и перечня медицинских показаний и противопоказаний для санаторного лечения и медицинской реабилитации с применением таких природных лечебных ресурсов (Приложение № 1 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 марта 2024 года № 143н), к группе мышьяковистых минеральных вод относятся воды, лечебно-профилактическое значение которых определяется наличием природного биологически активного мышьяка, массовая концентрация которого в минеральной воде источника (скважины) для наружного бальнеотерапевтического (в том числе для внутреннего непитьевого) применения составляет  $0,7 \text{ мг/дм}^3$ , в упакованной лечебной минеральной питьевой воде составляет от  $0,7 \text{ мг/дм}^3$ , но не более  $5,0 \text{ мг/дм}^3$ , а в нативной (неупакованной) ле-

чебной минеральной питьевой воде составляет от  $0,7 \text{ мг/дм}^3$ , но не более  $20,0 \text{ мг/дм}^3$ .

По содержанию мышьяка в воде источника (скважины) минеральные воды дополнительно классифицируются по подгруппам:

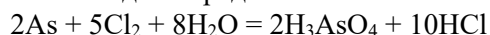
мышьяковистые (мышьяковые) – мышьяк в концентрации от  $0,7 \text{ мг/дм}^3$ , но не более  $5,0 \text{ мг/дм}^3$ ;

крепкие мышьяковистые (крепкие мышьяковые) – мышьяк в концентрации свыше  $5,0 \text{ мг/дм}^3$ , но не более  $10,0 \text{ мг/дм}^3$ ;

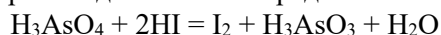
очень крепкие мышьяковистые (очень крепкие мышьяковые) – мышьяк в концентрации свыше  $10,0 \text{ мг/дм}^3$ .

### **ОБРАЗОВАНИЕ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ МЫШЬЯКОВИСТЫХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Мышьяковистые природные воды принадлежат к относительно редким разновидностям минеральных вод (Минькевич и др., 2012). Кислые сульфатные воды рудничного типа содержат мышьяк в виде мышьяковой кислоты ( $\text{H}_3\text{AsO}_4$ ) и её ионов, углекислые воды, как правило, содержат мышьяковистую (ортомышьяковистую) кислоту ( $\text{H}_3\text{AsO}_3$ ) и её ионы (Багрянцева и др., 2021). Мышьяковую кислоту можно получить взаимодействием  $\text{As}_2\text{O}_3$  с водой, а также окислением мышьяка в водной среде:



Мышьяковистая кислота существует только в растворах. Восстановление  $\text{As}^{+5} \rightarrow \text{As}^{+3}$  лучше происходит в кислой среде:



В настоящее время известно свыше 150 минералов содержащих мышьяк, при этом преобладающая часть из них сульфиды (бинарные соединения с серой) и сульфоарсениды (реальгар ( $\text{As}_4\text{S}_4$ ), аурипигмент ( $\text{As}_2\text{S}_3$ )), меньшая часть – арсенаты и арсениды (лёллингит ( $\text{FeAsS}_2$ ), никелин ( $\text{NiAs}$ )). Образование минералов соединения мышьяка происходит несколькими путями: осаждение из подземных горячих вод, извержение вулкана, действия поверхностных вод, образование соединений с металлами (Ноймаш, 2010; Пузанов и др., 2009; Воробьёв и др., 2020; Реутова и др., 2024).

Существует несколько путей попадания мышьяка в воду: вымывание дождевой водой, вымывание горных пород, промышленные выбросы в источники воды, сельскохозяйственные выбросы, добыча полезных ископаемых (Пуза-

нов и др., 2009; Курсков и др., 2010; Штефан, 2011). Загрязнение подземных вод мышьяком остается глобальной проблемой (Ahamad et al., 2020). Присутствие мышьяка в минеральной воде в значительной степени определяется наличием в ней соединений железа и марганца, органическим веществом, окислительно-восстановительными условиями, гидролизом и диффузионной миграцией (Oremland et al. 2003; Минькевич и др., 2012; Абдулмугалимова и др., 2012; Ahamad et al., 2020; Воробьев, 2020). Технологии очистки мышьяка из водной среды продолжают развиваться (Bo et al., 2022; Wang et al., 2022). Одним из определяющих процессов выделения мышьяка в подземные воды является окисление As-содержащих сульфидов. Другим источником мышьяка в подземных водах потенциально могут быть содержащие мышьяк гидроксиды, если развиваются восстановительные условия или если эти гидроксиды мигрируют как коллоиды в водоносном горизонте.

Мышьяковистые воды в Российской Федерации в основном встречаются в альпийской (Кавказ) и тихоокеанской (Сахалин, Камчатка) геосинклинальных областях, с которыми совпа-

дают провинции углекислых минеральных вод, например, Чвежипсинское месторождение и Синегорское месторождение минеральных вод (Пузанов и др., 2009; Воробьев и др., 2020). Кислые рудничные воды локализованы в Уральской горно-складчатой области (Воробьев и др., 2020). Кислые сероводородно-углекислые фумарольного типа мышьяковистые термы, углекисло-азотные и азотные мышьяковистые термы характерны для районов современной вулканической деятельности (Камчатка, Курильские острова) (Пузанов и др., 2009).

Месторождения бромных, йодобромных мышьяковистых вод расположены в основном в пределах глубоких водоносных горизонтах Терско-Кумского артезианского бассейна (Путилина В. С., 2011).

В водах в парагенетической ассоциации с мышьяком всегда находится бор, содержание которого в пересчете на ортоборную кислоту может доходить до граммовых значений. Одним из известных месторождений мышьяковистых вод является Синегорское месторождение минеральных подземных вод Сахалинской области (Лимонов и др., 2013).

#### *Основные химические показатели Синегорской воды:*

|                                                             |           |
|-------------------------------------------------------------|-----------|
| Минерализация, г/дм <sup>3</sup> .....                      | 18,0–22,0 |
| Основные ионы, определяющие гидрохимический тип, мг-экв. %: |           |
| Cl <sup>-</sup> .....                                       | 60–80     |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> .....                         | 20–40     |
| (Na <sup>++</sup> K <sup>+</sup> ).....                     | >85       |
| Основной ионный состав, мг/дм <sup>3</sup> :                |           |
| Анионы:                                                     |           |
| HCO <sub>3</sub> .....                                      | 3400–5800 |
| SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> .....                         | <50       |
| Cl <sup>-</sup> .....                                       | 5400–7000 |
| Катионы:                                                    |           |
| Ca <sup>2+</sup> .....                                      | 130–200   |
| Mg <sup>2+</sup> .....                                      | 140–210   |
| (Na <sup>++</sup> K <sup>+</sup> ).....                     | 5300–6200 |
| Биологически активные компоненты, мг/дм <sup>3</sup> :      |           |
| H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub> .....                        | 2300–2600 |
| I.....                                                      | 15–17     |
| As.....                                                     | 20–25     |
| H <sub>2</sub> SiO <sub>3</sub> .....                       | 35–75     |
| CO <sub>2</sub> .....                                       | 2000–2500 |

Также к углекислым мышьяковистым водам относятся минеральные воды месторождения Чвежипсе. По литературным данным, гидрокар-

бонатная натриево-кальциевая вода, содержит биологически активные компоненты: свободный диоксид углерода CO<sub>2</sub> – 2500 мг/дм<sup>3</sup>, метакрем-

ниевую кислоту  $\text{H}_2\text{SiO}_3 - 30,6 \text{ мг/дм}^3$ , мышьяковистую кислоту  $\text{H}_3\text{AsO}_3 - 7,6 \text{ мг/дм}^3$ , метаборную кислоту  $\text{HBO}_2 - 32,8 \text{ мг/дм}^3$ . Наглядное изображение химического состава данной минеральной воды приведено ниже в виде формулы Курлова, которая представляет собой псевдодробь, в числителе которой слева направо записывают анионы в порядке их убывания, а в знаменателе в том же порядке – катионы, слева от дроби записывают минерализацию:

$$\text{M}_{3,0} \frac{\text{HCO}_3 92}{\text{Ca} 62 (\text{Na} + \text{K}) 28},$$

где М – минерализация, г/дм<sup>3</sup>;  $\text{HCO}_3$  – эквивалентная концентрация гидрокарбонатов, мг-экв.%; Са – эквивалентная концентрация кальция, мг-экв.%; Na + К – суммарная эквивалентная концентрация натрия и калия, мг-экв.%.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЫШЬЯКОВИСТЫХ ВОД

Терапевтический эффект при применении минеральных вод обусловлен как содержанием биологически активных соединений, так и другими особенностями минеральной воды: минерализацией, основным химическим составом, показателем реакции среды, температурой (Боголюбов, 2020). Считается, что мышьяк является условно эссенциальным микроэлементом. Исторически мышьяк использовался в медицине (Paul et al., 2023), но риски для здоровья от него в пищевых продуктах (Rokonuzzaman et al., 2022) и в зонах добычи полезных ископаемых (Faria et al., 2023) требуют контроля.

Известно, что мышьяк взаимодействует в организме человека с тиоловыми группами белков, цистеином, глутатионом, липолиевой кислотой. Мышьяк оказывает влияние на окислительные процессы в митохондриях и принимает участие во многих других важных биологических процессах. Считается, что мышьяк аналогично витамину D контролирует фосфорно-кальциевый обмен (Наход, 2013). Оказывая влияние на ферментные процессы, мышьяк способствует изменению энергетического потенциала клеток и повышает их устойчивость к различным воздействиям, регулирует работу центральной нервной системы и опорно-двигательного аппарата (Устинова и др., 2019). Мышьяк влияет на иммунную систему, бактериостатически воздействует на патогенные микроорганизмы. Дефицит мышьяка может проявляться замедлением роста,

поседением волос, аллергическими заболеваниями, меланозом кожи, деминерализацией костей (Шантырь и др., 2015).

Мышьяковистые воды рекомендованы как к внутреннему, так и к наружному применению в целях лечения и профилактики заболеваний при курсовом потреблении по специальным дифференцированным методикам с учётом различных нозологических форм заболеваний, их стадий, сроков развития, характера выявленных метаболических нарушений, сопутствующих заболеваний.

В ранее проведённых экспериментальных исследованиях доказано, что регулярное питьевое применения мышьяковистых вод активизирует процессы ассимиляции, что способствует росту и укреплению организма. Было также установлено, что при приёме мышьяка внутрь замедляется обмен веществ и снижаются окислительные процессы. Мышьяк из минеральной воды в случае применения ее внутрь проникает в организм и задерживается в нём значительное время после прекращения приёма воды. В печени мышьяк задерживается в небольших количествах, значительно больше его обнаруживается в крови, коже и подкожно-жировой клетчатке. В связи с этим к одному из показаний применения данных вод относятся болезни кожи и подкожной клетчатки, крови, эндокринные и обменные заболевания. При применении мышьяковистых минеральных вод, помимо стимуляции кроветворения, улучшаются функции сердечно-сосудистой системы, желудка, кишечника.

При наружном применении мышьяковистых минеральных вод часть мышьяка поступает в организм через слизистые оболочки или кожу. При этом при принятии ванны с минеральной водой мышьяк поступает в организм через неповреждённую кожу спустя 2-3 ч. Попадая в клетки, он вступает в конкурентные отношения, оказывая влияние на разобщение свободного окисления от фосфорилирования, и способствует снижению уровня свободного радикального окисления. Также мышьяковистые воды повышают резистентность клеточных структур. Своё положительное действие мышьяковистые воды доказали также в экспериментальной модели атеросклероза. Развивающиеся под влиянием мышьяковистых ванн нейро-рефлекторные процессы способствуют продукции гормональных регуляторов, что ведёт к снижению интенсивности течения различных воспалительных и аллергических заболеваний, заболеваний женской репродуктивной системы, нормализации обменных процессов.

Однако рацион современного человека содержит достаточное количество мышьяка и не требует его дополнительного приёма. Наоборот, в связи с токсичностью мышьяка усилия санитарных служб направлены на снижение его содержания в пищевых продуктах (Хантурина и др., 2005; Иноземцев и др., 2015; Кольдибекова и др., 2020).

Безусловно, действие мышьяковистых вод значительно сложнее, чем влияние только мышьяка как микроэлемента на клетку, поскольку, кроме него, в водах содержатся другие элементы, соли и газы. В связи с этим возникает необходимость детального изучения химического взаимодействия мышьяка с другими элементами в живых организмах. Достаточно изучена взаимосвязь мышьяка и селена, мышьяка и йода. Несомненно, что мышьяк взаимодействует и с другими элементами, и такое взаимодействие может как усиливать биохимическое воздействие мышьяка на организм человека, так и снижать его.

В отличие от соединений тяжёлых металлов, таких как свинец, кадмий, ртуть, способных аккумулироваться в организме животных и человека, мышьяк длительно не накапливается в тканях, при этом существует динамическое равновесие между поступлением мышьяка в организм и его выведением. Токсичность мышьяка для гидробионтов демонстрирует его двойственную роль в живых системах (Byeon et al., 2021).

Поэтому необходимо проводить дальнейшие исследования влияния мышьяковистых минеральных вод на различные аспекты физиологии и патофизиологии живых организмов, так как эти воды имеют в своём составе, кроме мышьяка, биологически активные компоненты: бор, йод, кремний, диоксид углерода, железо.

В ранее проведённых исследованиях показано, что эффективность мышьяковистых вод заключается в том, что мышьяк при употреблении таких вод активно всасывается и выводится из организма, но медленнее, чем многие фармацевтические препараты, что обеспечивает более длительное лечебное действие при меньших дозах мышьяка (Фесюн и др., 2022). Но в обычном понимании мышьяк ассоциируется со словом «яд». Канцерогенный потенциал мышьяка требует осторожности (Hall, 2002) и поэтому до сих пор изучается специалистами соответствующих областей знания, и основной вопрос «доза-эффект» обуславливает одно из дальнейших направлений исследований.

## **БАЛЬНЕОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МЫШЬЯКОВИСТЫХ ВОД**

Испытания природных минеральных вод проводятся в различных организациях. Показатели химической безопасности, вредные (токсичные) для человека компоненты, основные бальнеологические показатели лечебной значимости природных минеральных вод исследуются в аккредитованном Центре испытаний и экспертизы природных лечебных ресурсов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России (далее – ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России).

В ГОСТ Р 54316-2020 «Воды минеральные природные питьевые. Общие технические условия» (национальный стандарт Российской Федерации) даны показания к лечебному применению мышьяковистых минеральных вод для лечения некоторых заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей и другие.

Однако, с учётом специфических особенностей химического состава и в соответствии с Классификацией природных лечебных ресурсов, указанных в пункте 2 статьи 2\_1 Федерального закона от 23 февраля 1995 г. № 26-ФЗ «О природных лечебных ресурсах, лечебно-оздоровительных местностях и курортах», их характеристик и перечня медицинских показаний и противопоказаний для санаторного лечения и медицинской реабилитации с применением таких природных лечебных ресурсов (Приложение № 1 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 марта 2024 года № 143н), необходимо разработать дифференцированные показания, уточняющие курсовое использование минеральной воды в курортологической практике.

Бальнеологическая оценка мышьяковистых минеральных вод проводилась во многих институтах, в том числе и в ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России. В 1973 году ЦНИИКиФ Министерства здравоохранения СССР группой авторов выпущена монография «Мышьяксодержащие минеральные воды СССР», где впервые освещаются вопросы бальнеологии «мышьяксодержащих вод», приведены сведения об их физико-химических особенностях, геолого-гидрогеологических условиях нахождения этих вод в природе, а также некоторые вопросы их формирования. В монографии «Водолечение» Олефиренко В.Т. (1986) представлены данные о физиологических реакциях организма здоровых и больных людей на раз-



личные методические приемы водо- и теплолечения, описан механизм лечебного действия минеральных вод и лечебных грязей, даны рекомендации к применению лечебных природных ресур-

сов. Однако описанные ранее руководства полностью не освещают возможности бальнеологического применения всех типов, подтипов и видов мышьяковистых вод.

Таблица. **Результаты испытаний природных минеральных вод на территории Российской Федерации за 2024 год**

| № п/п | Место отбора образца (пробы) (республика/регион/город) | Месяц проведения испытания | Массовая концентрация мышьяка, мг/дм <sup>3</sup> * | Водородный показатель, ед. pH | Общая минерализация, г/дм <sup>3</sup> |
|-------|--------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------|
| 1     | Республика Крым, г. Евпатория                          | Август                     | Менее 0,005                                         | 7,9                           | 4                                      |
| 2     | Республика Крым, г. Саки                               | Апрель                     | Менее 0,005                                         | 7,7                           | 2,3                                    |
| 3     | Республика Мордовия, г. Саранск                        | Декабрь                    | Менее 0,005                                         | 7,4                           | 6                                      |
| 4     | Калининградская область, г. Зеленоградск               | Июнь                       | Менее 0,005                                         | 9,4                           | 1,7                                    |
| 5     | Камчатский край, г. Петропавловск-Камчатский**         | Октябрь                    | Менее 0,005                                         | 7,7                           | 0,3/0,5                                |
| 6     | Камчатский край, Елизовский р-н                        | Декабрь                    | Менее 0,005                                         | 7,8                           | 0,2                                    |
| 7     | Лискинский район, г. Лиски                             | Август                     | Менее 0,005                                         | 6,0                           | 1,2                                    |
| 8     | Московская область, Одинцовский р-н***                 | Сентябрь/Декабрь           | Менее 0,005                                         | 6,3/6,6/7,4                   | 0,6/4,1/59                             |
| 9     | Новгородская область, г. Сольцы                        | Декабрь                    | Менее 0,005                                         | 7,2                           | 8,7                                    |
| 10    | Ненецкий автономный округ, г. Нарьян-Мар               | Май                        | Менее 0,005                                         | 7,9                           | 6,3                                    |
| 11    | Самарская область, Сызранский р-н                      | Апрель                     | Менее 0,005                                         | 7,2                           | 0,6                                    |
| 12    | Республика Татарстан, г. Набережные Челны              | Февраль                    | Менее 0,005                                         | 7,3                           | 2,6                                    |
| 13    | Тамбовская область, Инжавинский р-н                    | Ноябрь                     | Менее 0,005                                         | 5,5                           | 100                                    |
| 14    | Тульская область, Суворовский р-н**                    | Февраль                    | Менее 0,005                                         | 6,9/7,8                       | 3/7                                    |
| 15    | Тульская область, Щекинский р-н                        | Июнь                       | Менее 0,005                                         | 7,4                           | 2,7                                    |
| 16    | Западноважненский участок Важненского ММПВ**           | Декабрь                    | Менее 0,005                                         | 6,6                           | 2,8/6,8                                |
| 17    | Удмуртская Республика                                  | Октябрь                    | Менее 0,005                                         | 8,9                           | 1,0                                    |
| 18    | Чеченская Республика, Серноводский р-н**               | Август                     | Менее 0,005                                         | 7,7/8,5                       | 3,3/3,4                                |
| 19    | Чувашская республика, г. Новочебоксарск**              | Май                        | Менее 0,005                                         | 7,8/8,6                       | 0,7/5                                  |
| 20    | Хостинский район, г. Сочи***                           | Июль                       | Менее 0,005/0,006/0,009                             | 7,3                           | 4/5/26                                 |
| 21    | Ярославская область, Некрасовский р-н**                | Март                       | Менее 0,005/0,007                                   | 7,1/8,4                       | 14/9                                   |
| 22    | Вологодская область, Вологодский округ**               | Июнь                       | Менее 0,005/0,009                                   | 7,8/8,3                       | 11/35                                  |
| 23    | Ярославская область, г. Рыбинск****                    | Август/Сентябрь            | Менее 0,005/0,012                                   | 7,1/7,6/7,8/9,3               | 3,7/5/51/ 78                           |
| 24    | Владимирская область, Петушинский р-н***               | Ноябрь                     | Менее 0,005/0,012                                   | 7,6/6,9                       | 0,3/1,4/27                             |
| 25    | Липецкая область, г. Липецк***                         | Июль                       | Менее 0,005/0,008                                   | 7,8/7,9/7,3                   | 4,0/3,7                                |
| 26    | г. Москва****                                          | Май/Август/Декабрь         | Менее 0,005/0,011/0,09                              | 6,5/7,7/8,4/5,8               | 4,2/4,2/120/241                        |
| 27    | Удмуртская республика, Увинский р-н                    | Май                        | 0,005                                               | 9,0                           | 3,1                                    |
| 28    | Республика Башкортостан, Куюргазинский р-н             | Июнь                       | 0,006                                               | 8,4                           | 14                                     |
| 29    | Чувашская республика, Шумерлинский м.о. **             | Ноябрь                     | 0,007                                               | 6,7/7,3                       | 2,6/5,6                                |
| 30    | Пензенская область, Пензенский р-н                     | Октябрь                    | 0,007                                               | 7,3                           | 8,2                                    |
| 31    | Псковская область, Ивановская волость**                | Июль                       | 0,008/0,009                                         | 7,3/7,6                       | 9,1/83,7                               |
| 32    | Кировская область, г. Киров**                          | Август                     | 0,009/0,018                                         | 8,5/8,9                       | 14,4/14,9                              |
| 33    | Нижегородская область, п.г. Городецкий                 | Июнь                       | 0,009                                               | 8,6                           | 73                                     |
| 34    | Вологодская область, г. Череповец**                    | Ноябрь                     | 0,010/0,013                                         | 7,6/6,4                       | 3,4/109,3                              |
| 35    | Запорожская область, Мелитопольский р-н**              | Август                     | 0,011/0,041                                         | 7,9/8,1                       | 50,7/10,1                              |
| 36    | Пензенская область, г. Пенза**                         | Октябрь                    | 0,016/0,032                                         | 5,6 /7,7                      | 4,3/203,7                              |
| 37    | Кировская область, Кирово-Чепецкий р-н**               | Май                        | 0,027/0,035                                         | 8,4/8,0                       | 260,3/96,7                             |
| 38    | Республика Грузия, Душетский м. р.                     | Март                       | 0,045                                               | 6,2                           | 3,4                                    |

Примечание: \* – данные получены на базе Центра испытаний и экспертизы ФГБУ НМИЦ РИК Минздрава России (Москва), таблица составлена на основании лабораторных испытаний, полученных за 2024 год в результате количественного анализа методом атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией в аккредитованной лаборатории; \*\* – исследовано 2 образца; \*\*\* – исследовано 3 образца; \*\*\*\* – исследовано 4 образца.

В соответствии со статьями 4 и 11\_1 Федерального закона «О природных лечебных ресурсах, лечебно-оздоровительных местностях и курортах», Правительство Российской Федерации утвердило Правила подготовки и выдачи специальных медицинских заключений (Постановле-

ние Правительства Российской Федерации от 27 мая 2024 года № 681). Согласно утвержденным правилам, в специальных медицинских заключениях обязательно приводятся:

- исчерпывающий перечень показателей лечебной значимости природного лечебного ресурса,

в нашем случае, природной минеральной мышьяковистой воды;

- методика и способы применения природного лечебного ресурса у детей и (или) у взрослых;

- допустимые (безопасные) суточная и курсовая дозы применения природного лечебного ресурса у детей и (или) у взрослых;

- медицинские показания к применению природного лечебного ресурса у детей и (или) у взрослых в соответствии с перечнем медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения, и медицинской реабилитации с применением природных лечебных ресурсов, утверждённым Министерством здравоохранения Российской Федерации;

- перечень научных исследований и (или) результаты соответствующей многолетней практики, на основании которых установлены лечебные свойства природного лечебного ресурса у детей и (или) у взрослых.

Как было сказано выше, мышьяковистые воды мало распространены на территории Российской Федерации. За 2024 год на базе Центра

испытаний и экспертизы природных лечебных ресурсов ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России было проанализировано свыше 50 образцов природной минеральной воды различного генезиса. Результаты испытаний представлены в таблице, где приведены результаты исследования природных минеральных вод из 38 регионов РФ. Анализ полученных данных подтверждает редкость распространения мышьяковистых вод.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ состояния применения минеральных мышьяковистых вод при санаторно-курортном лечении показал, что целесообразно изучение не только физико-химических свойств различных по составу мышьяковистых вод, но и их сравнительная бальнеологическая оценка, поскольку различные формы мышьяка оказывают разное воздействие на организм человека. Также перспективным видится вопрос изучения действия на живые организмы минеральных вод с содержанием мышьяка менее 0,7 мг/дм<sup>3</sup>.

## ЛИТЕРАТУРА

- Абдулмугалимова Т.О., Ревич Б.А. Сравнительный анализ содержания мышьяка в подземных водах Северного Дагестана. География и экология. Юг России: экология, развитие. 2012. № 2. С. 6. <https://doi.org/10.18470/1992-1098-2012-2-81-86>.
- Багрянцева О.В., Хотимченко С.А. Токсичность неорганических и органических форм мышьяка. Вопросы питания. 2021; 90(6): 6–17. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-6-17>.
- Боголюбов В.М. Физиотерапия и курортология. Москва: БИНОМ, 2020. 408 с.
- Воробьев А.Е. Природные и техногенные особенности загрязнения природных вод мышьяком. Вестник Атырауского Университета имени Х. Досмухамедова. 2020; 58(3): 139–147; <https://doi.org/10.47649/vau.2020.v58.i3.20>.
- Воробьев А.Е., Щесняк К.Л., Мадасева М.З. Проблема мышьяка в питьевых водах: от Юго-Восточной Азии до Северного Кавказа. Современные проблемы геологии, геофизики и геоэкологии Северного Кавказа: Коллективная монография по материалам X Всероссийской научно-технической конференции в 2 частях, Грозный, 14–16 октября 2020 года. Том X. Часть 2. Грозный: ООО «Формат». 2020; 285–290.
- Воробьев А.Е., Абдинов Р.Ш., Щесняк К.Л. Природные и техногенные особенности загрязнения природных вод мышьяком. Вестник Атырауского Университета имени Х. Досмухамедова. 2020; 58(3): 139–147.
- Иноземцев А.Н., Карпухина О.В., Бокиева С. Б., Гумаргалиева К. З. Тяжёлые металлы: совместное воздействие с другими химическими агентами на центральную нервную систему. Микроэлементы в медицине. 2015. 16(3): 20–28; <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2015-16-3-20-28>.
- Искандарова Ш.Т., Абдурахимов З.А., Мусаева Д.М. Результаты экспериментального исследования антимикробной активности лечебных вод из различных скважин федерации профсоюзов Узбекистана. Вестник восстановительной медицины. 2024; 23(5): 79–86; <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-5-79-86>.
- Кольдибекова Ю.В., Землянова М.А., Пустовалова О.В., Пескова Е.В. Влияние повышенного содержания мышьяка в питьевой воде на изменения биохимических показателей негативных эффектов у детей, проживающих на территории природной геохимической провинции. Гигиена детей и подростков. Гигиена и санитария. 2020; 99(8): 834–840; <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-8-834-840>.
- Кульчицкая Д.Б., Фесюн А.Д., Юрова О.В., Кончугова Т.В., Кияткин В.А., Алханова Т.В., Марфина Т.В. Ретроспективный анализ проведенных экспериментальных и клинических исследований действия хлоридных натриевых ванн на организм. Вестник восстановительной медицины. 2023; 22(3): 102–112; <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-3-102-112>.
- Курсков С.Н., Растегаев О.Ю., Чупис В.Н. Мышьяк в природных системах и его эссенциальность. Химия природных сред и объектов. Теоретическая и прикладная экология. 2010; (3): 33–41.
- Лимонов В.И., Парфёнов А.А., Жарков А.И., Федотова М.Ю. Природные лечебные ресурсы и факторы на территории курорта Синегорские Минеральные воды. Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine. 2023; 4: 22–25.
- Минькевич И.И., Нуриев И.С., Шестов И.Н. Минеральные воды: Учебное пособие. Казань: Казанский университет. 2012; 127 с.
- Наход А.А., Поздняков А.М., Щербак Н.П. Соединения мышьяка и его действия на организм. Волгоградский государственный медицинский университет. Успехи современного естествознания. 2013; 9: 119–120.

- Нойман Ш. Очистка питьевой воды от мышьяка селективными гибридными адсорбентами. Вода: химия и экология. 2010; 12: 18–22.
- Пузанов А.В., Бабошкина С.В. Мышьяк в системе почвы природные воды растения Алтай. Почвоведение. 2009; 9: 1073–1082.
- Путилина В.С., Галицкая И.В., Юганова Т.И. Поведение мышьяка в почвах, горных породах и подземных водах. Аналитический обзор. Институт геоэкологии им. Е.М. Сергеева РАН, Новосибирск, 2011; 249 с.
- Реутова Н.В., Реутова Т.В., Дреева Ф.Р. Сравнительная характеристика содержания алюминия и мышьяка в поверхностных водах Эльбрусского и Казбекского вулканических центров. Геология и геофизика Юга России. 2024; 14(2): 231–243; <https://doi.org/10.46698/VNC.2024.80.62.018>.
- Устинова О.Ю., Шур П.З., Носов А.Е. Санитарно-гигиеническая характеристика риска и клиническая оценка причинённого вреда здоровью населения геохимической провинции при длительном поступлении мышьяка с питьевой водой, Пермский государственный университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь. 2019; 15–16.
- Фесюн А.Д. (ред.) Атлас природных лечебных ресурсов. Смоленск: ООО Типография «матрица». 2024. 200 с.
- Фесюн А.Д. Современное состояние и перспективы развития санаторно-курортного комплекса Российской Федерации. Вестник восстановительной медицины. 2023; 22(1): 8–15; <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-1-8-15>.
- Фесюн А.Д., Рачин А.П., Яковлев М.Ю. (ред.) Научно-практическое руководство для врачей «Санаторно-курортное лечение». Т. 1. Основа санаторно-курортного лечения. Москва. 2022; 496 с.
- Хантурина Г.Р., Узбеков Б.А. Нарушения в организме, вызванные мышьяком и протекторные свойства цитафата. Биотехнология. Теория и практика. 2005; 1: 56–61.
- Шантырь И.И., Яковлева М.В., Власенко М.А., Ушал И.Э., Харламычев Е.М., Соболевская Ю.А., Макарова Н.В., Парфенов А.И. Оценка биоэлементного статуса у спасателей и сотрудников федеральной противопожарной службы Государственной противопожарной службы МЧС России и способы его нормализации. Методические рекомендации. СПб: ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. 2015; С. 44.
- Шкляев А.Е., Казарин Д.Д., Максимов К.В. Влияние природной минеральной воды на регуляторы гастродуоденальной моторики у молодежи: сравнительное контролируемое исследование. Вестник восстановительной медицины. 2024; 23(6): 38–44; <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-6-38-44> (In Russ.).]
- Штефан Н. Новейшие разработки в области очистки питьевой воды от мышьяка селективными гибридными адсорбентами. Водоочистка. Водоподготовка. Водоснабжение. 2011; 37(1): 50–54.
- Ahamad A., Raju N.J., Madhav S., Khan A.H. Trace elements contamination in groundwater and associated human health risk in the industrial region of southern Sonbhadra, Uttar Pradesh, India. Environ Geochem Health. 2020; 42(10): 3373–3391; <https://doi.org/10.1007/s10653-020-00582-7>.
- Bo G.Y., Chen Z.Y., Gong Z.B., Ma J. Advances in On-site Analytical Methods for Inorganic Arsenic in Environmental Water. Huan Jing Ke Xue. 2022; 43(11): 4845–4857. (In Chinese); <https://doi.org/10.13227/j.hj.kx.202206023>.
- Byeon E., Kang H.M., Yoon C., Lee J.S. Toxicity mechanisms of arsenic compounds in aquatic organisms. Aquat Toxicol. 2021. 237: 105901; <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2021.105901>.
- Faria M.C. da S., Hott R. da C., Santos M.J.D., Santos M.S., Andrade T.G., Bomfeti C.A., Rocha B.A., Barbosa F.Jr., Rodrigues J.L. Arsenic in Mining Areas: Environmental Contamination Routes. Int J Environ Res Public Health. 2023. 20(5): 4291; <https://doi.org/10.3390/ijerph20054291>.
- Hall A.H. Chronic arsenic poisoning. Toxicol Lett. 2002; 128(1-3): 69–72; [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(01\)00534-3](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(01)00534-3).
- Kairgeldina S.A., Tekebaev K.O., Baurzhan M.B., Absattarova K.S., Slivkina N.V. Key Milestones and Events in the History of Kazakh Balneology. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2024; 23(6): 111–118; <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-6-111-118>.
- Oremland R.S., Stolz J.F. The ecology of arsenic. Science. 2003; 300(5621): 939–44; <https://doi.org/10.1126/science.1081903>.
- Paul N.P., Galván A.E., Yoshinaga-Sakurai K., Rosen B.P., Yoshinaga M. Arsenic in medicine: past, present and future. Bio-metals. 2023. 36(2): 283–301; <https://doi.org/10.1007/s10534-022-00371-y>.
- Rokonuzzaman M.D., Li W.C., Wu C., Ye Z.H. Human health impact due to arsenic contaminated rice and vegetables consumption in naturally arsenic endemic regions. Environ Pollut. 2022; 308: 119712; <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119712>.
- Rocha L.S., Ramos G.L.P.A., Rocha R.S., Braz B.F., Santelli R.E., Esmerino E.A., Freitas M. Q., Mársico E.T., Bragotto A.P.A., Quitério S.L., Cruz A.G. Heavy metals and health risk assessment of Brazilian artisanal cheeses. Food Res Int. 2023: 174.
- Wang Y., Tian J., Peng J., Sun W., Zhang X., Han H., Shen J. Fundamental research on selective arsenic removal from high-salinity alkaline wastewater. Chemosphere. 2022; 307 (Pt 3): 135992; <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.135992>.

#### Информация об авторах:

**Людмила Леонидовна Парнякова** – инженер центра испытаний и экспертизы природных лечебных ресурсов  
E-mail: ParnyakovaLL@nmicrk.ru; ORCID: 0009-0002-7768-3236; SPIN: 4104-0953

**Екатерина Алексеевна Гурьевская** – научный сотрудник;  
ORCID: 0000-0001-8048-5754; SPIN: 9497-1073

**Ирина Владимировна Семенова** – научный сотрудник;  
ORCID: 0000-0001-8227-9962; SPIN: 5073-7882

**Ольга Николаевна Гореликова** – научный сотрудник;  
ORCID: 0000-0003-2031-6582; SPIN: 5619-6461

**Ирина Александровна Гришечкина** – к.м.н., старший научный сотрудник, отдел изучения механизмов действия физических факторов;  
ORCID: 0000-0002-4384-2860; SPIN: 2212-9967

**Максим Юрьевич Яковлев** – д.м.н., главный научный сотрудник,  
отдел изучения механизмов действия физических факторов;  
ORCID: 0000-0002-5260-8304; SPIN: 3832-3419

**Ирина Николаевна Рыжова** – к.м.н., ведущий специалист отдела гигиены;  
ORCID: 0000-0003-0696-5359; SPIN: 8321-1192

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## EFFECTS OF NATURAL MINERAL ARSENIC WATERS ON THE HUMAN BODY

**L.L. Parnyakova<sup>1</sup>, E.A. Guryevskaya<sup>1</sup>, I.V. Semenova<sup>1</sup>, O.N. Gorelikova<sup>1</sup>,  
I.A. Grischechkina<sup>1</sup>, M.Yu. Yakovlev<sup>1,2</sup>, I.N. Ryzhova<sup>3</sup>**

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

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry  
of Health of the Russian Federation (Sechenov University);  
8, building 2, Trubetskaya street, Moscow, 211991, Russian Federation

<sup>3</sup> Center for Strategic Planning of the Federal Medical and Biological Agency;  
10, building 1, Pogodinskaya, Moscow, 111912, Russian Federation

**ABSTRACT.** Arsenic waters are rare large waters that are used for internal and external use. Currently, the issue of studying arsenic waters, the possibilities of their use in spa treatment, as well as balneological assessment are relevant.

**The aim** of the study is to study modern problems of external and internal use of mineral arsenic waters in spa treatment for the purpose of further research to determine.

**Materials and method.** A search of literary sources on the impact of natural arsenic mineral waters on the human body was conducted. A total of about 250 sources were analyzed, the final analysis included 38 sources of literature.

**Results.** Arsenic is involved in many important biological processes, regulates the function of the central nervous system, musculoskeletal system, hematopoiesis, and the body's immune system. In a living organism, the connection of arsenic with other elements can both enhance and reduce its biochemical effects, so different compositions of arsenic waters can cause various pathological and physiological reactions in the body. An important area of research is the study of the carcinogenic properties of arsenic and the study of the "dose-effect" issue in experimental and clinical studies, since indications and contraindications for the use of mineral waters with an arsenic content of less than 0.7 mg / dm<sup>3</sup> have not yet been developed.

**Conclusions.** The effectiveness of arsenic waters is that arsenic is actively absorbed when drinking such waters, but is excreted from the body more slowly than pharmaceuticals, which provides a longer therapeutic effect with smaller doses of arsenic, which in the usual sense is associated with the word "poison". The carcinogenicity of arsenic and its compounds is still being studied by specialists, the main question is: "dose-effect". Promising areas of further research are the study of the mechanisms of action of individual groups of arsenic waters for various diseases for use in sanatorium and resort organizations.

**KEYWORDS:** mineral water, arsenic, minerals.

**For citation:** Parnyakova L.L., Guryevskaya E.A., Semenova I.V., Gorelikova O.N., Grischechkina I.A., Yakovlev M.Yu., Ryzhova I.N. Effects of natural mineral arsenic waters on the human body. Trace elements in medicine. 2025;26(2):20–13. DOI: 10.19112/2413-6174-2025-26-2-20-30.

## REFERENCES

- Abdulgulimova T. O., Revich B. A. Comparative analysis of arsenic content in groundwater of Northern Dagestan. Geography and ecology. South of Russia: ecology, development. 2012. 2: 6. <https://doi.org/10.18470/1992-1098-2012-2-81-86> (In Russ.).
- Bagryantseva O.V., Khotimchenko S.A. Toxicity of inorganic and organic forms of arsenic. Nutrition Issues. 2021; 90(6): 6–17; <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-6-17> (In Russ.).
- Bogolyubov V.M. (ed.) Physiotherapy and balneology. Moscow, BINOM, 2020, 408. (In Russ.).
- Vorobyov A.E. Natural and technogenic features of pollution of natural waters with arsenic. Bulletin of Atyrau University named after H. Dosmukhamedov. 2020; 58(3): 139–147; <https://doi.org/10.47649/vau.2020.v58.i3.20> (In Russ.).
- Vorobyov A.E., Shchesnyak K.L., Madaeva M.Z. The problem of arsenic in drinking water: from Southeast Asia to the North Caucasus. Modern problems of geology, geophysics and geoecology of the North Caucasus: Collective monograph based on the materials of the X All-Russian scientific and technical conference in 2 parts, Grozny, October 14–16, 2020. Volume X. Part 2. Grozny, OOO "Format". 2020; 285–290. (In Russ.).
- Vorobyov A.E., Abdinov R.Sh., Shchesnyak K.L. Natural and technogenic features of pollution of natural waters with arsenic. Bulletin of Atyrau University named after H. Dosmukhamedov. 2020; 58(3): 139–147. (In Russ.);

<https://doi.org/10.47649/vau.2020.v58.i3.20>.

Inozemtsev A. N., Karpushina O. V., Bokieva S. B., Gumargalieva K. Z. Heavy metals: combined effect with other chemical agents on the central nervous system. *Microelements in Medicine*. 2015; 16(3): 20–28 (In Russ.); <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2015-16-3-20-28>.

Iskandarova Sh.T., Abdurakhimov Z.A., Musaeva D.M. Results the Experimental Study of the Antimicrobial Activity of Medicinal Waters from Various Wells of the Federation of Trade Unions of Uzbekistan. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2024; 23(5): 79–86(In Russ.); <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-5-79-86>.

Koldibekova Yu.V., Zemlyanova M.A., Pustovalova O.V., Peskova E.V. The influence of elevated arsenic content in drinking water on changes in biochemical indicators of negative effects in children living in the territory of a natural geochemical province. Hygiene of children and adolescents. *Hygiene and Sanitation*. 2020; 99(8): 834–840(In Russ.); <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-8-834-840>.

Kulchitskaya D.B., Fesyun A.D., Yurova O.V., Konchugova T.V., Kiyatkin V.A., Apkhanova T.V., Marfina T.V. Retrospective Analysis of Experimental and Clinical Studies of the Effect of Sodium Chloride Baths on the Body. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2023; 22(3): 102–112. (In Russ.); <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-3-102-112>.

Kurskov S. N., Rastegaev O. Yu., Chupis V. N. Arsenic in natural systems and its essentiality. *Chemistry of natural environments and objects. Theoretical and applied ecology*. 2010; 3: 33–41 (In Russ.).

Limonov V.I., Parfenov A.A., Zharkov A.I., Fedotova M.Yu. Natural healing resources and factors on the territory of the resort Sinegorsk Mineralnye Vody. *Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine*. 2023; 4: 22–25. (In Russ.).

Minkevich I. I., Nuriyev I. S., Shestov I. N. Mineral waters: Textbook. Kazan, Kazan University. 2012; 127 p. (In Russ.).

Nakhod A.A., Pozdnyakov A.M., Shcherbak N.P. Arsenic compounds and its effects on the body. *Volgograd State Medical University. Advances in modern natural science*. 2013; 9: 119–120. (In Russ.).

Neumann Sh. Arsenic removal from drinking water using selective hybrid adsorbents. *Water: Chemistry and Ecology*. 2010; 12: 18–22. (In Russ.).

Puzanov A.V., Baboshkina S.V. Arsenic in the soil system, natural waters, plants of Altai. *Soil Science*. 2009; (9): 1073–1082. (In Russ.).

Putilina V.S., Galitskaya I.V., Yuganova T. I. Behavior of arsenic in soils, rocks and groundwater. *Analytical review*. E.M. Sergeev Institute of Geoecology RAS, Novosibirsk. 2011; 249 p. (In Russ.).

Reutova N.V., Reutova T.V., Dreeva F.R. Comparative characteristics of aluminum and arsenic content in surface waters of the Elbrus and Kazbek volcanic centers. *Geology and Geophysics of the South of Russia*. 2024; 14(2): 231–243. (In Russ.); <https://doi.org/10.46698/VNC.2024.80.62.018>.

Ustinova O.Yu., Shur P.Z., Nosov A.E. Sanitary and hygienic characteristics of the risk and clinical assessment of the harm caused to the health of the population of the geochemical province with long-term intake of arsenic with drinking water, Perm State University named after Academician E.A. Wagner, Perm. 2019; 15–16. (In Russ.).

Fesyun A.D. (ed.) Atlas of natural medicinal resources. Smolensk: ООО Typography "Matrix". 2024, 200 p. (In Russ.).

Fesyun A.D. Current Status and Prospects for the Development of Health Resort Complex of the Russian Federation. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2023; 22(1): 8–15. (In Russ.); <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-1-8-15>.

Fesyun A.D., Rachin A.P., Yakovlev M.Yu. (eds.) Scientific and practical guide for doctors "Sanatorium-resort treatment". V. 1. Basis of sanatorium-resort treatment. Moscow. 2022; 496 p. (in Russ.).

Khanturina, G. R., Uzbekov B. A. [Disorders in the body caused by arsenic and the protective properties of citafate. *Biotechnology. Theory and Practice*. 2005; 1: 56–61. (In Russ.).

Shantyr I.I., Yakovleva M.V., Vlasenko M.A., Ushal I.E., Kharlamychev E.M., Sobolevskaya Yu.A., Makarova N.V., Parfenov A.I. Assessment of the bioelement status of rescuers and employees of the federal fire service of the State Fire Service of the Ministry of Emergency Situations of Russia and methods for its normalization. *Methodological recommendations*. St. Petersburg: A. M. Nikiforov All-Russian Center for Emergency Medical Research of the Ministry of Emergency Situations of Russia. 2015: 44. (In Russ.).

Shklyayev A.E., Kazarin D.D., Maksimov K.V. The Effect of Natural Mineral Water on Regulators of Gastrointestinal Motility in Young Adults: a Comparative Controlled Study. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2024; 23(6): 38–44 (In Russ.); <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-6-38-44>.

Stefan N. Latest developments in the field of drinking water purification from arsenic using selective hybrid adsorbents. *Water purification. Water treatment. Water supply*. 2011; 37(1): 50–54. (In Russ.).

Ahamad A., Raju N.J., Madhav S., Khan A.H. Trace elements contamination in groundwater and associated human health risk in the industrial region of southern Sonbhadra, Uttar Pradesh, India. *Environ Geochem Health*. 2020; 42(10): 3373–3391; <https://doi.org/10.1007/s10653-020-00582-7>.

Bo G.Y., Chen Z.Y., Gong Z.B., Ma J. Advances in On-site Analytical Methods for Inorganic Arsenic in Environmental Water. *Huan Jing Ke Xue*. 2022; 43(11): 4845–4857. (In Chinese); <https://doi.org/10.13227/j.hjxx.202206023>.

Byeon E., Kang H.M., Yoon C., Lee J.S. Toxicity mechanisms of arsenic compounds in aquatic organisms. *Aquat Toxicol*. 2021. 237: 105901; <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2021.105901>.

Faria M.C. da S., Hott R. da C., Santos M.J.D., Santos M.S., Andrade T.G., Bomfeti C.A., Rocha B.A., Barbosa F.Jr., Rodrigues J.L. Arsenic in Mining Areas: Environmental Contamination Routes. *Int J Environ Res Public Health*. 2023. 20(5): 4291; <https://doi.org/10.3390/ijerph20054291>.

Hall A.H. Chronic arsenic poisoning. *Toxicol Lett*. 2002; 128(1-3): 69–72; [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(01\)00534-3](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(01)00534-3).

Kairgeldina S.A., Tekebaev K.O., Baurzhan M.B., Absattarova K.S., Slivkina N.V. Key Milestones and Events in the History

of Kazakh Balneology. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2024; 23(6): 111–118; <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-6-111-118>.

Oremland R.S., Stolz J.F. The ecology of arsenic. *Science*. 2003; 300(5621): 939–44; <https://doi.org/10.1126/science.1081903>.

Paul N.P., Galván A.E., Yoshinaga-Sakurai K., Rosen B.P., Yoshinaga M. Arsenic in medicine: past, present and future. *Bio-metals*. 2023. 36(2): 283–301; <https://doi.org/10.1007/s10534-022-00371-y>.

Rokonuzzaman M.D., Li W.C., Wu C., Ye Z.H. Human health impact due to arsenic contaminated rice and vegetables consumption in naturally arsenic endemic regions. *Environ Pollut*. 2022; 308: 119712; <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119712>.

Rocha L.S., Ramos G.L.P.A., Rocha R.S., Braz B.F., Santelli R.E., Esmerino E.A., Freitas M. Q., Mársico E.T., Bragotto A.P.A., Quitério S.L., Cruz A.G. Heavy metals and health risk assessment of Brazilian artisanal cheeses. *Food Res Int*. 2023: 174.

Wang Y., Tian J., Peng J., Sun W., Zhang X., Han H., Shen J. Fundamental research on selective arsenic removal from high-salinity alkaline wastewater. *Chemosphere*. 2022; 307 (Pt 3): 135992; <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.135992>.

#### Information about the authors:

**Lyudmila L. Parnyakova** – Engineer of the Center for Testing and Examination of Natural Healing Resources;

E-mail: ParnyakovaLL@nmicrk.ru; ORCID: 0009-0002-7768-3236; SPIN: 4104-0953

**Ekaterina A. Guryevskaya** – Research Scientist;

ORCID: 0000-0001-8048-5754; SPIN: 9497-1073

**Irina V. Semenova** – Research Scientist;

ORCID: 0000-0001-8227-9962; SPIN: 5073-7882

**Olga N. Gorelikova** – Research Scientist;

ORCID: 0000-0003-2031-6582; SPIN: 5619-6461

**Irina A. Grischechkina** – Research Scientist;

ORCID: 0000-0002-4384-2860; SPIN: 2212-9967

**Maxim Yu. Yakovlev** – Dr.Sc.(Med.), Chief Research Scientist,

Department of Studying the Mechanisms of Action of Physical Factors;

ORCID: 0000-0002-5260-8304; SPIN: 3832-3419

**Irina N. Ryzhova** – MD, Ph.D. (Med.), Leading Specialist of the Hygiene Department;

ORCID: 0000-0003-0696-5359; SPIN: 8321-1192

#### Conflict of interest

The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Поступила 2 апреля 2025 года  
Принята к публикации 29 мая 2025 года

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

# ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (НАЖБП) И ОЖИРЕНИЯ С СОДЕРЖАНИЕМ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ВОЛОСАХ ЖЕНЩИН

Г.Д. Морозова<sup>1\*</sup>, Т.В. Коробейникова<sup>1,2</sup>, А.А. Тиньков<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет);

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

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>3</sup> Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова, Российская Федерация, 150003, г. Ярославль, ул. Советская, д. 14

**РЕЗЮМЕ.** Цель исследования – изучение сочетанного статистического влияния наличия неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и ожирения на содержание эссенциальных химических элементов в волосах женщин.

**Материалы и методы.** В ходе работы обследовано 304 женщины с диагнозом НАЖБП, а также 314 женщин без патологии печени. Данные группы обследуемых были разделены на подгруппы в зависимости от наличия ожирения. Определение содержания эссенциальных химических элементов в волосах женщин проводили методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС).

**Результаты.** Показано, что содержание цинка в волосах у обследуемых с НАЖБП и ожирением ниже, чем в других группах на 8–12%. Уровень молибдена в волосах женщин с НАЖБП и ожирением выше на 12,5%, чем у женщин с НАЖБП без ожирения. Содержание кобальта в волосах в группе с НАЖБП и ожирением и в группе с НАЖБП без ожирения ниже, чем у здоровых женщин без ожирения на 21 и 29% соответственно. Уровень марганца в волосах здоровых женщин без ожирения выше, чем в других группах на 18–30%. Содержание меди в группе женщин с НАЖБП без ожирения ниже на 14%, чем в группе здоровых женщин без ожирения. Результаты факторного анализа продемонстрировали, что и ожирение, и наличие НАЖБП оказывали значимое влияние на уровни цинка и марганца в волосах обследованных женщин. Выявлено значимое влияние взаимодействия между наличием ожирения и НАЖБП на содержание кобальта и меди в волосах женщин.

**Заключение.** Предполагается, что дефицит цинка и марганца, а также нарушение обмена кобальта и меди при ожирении может обуславливать увеличение риска развития НАЖБП, таким образом опосредуя патогенетическую связь между данными заболеваниями.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** НАЖБП, ожирение, цинк, воспаление, марганец.

**Для цитирования:** Морозова Г.Д., Коробейникова Т.В., Тиньков А.А. Изучение взаимосвязи неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и ожирения с содержанием эссенциальных химических элементов в волосах женщин. Микроэлементы в медицине. 2025;26(2):31–40. DOI: 10.19112/2413-6174-2025-26-2-31-40.

## ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – заболевание, при котором происходит чрезмерное накопление липидов в печени в отсутствии значительного употребления алкоголя (Клинические рекомендации. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых, 2024). Это наиболее распространённое заболевание печени

в Европе, частота встречаемости которого по разным данным составляет от 17 до 46% среди взрослых (Riazi et al., 2022). В Российской Федерации, по данным клинических рекомендаций, распространённость данной патологии у пациентов амбулаторного профиля – 37,3% (Клинические рекомендации. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых, 2024). С учетом роли

\* Адрес для переписки:

Морозова Галина Дмитриевна

E-mail: morozova0826@gmail.com

инсулинорезистентности в развитии НАЖБП (Cotter et al., 2020), метаболический синдром и его компоненты повышают риск развития и усугубляют течение НАЖБП. Ожирение, наряду с сахарным диабетом 2-го типа, является одним из основных факторов риска НАЖБП (Scapaticci et al., 2021). Однако НАЖБП встречается и у лиц с нормальной массой тела, имеющих инсулинорезистентность и нарушение обмена липидов (Cotter et al., 2020). Известно, что НАЖБП является печёночным проявлением ожирения и метаболического синдрома (Godoy-Matos et al., 2020).

Согласно современным представлениям, липотоксичность считается основным звеном в патогенезе НАЖБП. Жировая ткань является источником свободных жирных кислот, а также адипокинов и провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе НАЖБП. Повышенное поступление свободных жирных кислот в печень приводит к нарушению бета-окисления жирных кислот, митохондриальной дисфункции, активации воспаления, повреждению гепатоцитов, и, как следствие, влечёт за собой гибель клеток и стимуляцию фиброгенеза (Nassir, 2022). В то же время предполагается вовлечение ряда других механизмов, опосредующих влияние внешних факторов на развитие и прогрессирование НАЖБП.

Микроэлементы участвуют в многочисленных биохимических процессах в организме, выполняя структурную, каталитическую и сигнальную функции (Fraga, 2005). Результаты ряда проведенных работ свидетельствуют о том, что НАЖБП сопровождается нарушением обмена химических элементов, в первую очередь эссенциальных микроэлементов (Chen et al., 2016; Pickett-Blakely et al., 2018; Himoto et al., 2020). Эссенциальные элементы, такие как цинк, медь, селен, йод, железо, кобальт, молибден, хром, марганец, участвуют в антиоксидантной защите, регуляции воспалительной реакции, процессах детоксикации, регуляции обмена углеводов и липидов (Himoto et al., 2020; Pias et al., 2023; Cheng et al., 2023), что играет важную роль в патогенезе НАЖБП (Cotter et al., 2020). Взаимосвязь между развитием НАЖБП и нарушением обмена микроэлементов также продемонстрирована в эпидемиологических исследованиях. В частности, результаты проведенного метаанализа показали, что уровень сывороточного железа связан с риском развития НАЖБП, а влияние НАЖБП на уровень железа сыворотки, напротив,

минимально. Вместе с тем авторы указывают на наличие противоречий в анализируемых исследованиях. Так, часть работ свидетельствует о взаимосвязи дефицита железа с развитием НАЖБП, в других исследованиях, напротив, связи между уровнем железа и НАЖБП обнаружено не было (Liu et al., 2022). Несмотря на отсутствие систематических данных о взаимосвязи обеспеченности организма селеном и наличии НАЖБП, ранее проведенные исследования свидетельствуют как о прямой, так и об обратной связи между наличием НАЖБП и циркулирующим уровнем селенопротеина Р, являющимся транспортером селена и одним из маркеров его обмена (Yu et al., 2022). Также показано, что концентрация меди в печени значительно снижена у пациентов с патологией печени, тогда как медь сыворотки не была статистически значимо связана с НАЖБП (Chen et al., 2023). В то же время результаты другого масштабного исследования выявили прямую взаимосвязь между сывороточной концентрацией меди и риском развития НАЖБП (Chen et al., 2021). Показано, что уровень цинка в сыворотке у пациентов с НАЖБП ниже, чем у здоровых людей (Akdas, Yazihan, 2020).

Таким образом, имеющиеся на настоящий момент данные о взаимосвязи между уровнем эссенциальных элементов в различных субстратах и наличием НАЖБП достаточно противоречивы. Кроме того, на результаты исследований влияют сторонние обстоятельства, в том числе наличие ожирения, являющегося фактором риска НАЖБП (Cotter et al., 2020). Отмечается, что ожирение также сопровождается нарушением обмена ряда химических элементов (Amin et al., 2020; Ngu et al., 2022).

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я** – изучение сочетанного влияния НАЖБП и ожирения на содержание эссенциальных химических элементов в волосах женщин.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследование проведено на базе клиники АНО «Центр биотической медицины» (Москва). В ходе работы было обследовано 304 женщины с диагнозом НАЖБП, а также 314 женщин без патологии печени (контроль) в возрасте от 18 до 60 лет. От всех обследуемых получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись наличие беременности, острых заболеваний, имплантов. В ходе исследования ре-



гистрировали возраст женщин, наличие НАЖБП, а также рост и массу тела для последующего расчета величины индекса массы тела (ИМТ) по стандартной формуле. Помимо этого, данные группы обследуемых были разделены на подгруппы в зависимости от наличия ожирения на основании величины ИМТ, превышающей 30 кг/м<sup>2</sup>. Таким образом, в подгруппу женщин без патологии печени и без ожирения вошли 154 женщины; в подгруппу без патологии печени, но с ожирением – 160 женщин; в подгруппу с НАЖБП без ожирения – 148 женщины; в подгруппу с НАЖБП и ожирением – 156 женщин.

Сбор образцов проксимальных прядей волос в количестве от 0,05 до 0,1 г выполняли с помощью ножниц из нержавеющей стали с затылочной области головы. Полученные образцы промывали ацетоном и подвергали микроволновому разложению в системе Berghof SpeedWave-4 (Berghof Products + Instruments GmbH, Германия) в присутствии азотной кислоты особой степени чистоты. Концентрации эссенциальных микроэлементов определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на спектрометре NexION 300D (PerkinElmer Inc., США). Калибровку проводили с использованием стандартных наборов реагентов Universal Data Acquisition Standards (PerkinElmer Inc., США). Внутреннюю стандартизацию осуществляли с помощью стандартных растворов иттрия (Y) и родия (Rh) (PerkinElmer Inc., США). Для проведения внутрилабораторного контроля качества измерений применяли стандартные референтные образцы волос (GBW09101, Shanghai Institute of Nuclear Research, Shanghai, Китай). Полученные концентрации химических элементов в волосах выражали в микрограммах на грамм сухой массы.

Статистический анализ полученных данных выполняли при помощи программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США). В связи с отсутствием нормального распределения данных о содержании химических элементов в волосах, для описательной статистики рассчитывали медиану и соответствующие значения 25–75 перцентильного интервала. Сравнительный анализ групп и изучение статистического взаимодействия факторов наличия НАЖБП и ожирения выполняли с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (two-way ANOVA) и применением поправки Бонферрони. Результаты анализа считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования показали, что наличие НАЖБП и ожирения у обследуемых женщин ассоциировано с изменениями содержания эссенциальных элементов в волосах (табл. 1). Наиболее значимые различия наблюдались в случае цинка. В частности, уровень цинка в волосах женщин с НАЖБП и ожирением оказался статистически значимо ниже, чем в группе контроля без ожирения; в группе обследуемых с ожирением и в группе с НАЖБП без ожирения на 12% ( $p < 0,001$ ), 8% ( $p = 0,031$ ), 11% ( $p = 0,008$ ) соответственно. Уровень кобальта в волосах женщин с патологией печени вне зависимости от наличия ожирения был статистически значимо ниже, чем у здоровых женщин без ожирения. В частности, в группе обследуемых с НАЖБП и ожирением снижение относительно контроля составило 21% ( $p = 0,029$ ), а в группе с НАЖБП без ожирения – 29% ( $p = 0,004$ ). В свою очередь, уровень меди в группе женщин с патологией печени без ожирения был статистически значимо ниже такового у здоровых женщин без ожирения на 14% ( $p = 0,001$ ). Наиболее выраженное и статистически значимое снижение уровня марганца в сравнении с контрольной группой без ожирения отмечалось в группе женщин с НАЖБП на фоне ожирения и составило 30% ( $p < 0,001$ ). Кроме того, было выявлено снижение содержания марганца у женщин с ожирением, а также у женщин с НАЖБП без ожирения относительно контрольной группы на 19% ( $p = 0,021$ ) и 18% ( $p = 0,005$ ) соответственно. В то же время у пациенток с НАЖБП на фоне ожирения содержание молибдена в волосах превышало таковой у женщин без ожирения на 12,5% ( $p = 0,041$ ). Вместе с тем статистически значимых различий между уровнями железа, йода и селена в волосах обследуемых групп обнаружено не было.

Результаты факторного анализа продемонстрировали, что и ожирение, и наличие НАЖБП оказывали значимое влияние на уровни цинка и марганца в волосах обследованных женщин (табл. 2). В то же время содержание йода определялось лишь наличием НАЖБП, а уровень молибдена – наличием ожирения. В свою очередь, статистическое взаимодействие между факторами (ожирение и НАЖБП) оказывало статистически значимое воздействие на содержание кобальта и меди в волосах женщин.

Таблица 1. Содержание эссенциальных химических элементов (мкг/г) в волосах женщин в зависимости от наличия ожирения и НАЖБП

| Элемент | Группа без патологии печени |                                     | Группа с диагнозом НАЖБП               |                                         |
|---------|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|
|         | Без ожирения                | С ожирением                         | Без ожирения                           | С ожирением                             |
| Co      | 0,014<br>(0,008–0,034)      | 0,012<br>(0,007–0,027)              | 0,010 <sup>1</sup><br>(0,006–0,022)    | 0,011 <sup>1</sup><br>(0,007–0,024)     |
| Cu      | 15,034<br>(11,408–23,846)   | 13,571<br>(11,408–19,339)           | 12,857 <sup>1</sup><br>(10,146–16,799) | 13,095<br>(10,943–18,338)               |
| Fe      | 13,613<br>(9,113–21,065)    | 12,839<br>(8,960–18,895)            | 13,543<br>(9,138–18,620)               | 13,469<br>(8,966–20,784)                |
| I       | 0,416<br>(0,194–1,062)      | 0,370<br>(0,191–0,906)              | 0,306<br>(0,150–0,645)                 | 0,318<br>(0,150–0,698)                  |
| Mn      | 0,626<br>(0,347–1,479)      | 0,507 <sup>1</sup><br>(0,281–0,857) | 0,516 <sup>1</sup><br>(0,222–1,035)    | 0,441 <sup>1</sup><br>(0,259–0,768)     |
| Mo      | 0,022<br>(0,016–0,025)      | 0,022<br>(0,017–0,027)              | 0,021<br>(0,013–0,026)                 | 0,024 <sup>3</sup><br>(0,017–0,030)     |
| Se      | 0,379<br>(0,284–0,521)      | 0,348<br>(0,255–0,462)              | 0,373<br>(0,273–0,466)                 | 0,376<br>(0,269–0,476)                  |
| Zn      | 199,6<br>(174,5–232,5)      | 190,4535<br>(156,4–223,8)           | 197<br>(168,6–234,1)                   | 174,9 <sup>1,2,3</sup><br>(144,5–214,4) |

Примечание: данные представлены в виде медианы и соответствующих значений 25–75 перцентильного интервала; <sup>1,2,3</sup> – достоверность отличий от групп 1 (без патологии печени и без ожирения), 2 (без патологии печени и с ожирением), 3 (НАЖБП без ожирения) при  $p < 0,05$  в соответствии с результатами двухфакторного дисперсионного анализа с поправкой Бонферрони.

Таблица 2. Факторный анализ влияния НАЖБП, ожирения, а также их статистического взаимодействия на уровни эссенциальных элементов в волосах женщин

| Элемент | Ожирение | НАЖБП  | Ожирение * НАЖБП |
|---------|----------|--------|------------------|
| Co      | 0,270    | 0,004* | 0,045*           |
| Cu      | 0,873    | 0,004* | 0,014*           |
| Fe      | 0,384    | 0,848  | 0,340            |
| I       | 0,522    | 0,047* | 0,438            |
| Mn      | 0,006*   | 0,001* | 0,184            |
| Mo      | 0,012*   | 0,397  | 0,256            |
| Se      | 0,190    | 0,953  | 0,195            |
| Zn      | 0,002*   | 0,014* | 0,153            |

Примечание: данные представлены в виде значений  $p$  факторного влияния согласно результатам двухфакторного дисперсионного анализа; \* – достоверность влияния при  $p < 0,05$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали статистически значимые различия между концентрациями цинка, кобальта, меди, марганца, молибдена в группе контроля и группе с НАЖБП. Значимых различий между уровнями железа, йода и селена обнаружено не было. Кроме того, результаты факторного анализа выявили значимое влияние взаимодействия между наличием ожирения и НАЖБП на содержание кобальта и меди в волосах женщин. Результаты работы частично согласуются с результатами ранее

проведенных исследований. В частности, продемонстрировано, что у пациентов с НАЖБП уровень цинка в сыворотке крови ниже, чем у здоровых (Akdas and Yazihan, 2020). Другие исследователи сообщают о статистически значимом снижении уровней цинка и селена в сыворотке крови у пациентов с НАЖБП по сравнению с группой контроля (Abdallah et al., 2022). Важно отметить, что результаты другой работы продемонстрировали J-образную связь между степенью дефицита цинка в сыворотке и тяжестью НАЖБП (Chen et al., 2022). Кроме того, приём

цинка снижает степень стеатоза и улучшает метаболизм глюкозы у пациентов с НАЖБП (Volatini et al., 2023). Установлено, что концентрация цинка в крови у лиц с ожирением обратно коррелирует с ИМТ и окружностью талии, а также с уровнем глюкозы крови натощак, лептином, инсулином (Chen and Lin, 2000; Marreiro et al., 2004; Habib et al., 2015; Rios-Lugo et al., 2020). Полученные нами ранее данные свидетельствуют о том, что уровень цинка в волосах у лиц с ожирением был ниже на 11% чем у контрольной группы, причем концентрация цинка в сыворотке крови обратно связана с ИМТ (Tinkov et al., 2021). Более того, снижение массы тела у пациентов с ожирением сопровождается нормализацией концентрации цинка в плазме крови (Voruganti et al., 2010). Стоит отметить, что развитие гипопинкемии у женщин с ожирением может быть обусловлено нарушениями механизмов транспорта и распределения цинка в печени и жировой ткани (Feitosa et al., 2013). В то же время данные о трилатеральной взаимосвязи наличия НАЖБП с ожирением и уровнем цинка в организме были получены впервые.

Выявленные в настоящем исследовании и других работах взаимосвязи между снижением системного уровня цинка и развитием НАЖБП и ожирения обусловлены ролью цинка в функционировании метаболических путей, вовлеченных в развитие данных заболеваний. В частности, дефицит цинка изменяет функционирование печени и метаболизм, способствуя накоплению липидов в печени и развитию НАЖБП (Barbara and Mindikoglu, 2021). Известно, что цинк предотвращает развитие стеатоза в печени, снижая липогенез и стимулируя липолиз посредством липофагии, опосредованной аутофагией (Wei et al., 2018). Кроме того, возможный механизм заключается в том, что недостаточный уровень цинка инициирует стресс эндоплазматического ретикула (ЭПР) (Homma et al., 2013), который активирует сигнальные пути РНК-подобной протеинкиназы ЭПР, инозитол-требующего фермента 1 $\alpha$  (inositol-requiring enzyme 1 $\alpha$ , IRE1 $\alpha$ ), фактора активации транскрипции 6 (activating transcription factor 6, ATF6), что приводит к увеличению синтеза активных форм кислорода (АФК), проапоптотических белков, провоспалительных медиаторов и активации транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (Hotamisligil, 2010; Lebeaupin et al., 2018; Barbara and Mindikoglu, 2021).

В свете выявленных взаимосвязей справедливо предположить, что потенцирование снижения уровня цинка в организме может являться одним из механизмов, обуславливающих патогенетическую взаимосвязь между ожирением и развитием НАЖБП.

Обнаруженная нами взаимосвязь между снижением системного уровня меди и развитием НАЖБП согласуется с рядом ранее опубликованных работ. Так, по данным Park и соавт. (2009), содержание меди в волосах обследуемых с метаболическим синдромом было значительно ниже, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Другое исследование подтвердило, что низкая концентрация меди в волосах связана с повышенным риском НАЖБП. Возможным механизмом является то, что дефицит меди приводит к снижению активности антиоксидантной системы и к прогрессированию заболевания (Lee et al., 2018). Важно отметить влияние пола на данную взаимосвязь. Так, результаты исследования показали, что более низкая концентрация меди была статистически значимым дополнительным фактором, способствующим более высокому риску НАЖБП у мужчин с метаболическим синдромом, однако в группе женщин подобных результатов не наблюдалось (Lan et al., 2021). Схожие результаты показаны в другой работе, в которой у мужчин взаимосвязь низкой концентрации меди в сыворотке крови с наличием неалкогольного стеатогепатита была более выражена, чем у женщин (Zhang et al., 2022). В ряде работ, напротив, выявлена ассоциация между повышением меди в сыворотке и развитием НАЖБП (Chen et al., 2021; Li et al., 2024), обусловленная тем, что избыток меди индуцирует липогенез через активацию путей редокс-чувствительного транскрипционного фактора (Nrf2) и рецептора, активируемого пролифераторами перексисом гамма (PPAR $\gamma$ ), и аутофагию (Zhong et al., 2022). Более того, свободная медь, связываясь с липоилированными белками цикла Кребса, вызывает гибель клеток (апоптоз) (Tsvetkov et al., 2022).

В настоящем исследовании не выявлено статистически значимых различий между уровнями железа у пациентов с НАЖБП и в группе контроля. Однако в другой работе было показано, что высокие уровни железа в сыворотке способствуют развитию НАЖБП. Предполагаемым механизмом является то, что перегрузка железом вызывает активацию звёздчатых клеток печени и приводит к

перепроизводству активных форм кислорода. (Liu et al., 2022). Кроме того, исследование на мышах продемонстрировало, что повышенный уровень железа в печени активирует ферменты синтеза холестерина, таким образом, железо может способствовать липотоксичности и развитию жирового гепатоза. (Graham et al., 2010).

Противоположные результаты получены в исследовании, демонстрирующем обратную связь между сывороточным железом и наличием НАЖБП, что обусловлено нарушением работы дыхательной цепи митохондрий и последующим повышенным накоплением липидов в печени вследствие дефицита железа (Yang et al., 2021). Схожий результат продемонстрирован и в другой работе, согласно которой дефицит железа связан с нарушением обмена железа в печени и системным воспалением при НАЖБП (Zhang et al., 2022).

Выявленная в нашей работе взаимосвязь между снижением уровня марганца и развитием НАЖБП и ожирения согласуется с рядом ранее опубликованных работ. Так, в исследовании (Zhang et al., 2022) показана обратная связь уровня марганца в крови с наличием НАЖБП, обусловленная тем, что более низкая концентрация марганца может вызвать дисфункцию антиоксидантного фермента марганцевой супероксиддисмутазы (Mn-SOD) и потенцировать развитие НАЖБП. Кроме того, исследователи обнаружили обратную связь уровня марганца в крови с наличием НАЖБП, а также сильную обратную корреляцию между степенью стеатоза и содержанием марганца в печени ( $r = -0,743$ ,  $p < 0,001$ ) (Nasr et al., 2021). Важно отметить, что марганец является кофактором ряда ферментов, таким образом выполняя важную роль в метаболизме липидов и углеводов (Li and Yang., 2018). Экспериментально индуцированный дефицит марганца приводит к патологии углеводного и липидного обмена, а также нарушенной толерантности к глюкозе (Aschner et al., 2005). В исследовании на мышах показано, что введение в организм марганца нормализовывает толерантность к глюкозе и секрецию инсулина; повышает активность марганцевой супероксиддисмутазы, что обладает защитным действием против перекисного окисления липидов, митохондриальной дисфункции (Lee et al., 2013), а также против развития жирового гепатоза (Coudriet et al., 2017).

Согласно результатам других работ, напротив, наблюдается положительная связь концентрации марганца в крови с развитием НАЖБП

(Spaur et al., 2022; Liu et al., 2023), обусловленная тем, что повышенный уровень марганца может привести к нарушению функционирования митохондрий, увеличению АФК, ингибированию синтеза АТФ, изменению проницаемости мембран клеток и тем самым повысить риск развития НАЖБП (Li et al., 2018).

Противоречие в литературных данных можно объяснить тем, что марганец демонстрирует U-образную взаимосвязь некоторыми хроническими заболеваниями, при которой как дефицит, так и избыток марганца может усиливать окислительный стресс и активировать процессы системного воспаления, внося вклад в патогенез метаболических заболеваний.

Было продемонстрировано, что повышенные уровни молибдена и кобальта в моче статистически значимо связаны с риском развития НАЖБП, а повышенный уровень молибдена и пониженный уровень кобальта – с риском развития ожирения. Авторы связывают полученные результаты с тем, что повышенное содержание молибдена вызывает образование АФК и, как следствие, вызывает высвобождение провоспалительных цитокинов, активацию звёздчатых клеток печени (Xie et al., 2023). Важно отметить, что окислительный стресс и повышенная концентрация жирных кислот в крови у пациентов с НАЖБП снижают кобальт-связывающую способность альбумина, модифицируя его структуру. Предполагаемым механизмом является потеря аминокислотной последовательности на N-конце молекулы альбумина, где происходит связывание кобальта (Amirtharaj et al., 2008).

Несмотря на то, что мы не выявили статистически значимых различий между уровнями селена у пациентов с НАЖБП и в группе без патологии печени, ряд ранее проведённых работ демонстрируют нелинейные связи уровней селена с распространённостью НАЖБП (Wang et al., 2021) и U-образные связи уровней селена с наличием метаболического синдрома (Zhou et al., 2020). Литературные данные свидетельствуют о том, что как низкие, так и высокие уровни селена могут провоцировать развитие метаболических нарушений, связанных с нарушением синтеза инсулина, поскольку окислительно-восстановительный гомеостаз в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы в значительной степени зависит от селензависимых ферментов (глутатионпероксидаз, тиоредоксинредуктаз, пероксиредоксинов) (Wang et al., 2014; Stancill et al., 2019; Tang et al., 2020).

Несмотря на наличие указаний на роль гормонов щитовидной железы в патогенезе НАЖБП и ожирения (Sinha et al., 2018; Sinha et al., 2019; Hatziagelaki et al., 2022), статистически значимых различий между уровнями йода у пациентов с НАЖБП и в группе контроля не было выявлено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что наличие НАЖБП и ожирения ассоциировано с изменениями содержания эссенциальных элементов в волосах, особенно цинка. Помимо этого, результаты факторного анализа выявили значимое влияние взаимодействия между наличием

ожирения и НАЖБП на содержание кобальта и меди в волосах женщин. Предполагается, что дефицит цинка и марганца, а также нарушение обмена кобальта и меди при ожирении может обуславливать увеличение риска развития НАЖБП, таким образом опосредуя патогенетическую связь между данными заболеваниями. В то же время необходимы дальнейшие исследования, направленные на выявление непосредственных механизмов таких взаимосвязей, а также возможную эффективность коррекции данных нарушений обмена химических элементов в профилактике развития НАЖБП у пациентов с ожирением.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Российское общество по изучению печени. Клинические рекомендации – Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых. 2024–2026. [Электронный ресурс]. [Russian Society for Liver Research. Clinical guidelines – Non-alcoholic fatty liver disease in adults. 2024–2026. [Electronic resource]. (In Russ.)].
- Abdallah A.A.M., Abdelrahman M.M., Attia H.M.A.S., Hafez A., Anwar Rashed S., Amin Y.A., Hemdan S.B. Decreased Serum Zinc, Selenium, and Vitamin E as Possible Risk Factors of Hepatic Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutr Health*. 2022; 2601060221103032. DOI: 10.1177/02601060221103032.
- Akdas S., Yazihan N. Serum Zinc Level and Dietary Zinc Intake Status in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Hepatol Forum*. 2020; 1(2): 59–67. DOI: 10.14744/hf.2020.2020.0006.
- Amin M.N., Siddiqui S.A., Uddin M.G., Ibrahim M., Uddin S.M.N., Adnan M.T., Rahaman M.Z., Kar A., Islam M.S. Increased Oxidative Stress, Altered Trace Elements, and Macro-Minerals Are Associated with Female Obesity. *Biol Trace Elem Res*. 2020; 197(2): 384–393. DOI: 10.1007/s12011-019-02002-z.
- Amirtharaj G.J., Natarajan S.K., Mukhopadhyaya A., Zachariah U.G., Hegde S.K., Kurian G., Balasubramanian K.A., Ramachandran A. Fatty Acids Influence Binding of Cobalt to Serum Albumin in Patients with Fatty Liver. *Biochim Biophys Acta*. 2008; 1782(5): 349–54. DOI: 10.1016/j.bbdis.2008.02.006.
- Aschner J.L., Aschner M. Nutritional Aspects of Manganese Homeostasis. *Mol Aspects Med*. 2005; 26(4-5): 353–62. DOI: 10.1016/j.mam.2005.07.003
- Barbara M., Mindikoglu A.L. The Role of Zinc in the Prevention and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metabol Open*. 2021; 11: 100105. DOI: 10.1016/j.metop.2021.100105.
- Bolatimi, O.E., Head, K.Z., Luo, J., Gripshover, T.C., Lin, Q., Adiele, N.V., Watson, W.H., Wilkerson, C., Cai, L., Cave, M.C., Young, J.L. Can Zinc Supplementation Attenuate High Fat Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease? *Int J Mol Sci*. 2023; 24(2): 1763; <https://doi.org/10.3390/ijms24021763>
- Chen C., Zhou Q., Yang R., Wu Z., Yuan H., Zhang N., Zhi M., Zhang Y., Ni X., Wang Z., Gao D., Zhu X., Cai J., Yang Z., Sun L. Copper Exposure Association with Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance Among US Adults (NHANES 2011-2014). *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021; 218: 112295. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2021.112295.
- Chen M.D., Lin P.Y. Zinc-Induced Hyperleptinemia Relates to the Amelioration of Sucrose-Induced Obesity with Zinc Repletion. *Obes Res*. 2000; 8:525–9. DOI: 10.1038/oby.2000.65.
- Chen G., Ni Y., Nagata N., Xu L., Ota T. Micronutrient Antioxidants and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(9): 1379; <https://doi.org/10.3390/ijms17091379>.
- Chen, Y., Wu, C., Li, G., Wang, W., Tang, S. Comparison of Copper Concentration between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients and Normal Individuals: A Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2023; 11: 1095916; <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1095916>.
- Chen S.D., Zhang H., Rios R.S., Li Y.Y., Zhu P.W., Jin Y., Ma H.L., Tang L.J., Li G., Huang O.Y., Zheng K.I., Byrne C.D., Targher G., Zheng M.H. J-shaped Relationship between Serum Zinc Levels and the Severity of Hepatic Necro-inflammation in Patients with MAFLD. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022; 32(5): 1259–1265. DOI: 10.1016/j.numecd.2022.01.035.
- Cheng X., Wei Y., Wang R., Jia C., Zhang Z., An J., Li W., Zhang J., He M. Associations of Essential Trace Elements with Epigenetic Aging Indicators and the Potential Mediating Role of Inflammation. *Redox Biol*. 2023; 67: 102910. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102910.
- Cotter, T.G., Rinella, M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1851–1864.
- Coudriet G.M., Delmastro-Greenwood M.M., Previte D.M., Marré M.L., O'Connor E.C., Novak E.A., Vincent G., Mollen K.P., Lee S., Dong H.H., Piganelli J.D. Treatment with a Catalytic Superoxide Dismutase (SOD) Mimetic Improves Liver Steatosis, Insulin Sensitivity, and Inflammation in Obesity-Induced Type 2 Diabetes. *Antioxidants (Basel)*. 2017; 6(4): 85. DOI: 10.3390/antiox6040085.
- Feitosa M.C., Lima V.B., Moita Neto J.M., Marreiro Ddo N. Plasma Concentration of IL-6 and TNF- $\alpha$  and its Relationship with Zincemia in Obese Women. *Rev Assoc Med Bras*. 2013; 59: 429–34. DOI: 10.1016/j.ramb.2013.03.003
- Fraga C.G. Relevance, Essentiality and Toxicity of Trace Elements in Human Health. *Mol Aspects Med*. 2005; 26(4-5): 235–44. DOI: 10.1016/j.mam.2005.07.013.
- Godoy-Matos A.F., Silva Júnior W.S., Valerio C.M. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020; 12: 60. DOI: 10.1186/s13098-020-00570-y.

- Graham R.M., Chua A.C., Carter K.W., Delima R.D., Johnstone D., Herbison C.E., Firth M.J., O'Leary R., Milward E.A., Olynyk J.K., et al. Hepatic iron loading in mice increases cholesterol biosynthesis. *Hepatology* 2010; 52: 462–471.
- Habib S.A., Saad E.A., Elsharkawy A.A., Attia Z.R. Pro-inflammatory adipocytokines, oxidative stress, insulin, Zn and Cu: Interrelations with obesity in Egyptian non-diabetic obese children and adolescents. *Adv Med Sci.* 2015; 60: 179–85. DOI: 10.1016/j.advms.2015.02.002.
- Hatzigelaki E., Paschou S.A., Schön M., Psaltopoulou T., Roden M. NAFLD and thyroid function: pathophysiological and therapeutic considerations. *Trends Endocrinol Metab.* 2022; 33(11): 755–768. DOI: 10.1016/j.tem.2022.08.001.
- Himoto T., Masaki T. Current Trends of Essential Trace Elements in Patients with Chronic Liver Diseases. *Nutrients.* 2020; 12(7): 2084. DOI: 10.3390/nu12072084.
- Homma K., Fujisawa T., Tsuburaya N., Yamaguchi N., Kadowaki H., Takeda K., Nishitoh H., Matsuzawa A., Naguro I., Ichijo H. SOD1 as a Molecular Switch for Initiating the Homeostatic ER Stress Response Under Zinc Deficiency. *Mol Cell.* 2013; 52(1): 75–86. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.08.038.
- Hotamisligil G.S. Endoplasmic Reticulum Stress and the Inflammatory Basis of Metabolic Disease. *Cell.* 2010; 140(6): 900–917. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.034.
- Ilias I., Milionis C., Zabulienė L., Rizzo M. Does Iodine Influence the Metabolism of Glucose? *Medicina (Kaunas).* 2023; 59(2): 189. DOI: 10.3390/medicina59020189.
- Lan Y., Wu S., Wang Y., Chen S., Liao W., Zhang X., Pan L., Jiang X., Zhang Y., Wang L. Association between Blood Copper and Nonalcoholic Fatty Liver Disease According to Sex. *Clin Nutr.* 2021; 40(4): 2045–2052. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.09.026.
- Lee S.H., Jouihan H.A., Cooksey R.C., Jones D., Kim H.J., Winge D.R., McClain D.A. Manganese Supplementation Protects Against Diet-Induced Diabetes in Wild Type Mice by Enhancing Insulin Secretion. *Endocrinology.* 2013; 154(3): 1029–38. DOI: 10.1210/en.2012-1445.
- Li L., Yi Y., Shu X., Li J., Kang H., Chang Y. The Correlation Between Serum Copper and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in American Adults: an Analysis Based on NHANES 2011 to 2016. *Biol Trace Elem Res.* 2024. DOI: 10.1007/s12011-023-04029-9.
- Li L., Yang X. The Essential Element Manganese, Oxidative Stress, and Metabolic Diseases: Links and Interactions. *Oxid Med Cell Longev.* 2018; 2018: 7580707. DOI: 10.1155/2018/7580707.
- Liu C., Chen Y., Zhang Z., Xie J., Yu C., Xu L., Li Y. Iron Status and NAFLD among European Populations: A Bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Nutrients.* 2022; 14(24): 5237. DOI: 10.3390/nu14245237.
- Liu J., Tan L., Liu Z., Shi R. Blood and Urine Manganese Exposure in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Liver Fibrosis: An Observational Study. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2023; 30(9): 22222–22231. DOI: 10.1007/s11356-022-23630-4.
- Lebeaupin C., Vallée D., Hazari Y., Hetz C., Chevet E., Bailly-Maitre B. Endoplasmic Reticulum Stress Signalling and the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Hepatol.* 2018; 69(4): 927–947. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.008.
- Lee S.H., Kim M.J., Kim Y.S., Chun H., Won B.Y., Lee J.H., Han K., Rim K.S., Park K.C. Low Hair Copper Concentration Is Related to a High Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *J Trace Elem Med Biol.* 2018; 50: 28–33.
- Marreiro D.D.N., Fisberg M., Cozzolino S.M.F. Zinc Nutritional Status and its Relationships with Hyperinsulinemia in Obese Children and Adolescents. *Biol Trace Elem Res.* 2004; 100: 137–49. DOI: 10.1385/bter:100:2:137.
- Nassir F. NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. *Biomolecules.* 2022; 12(6): 824. DOI: 10.3390/biom12060824.
- Ngu Y.J., Skalny A.V., Tinkov A.A., Tsai C.S., Chang C.C., Chuang Y.K., Nikolenko V.N., Zotkin D.A., Chiu C.F., Chang J.S. Association Between Essential and Non-essential Metals, Body Composition, and Metabolic Syndrome in Adults. *Biol Trace Elem Res.* 2022; 200(12): 4903–4915. DOI: 10.1007/s12011-021-03077-3.
- Park S.B., Choi S.W., Nam A.Y. Hair Tissue Mineral Analysis and Metabolic Syndrome. *Biol Trace Elem Res.* 2009; 130(3): 218–228. DOI: 10.1007/s12011-009-8336-7.
- Pickett-Blakely O., Young K., Carr R.M. Micronutrients in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018; 6(4): 451–462. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.07.004.
- Riazi K., Azhari H., Charette J.H. et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022; 7: 851–861. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
- Rios-Lugo M.J., Madrigal-Arellano C., Gaytán-Hernández D., Hernández-Mendoza H., Teresita Romero-Guzmán E.T. Association of Serum Zinc Levels in Overweight and Obesity. *Biol Trace Elem Res.* 2020; 198: 51–57. DOI: 10.1007/s12011-020-02060-8.
- Scapaticci S., D'Adamo E., Mohn A., Chiarelli F., Giannini C. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Youth with Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 639548. DOI: 10.3389/fendo.2021.639548.
- Sinha R.A., Bruinstroop E., Singh B.K., Yen P.M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hypercholesterolemia: Roles of Thyroid Hormones, Metabolites, and Agonists. *Thyroid.* 2019; 29(9): 1173–1191. DOI: 10.1089/thy.2018.0664.
- Sinha R.A., Singh B.K., Yen P.M. Direct Effects of Thyroid Hormones on Hepatic Lipid Metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14(5): 259–269. DOI: 10.1038/nrendo.2018.10.
- Spaur M., Nigra A.E., Sanchez T.R., Navas-Acien A., Lazo M., Wu H.C. Association of Blood Manganese, Selenium with Steatosis, Fibrosis in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2017–18. *Environ Res.* 2022; 213: 113647. DOI: 10.1016/j.envres.2022.113647.
- Stancill J.S., Broniowska K.A., Oleson B.J., Naatz A., Corbett J.A. Pancreatic  $\beta$ -cells detoxify  $H_2O_2$  through the peroxiredoxin/thioredoxin antioxidant system. *J Biol Chem.* 2019; 294(13): 4843–4853. DOI: 10.1074/jbc.RA118.006219.
- Tang C., Li S., Zhang K., Li J., Han Y., Zhan T., Zhao Q., Guo X., Zhang J. Selenium deficiency-induced redox imbalance leads to metabolic reprogramming and inflammation in the liver. *Redox Biol.* 2020; 36: 101519. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101519.
- Tinkov A.A., Skalnaya M.G., Ajsuvakova O.P., Serebryansky E.P., Chao J.C., Aschner M., Skalny A.V. Selenium, Zinc, Chromium, and Vanadium Levels in Serum, Hair, and Urine Samples of Obese Adults Assessed by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. *Biol Trace Elem Res.* 2021; 199(2): 490–499. DOI: 10.1007/s12011-020-02177-w.
- Tsvetkov P., Coy S., Petrova B., Dreishpoon M., Verma A., Abdusamad M., et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science.* 2022; 375: 1254–1261. DOI: 10.1126/science.abf0529.
- Voruganti V.S., Cai G., Klohe D.M., Jordan K.C., Lane M.A., Freeland-Graves J.H. Short-term weight loss in overweight/obese low-income women improves plasma zinc and metabolic syndrome risk factors. *J Trace Elem Med Biol.* 2010; 24: 271–6. DOI: 10.1016/j.jtemb.2010.05.001.

- Wang X., Seo Y.A., Park S.K. Serum selenium and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011-2016. *Environ Res.* 2021; 197: 111190. DOI: 10.1016/j.envres.2021.111190.
- Wang X., Zhang W., Chen H., Liao N., Wang Z., Zhang X., Hai C. High selenium impairs hepatic insulin sensitivity through opposite regulation of ROS. *Toxicol Lett.* 2014; 224(1): 16–23. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.10.005.
- Wei C.C., Luo Z., Hogstrand C., Xu Y.H., Wu L.X., Chen G.H., Pan Y.X.; Song Y.F. Zinc reduces hepatic lipid deposition and activates lipophagy via Zn(2+)/MTF-1/PPAR $\alpha$  and Ca(2+)/CaMKK $\beta$ /AMPK pathways. *FASEB J.* 2018; fj201800463.
- Yang H.H., Chen G.C., Li D.M., Lan L., Chen L.H., Xu J.Y., Qin L.Q. Serum iron and risk of nonalcoholic fatty liver disease and advanced hepatic fibrosis in US adults. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 10387. DOI: 10.1038/s41598-021-89991-x.
- Yu R., Wang Z., Ma M., Xu P., Liu L., Tinkov A.A., Lei X. G., Zhou J. C. Associations between Circulating SELENOP Level and Disorders of Glucose and Lipid Metabolism: A Meta-Analysis. *Antioxidants (Basel, Switzerland).* 2022; 11(7): 1263; <https://doi.org/10.3390/antiox11071263>.
- Xie Z., Aimuzi R., Si M., Qu Y., Jiang Y. Associations of metal mixtures with metabolic-associated fatty liver disease and non-alcoholic fatty liver disease: NHANES 2003-2018. *Front Public Health.* 2023; 11: 1133194. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1133194.
- Zhang D., Wu S., Lan Y., Chen S., Wang Y., Sun Y., Liao W., Wang L. Blood manganese and nonalcoholic fatty liver disease: A cohort-based case-control study. *Chemosphere.* 2022; 287(Pt 4): 132316. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.132316.
- Zhang H., Zheng K.L., Zhu P.W., Chen S.D., Li G., Ma H.L., Tang L.J., Huang O.Y., Byrne C.D., Targher G., Wang X.D., Zheng M.H. Lower serum copper concentrations are associated with higher prevalence of nonalcoholic steatohepatitis: a matched case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022; 34(8): 838–843. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002392.
- Zhang X., Zuo R., Xiao S., Wang L. Association between iron metabolism and non-alcoholic fatty liver disease: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2017-2018) and a controlled animal study. *Nutr Metab (Lond).* 2022; 19(1): 81. DOI: 10.1186/s12986-022-00715-y.
- Zhong C.C., Zhao T., Hogstrand C., Chen F., Song C.C., Luo Z. Copper (Cu) induced changes of lipid metabolism through oxidative stress-mediated autophagy and Nrf2/PPAR $\gamma$  pathways. *J Nutr Biochem.* 2022. 100: 108883. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2021.108883.
- Zhou L., Luo C., Yin J., Zhu Y., Li P., Chen S., Sun T., Xie M., Shan Z., Cao B., Hu X., Rong Y., Yang W., Li X., Tan A., Liu L. Diverse Associations of Plasma Selenium Concentrations and SELENOP Gene Polymorphism with Metabolic Syndrome and Its Components. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020: 5343014. DOI: 10.1155/2020/5343014.

#### Информация об авторах:

Галина Дмитриевна Морозова – лаборант лаборатории молекулярной диетологии  
ORCID: 0000-0001-8600-902X; SPIN: 6174-5932

Татьяна Викторовна Коробейникова – к.т.н., заведующая лабораторией молекулярной диетологии; доцент кафедры медицинской элементарологии;  
ORCID: 0000-0002-1373-6354; SPIN: 7764-6486

Алексей Алексеевич Тиньков – д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории молекулярной диетологии;  
главный научный сотрудник;  
ORCID: 0000-0003-0348-6192, SPIN: 3329-3442

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### Финансирование

Исследование выполнено при поддержке Минобрнауки России, государственное задание № FENZ-2023-0004.

## STUDY OF THE RELATIONSHIP OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD) AND OBESITY WITH THE CONTENT OF ESSENTIAL CHEMICAL ELEMENTS IN THE HAIR OF WOMEN

G.D. Morozova<sup>1</sup>, T.V. Korobeinikova<sup>1,2</sup>, A.A. Tinkov<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup> Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia;  
6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation

<sup>3</sup> P.G. Demidov Yaroslavl State University;  
14 Sovetskaya str., Yaroslavl, 150003, Russian Federation

**ABSTRACT.** The aim of the study was to investigate the combined effect of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and obesity on the levels of essential chemical elements in women's hair.

**Materials and methods.** A total of 618 women were included in the study: 304 with a diagnosis of NAFLD and 314 without liver pathology. These groups were further divided into subgroups based on the presence or absence of obesity. The levels of essential elements in the hair were measured using inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS).

**Results.** The results showed that the zinc levels in the hair samples of women with NAFLD and obesity were 8–12% lower compared to the other groups. Additionally, the molybdenum levels in the hair of women with both NAFLD and obesity were 12.5% higher compared to those with NAFLD alone. The cobalt content in hair in the group with NAFLD and obesity was lower by 21%, compared to healthy women without obesity, and in the group with NAFLD but without obesity it was lower by 29%. Manganese levels in healthy women were 18–30% higher in the group without obesity than in the other groups. Copper content in the group of women with NAFLD was 14% lower compared to the group of healthy women. The factor analysis showed that obesity and NAFLD have a significant effect on zinc and manganese levels in women's hair. There is also a significant interaction between obesity and NAFLD in terms of cobalt and copper content.

**Conclusion.** It is suggested that zinc, manganese, cobalt, and copper deficiency, as well as altered metabolism, in obesity may increase the risk of NAFLD. This suggests a possible pathogenic relationship between these conditions.

**KEYWORDS:** NAFLD, obesity, zinc, inflammation, manganese.

**For citation:** Morozova G.D., Korobeinikova T.V., Tinkov A.A. Study of the relationship of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and obesity with the content of essential chemical elements in the hair of women. Trace elements in medicine. 2025;26(2):31–40. DOI: 10.19112/2413-6174-2025-26-2-31-40.

#### Information about the authors:

**G.D. Morozova** – Laboratory Assistant of the Laboratory of Molecular Dietetics  
ORCID: 0000-0001-8600-902X; SPIN: 6174-5932

**T.V. Korobeinikova** – Ph.D. (Tech.), Head of the Laboratory of Molecular Dietetics; Associate Professor of the Department of Medical Elementology  
ORCID: 0000-0002-1373-6354; SPIN: 7764-6486

**A.A. Tinkov** – Dr.Sc. (Med.), Chief Research Scientist, Laboratory of Molecular Dietetics;  
Chief Research Scientist  
ORCID: 0000-0002-1373-6354; SPIN: 7764-6486

#### Conflict of interest

The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

#### Funding

The study was supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, state assignment No. FENZ-2023-0004.

Поступила 15 мая 2025 года  
Принята к публикации 2 июня 2025 года



## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**СУТОЧНЫЕ РИТМЫ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ,  
КОРТИЗОЛА МОЧИ У ДЕТЕЙ  
С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ****С.И. Мандров, Л.А. Жданова, А.В. Шишова\*, И.В. Иванова, Р.М. Ларюшкина**ФГБУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Российская Федерация, 153012, г. Иваново, Шереметевский пр-кт, дом 8

**РЕЗЮМЕ.** Респираторные заболевания представляют собой значительную проблему для здоровья детей, так как они могут привести к серьезным осложнениям и ухудшению качества жизни. Важно понимать, как биохимические процессы в организме могут влиять на предрасположенность к таким заболеваниям.

**Цель исследования** – анализ суточных колебаний макро- и микроэлементов, а также уровня кортизола в моче у детей, страдающих рецидивирующими респираторными заболеваниями (РРЗ).

**Материалы и методы.** Обследованы 160 детей в возрасте от 5 до 7 лет, которые были разделены на две группы: в первую вошли 60 детей, редко болеющих респираторными заболеваниями, во вторую – 100 детей с частыми респираторными инфекциями. Элементный статус и функцию надпочечников у детей оценивали с помощью неинвазивного метода – исследования мочи.

**Результаты.** Согласно полученным данным, у детей, редко страдающих от острых респираторных инфекций, максимальные уровни таких элементов, как медь, цинк, марганец и кальций, наблюдаются в дневное время суток. Это может свидетельствовать об определенном ритме у здоровых детей, который поддерживается оптимальным уровнем этих элементов в организме. В тоже время у детей с РРЗ отмечено значительное повышение ( $p < 0,05$ ) среднесуточных концентраций меди и цинка в моче по сравнению с их здоровыми сверстниками. Данный факт может указывать на попытку организма компенсировать дефицит этих элементов или на наличие воспалительных процессов, требующих повышенного уровня этих микроэлементов. Кроме того, у детей с РРЗ наблюдается снижение амплитуды колебаний уровня кальция и марганца в моче ( $p < 0,05$ ). Стрессовые состояния, связанные с частыми респираторными заболеваниями, приводят к изменениям в работе гипоталамо-надпочечниковой системы, что, в свою очередь, вызывает смещение кортикальной активности на ночные и ранние утренние часы. Это проявляется как в увеличении среднесуточного уровня кортизола ( $p < 0,05$ ), так и амплитуды его колебаний ( $p < 0,05$ ) в моче.

**Выводы.** Исследование биологических ритмов макро- и микроэлементов, а также уровня кортизола может помочь более глубоко понять механизмы, лежащие в основе предрасположенности детей к частым респираторным инфекциям. Эти данные могут стать основой для разработки современных методов профилактики и лечения респираторных заболеваний у детей, включая коррекцию дефицита микроэлементов и управления стрессом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** макро- и микроэлементы, кортизол, моча, суточный ритм, дети, рецидивирующие респираторные заболевания.

**Для цитирования:** Мандров С.И., Жданова Л.А., Шишова А.В., Иванова И.В., Ларюшкина Р.М. Суточные ритмы макро- и микроэлементов, кортизола мочи у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями. Микроэлементы в медицине. 2025;26(2):41–47. DOI: 10.19112/2413-6174-2025-26-2-41-47.

**ВВЕДЕНИЕ**

Рецидивирующие респираторные заболевания (РРЗ) являются распространенным клиническим феноменом, особенно отмечаемым у детей в возрасте от 1 года до 6 лет. Несмотря на то, что инфекции в большинстве случаев протекают с

легкими клиническими проявлениями, а частота эпизодов с увеличением возраста снижается, они ухудшают качество жизни ребенка и семьи и приводят к значительным медицинским и социальным затратам. Проведенные многочисленные исследования не позволяют выявить общие зако-

\* Адрес для переписки:

Шишова Анастасия Владимировна

E-mail: shishova@inbox.ru

номерности предрасположенности детей к респираторным инфекциям (Вавилова и др., 2022; Чувинова, Ярцев, 2023; Шугаева и др., 2024).

В настоящее время большое значение имеет изучение расстройств элементного гомеостаза как причины нарушений базального метаболизма и обмена веществ (Singh et al., 2020; Пилькевич и др., 2023; Королева и др., 2023).

Жизнедеятельность организма, включая все его биологические процессы, критически зависит от правильного соотношения и концентрации электролитов в крови. Эти вещества, особенно катионы, необходимы для нормального протекания метаболизма и поддержания постоянства внутренней среды. Чтобы организм мог эффективно справляться с неблагоприятными внешними воздействиями, важно поддерживать достаточный запас ресурсов, в первую очередь, электролитный баланс (Султанова и др. 2023; Юрьева и др., 2023).

В период роста и развития детей, когда обмен веществ особенно интенсивен, необходимо обеспечивать регулярное поступление в организм как макро-, так и микроэлементов. Незрелость адаптационных механизмов не только приводит к выраженным метаболическим нарушениям, но и потенциально может формировать микроэлементные заболевания, такие как рецидивирующие респираторные инфекции (Скальный, 2018).

Уровень содержания микроэлементов соответствует ритмической перестройке регуляторной системы в течение суток, обеспечивая адаптивные и приспособительные реакции организма на неблагоприятные факторы среды (Василенко и др., 2019).

В основе всех болезненных состояний лежит десинхронизация биологических процессов, охватывающая все уровни организации живого: от клеток до организма в целом. Болезнь начинается через нарушение циркадианных ритмов, а саногенез завершается только тогда, когда восстанавливается временная организация основных физиологических систем организма (Губин, 2019).

Многочисленные исследования (Чернова, Скальный, 2021; Болотова и др., 2022; Караева А.В. и др., 2022) детально описывают макро- и микроэлементный статус детей при различных патологических состояниях. Однако данные о влиянии острых респираторных заболеваний на элементный баланс остаются фрагментарными.

Недостаток информации затрудняет разработку эффективных стратегий профилактики и лечения, направленных на восстановление нарушенного гомеостаза при рецидивирующих респираторных заболеваниях.

Активно обсуждается вопрос о вовлечении эндокринной системы в реализации стресса при различных заболеваниях, в том числе инфекционных (Ордян и др. 2020; Акарачкова и др. 2022). Одним из показателей, характеризующих адаптационный процесс, является уровень кортизола в биологических жидкостях, однако существуют единичные работы по изучению уровня кортизола у детей с острыми респираторными инфекциями (Малюгина и др. 2018).

**Ц е л ь р а б о т ы** – изучение суточной динамики макро- и микроэлементов, а также кортизола в моче у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследовании приняли участие 160 детей в возрасте от 5 до 7 лет. Пациенты были разделены на две группы: в первую вошли 60 детей, редко болеющих респираторными заболеваниями, во вторую – 100 детей с частыми респираторными инфекциями. Детей относили ко второй группе, если они переносили острые респираторные заболевания 8 и более раз в год (Chiappini et al., 2021; Мелехина и др. 2023; Курдюкова, 2024).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 11.04.2024). От законных представителей каждого из включенных в исследование участников получено информированное добровольное согласие. Протокол исследования утвержден этическим комитетом ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 11.04.2024)

Для оценки элементного статуса и функции надпочечников у детей использовали неинвазивный метод – исследование мочи. Пробы мочи собирали каждые 3 ч в течение двух дней, начиная с 7 ч утра. В моче методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии определяли четыре химических элемента (Ca, Cu, Mn, Zn) жизненно необходимых для организма (Скальный 2018). Концентрацию кортизола устанавливали радиоиммунометрическим методом.

Для анализа полученных данных использовали статистические методы, включая стандартную программу «STATISTICA 6,0» и пакеты

прикладных программ «Evrika» (приближение функции по методу наименьших квадратов – Косинор-анализ), «Microsoftworks» 2,0 (электронные таблицы) и «Statgrafics 3,0» (иллюстративная графика).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование суточных колебаний макро- и микроэлементов в моче у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями и контрольной группы выявило интересные закономерности (табл. 1). В обеих группах максимальное выделение кальция (Ca), меди (Cu), марганца (Mn) и цинка (Zn) наблюдалось в дневные часы. Такая динамика экскреции косвенно подтверждает сохранение у детей с РРЗ общей циркадианной структуры гомеостатических функций и указывает на относительно стабильное функционирование организма и его способность к поддержанию гомеостаза – динамического равновесия внутренней среды. Исследования Putker et al. (2018) также подтверждают сохранение основных суточных ритмов даже при наличии заболеваний.

Суточные ритмы характеризуются двумя основными параметрами: средним уровнем (мезором) и размахом колебаний (амплитудой). Особенно важна амплитуда, так как она отражает способность организма противостоять неблагоприятным факторам, его приспособляемость и служит важным индикатором общего состояния здоровья (Putker et al., 2018; Губин, 2019; Губин, Коломейчук, 2019).

В ходе исследования у детей с РРЗ определялось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение количества меди, выводимой с мочой в течение суток. Это, скорее всего, свидетельствует не об избытке, а о нехватке меди в организме. Дефицит меди может вызывать ряд негативных последствий: снижение энергетического уровня, усиление окислительного стресса, нарушения в работе кроветворной системы и иммунных клеток. Такие последствия, в свою очередь, повышают вероятность развития и хронизации инфекционных и воспалительных заболеваний (Гизингер, 2019; Исанкина и др., 2019; Mezzaroba et al., 2019; Chen et al., 2020; Bjorklund et al., 2020; Hasanato, 2020; Singh et al. 2020; Escobedo-Monge et al., 2023). Важно понимать, что повышенное выделение меди с мочой может быть лишь одним из признаков дефицита этого микроэlemen-

та. Для более точной диагностики необходимо проводить дополнительные исследования, такие как анализ уровня меди в сыворотке крови и оценку активности медь-зависимых ферментов.

Исследование экскреции цинка и кальция с мочой у детей, страдающих РРЗ, выявило интересные особенности, указывающие на нарушения минерального обмена и иммунной системы. У детей с РРЗ наблюдается повышенное содержание цинка в моче в течение суток, а также более выраженные ( $p < 0,05$ ) колебания его уровня по сравнению со здоровыми детьми. Это изменение связано с воспалительными процессами, происходящими в организме. Частые инфекции дыхательных путей, характерные для детей дошкольного возраста, вызывают повреждение тканей, что приводит к выделению аминокислот. Аминокислоты, в свою очередь, могут влиять на метаболизм цинка, повышая его концентрацию в крови и, как следствие, экскрецию с мочой. Дефицит этого микроэлемента приводит к снижению фагоцитарной активности макрофагов, уменьшает количество циркулирующих в крови лимфоцитов, подавляет продукцию антител и ослабляет антиоксидантную защиту организма, делая его более уязвимым к инфекциям (Ревякина и др., 2019).

В отличие от цинка, исследование показало снижение ( $p < 0,05$ ) амплитуды суточных колебаний концентрации кальция в моче у детей с РРЗ по сравнению с детьми, редко болеющими респираторными заболеваниями. Амплитуда колебаний отражает способность организма адаптироваться к изменениям во внешней среде и поддерживать гомеостаз. Сниженная амплитуда колебаний кальция может свидетельствовать о нарушении циркадианных ритмов – системы, регулирующей суточные биологические процессы. Подобные нарушения могут быть одним из ранних признаков функциональных расстройств в организме у детей с РРЗ.

У детей, редко болеющих острыми респираторными заболеваниями, усиление экскреции кортизола с мочой отмечается в утренние часы. Учитывая, что интервал между пиком концентрации глюкокортикоидов крови и мочи составляет от 2 до 6 ч, можно утверждать, что максимальный подъем кортикостероидной активности происходит перед пробуждением и совпадает с максимальной реактивностью гипоталамо-надпочечниковой системы к различным внешним воздействиям (Yu T. et al. 2020).

**Таблица 1. Суточный ритм экскреции электролитов и кортизола с мочой у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями (по данным усредненно-группового Косинор-анализа,  $M \pm m$ )**

| Элемент           | Группа обследуемых | Мезор                 | Амплитуда           | Акрофаза, ч:мин |
|-------------------|--------------------|-----------------------|---------------------|-----------------|
| Кальций, ммоль/л  | Первая             | $0,83 \pm 0,28$       | $0,29 \pm 0,03$     | 12:00           |
|                   | Вторая             | $0,72 \pm 0,012^*$    | $0,19 \pm 0,007^*$  | 15:00           |
| Медь, мкг/мл      | Первая             | $0,02 \pm 0,003$      | $0,005 \pm 0,001$   | 13:00           |
|                   | Вторая             | $0,04 \pm 0,003^*$    | $0,004 \pm 0,001$   | 12:00           |
| Марганец, мкг/мл  | Первая             | $0,03 \pm 0,006$      | $0,004 \pm 0,001$   | 11:00           |
|                   | Вторая             | $0,03 \pm 0,005$      | $0,003 \pm 0,0009$  | 11:00           |
| Цинк, мкг/мл      | Первая             | $0,04 \pm 0,007$      | $0,01 \pm 0,004$    | 12:26           |
|                   | Вторая             | $0,06 \pm 0,0008^*$   | $0,026 \pm 0,002^*$ | 12:00           |
| Кортизол, нмоль/л | Первая             | $486,04 \pm 5,89$     | $13,54 \pm 5,89$    | 12:00           |
|                   | Вторая             | $1181,61 \pm 18,73^*$ | $27,78 \pm 7,16^*$  | 07:00           |

Примечание: \* – достоверные отличия,  $p < 0,05$ .

У детей с РРЗ отмечается смещение кортико-стероидной активности на более ранние утренние и ночные часы. Вероятно, длительно сохраняющийся стресс, каким для детей являются рецидивирующие острые респираторные заболевания, приводит к сдвигам ритмической деятельности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что проявляется увеличением среднесуточного уровня ( $p < 0,05$ ) и амплитуды ( $p < 0,05$ ) колебаний экскреции кортизола с мочой. Дисбаланс гормонов коры надпочечников способен ослаблять иммунитет, провоцируя гибель воспалительных Т-клеток (апоптоз), подавлять синтез антител В-клетками и ухудшать перемещение нейтрофилов в очаг воспаления (Скрипченко и др. 2022; Патракеева, Контиевская, 2023).

## ВЫВОДЫ

Исследования продемонстрировали, что у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями циркадианная регуляция минерального гомеостаза сохраняется на достаточно высоком уровне. Это означает, что у таких детей сохраняются основные биоритмы, отвечающие за баланс минеральных веществ в организме.

## ЛИТЕРАТУРА

- Акарачкова Е.С. и др. Стресс у детей и подростков: причины и последствия, лечение и профилактика: клиническое руководство. СПб.: Скифия-принт; М.: Профмедпресс. 2022. 90 с.
- Болотова Н.В., Скальный А.А., Филина Н.Ю., Чередникова К.А. и др. Проявление микроэлементозов у детей с различным нутритивным статусом. Микроэлементы в медицине. 2022; 4: 62–69.
- Вавилова В.П., Вавилов А.М., Черкаева А.Х. Характеристика детей с рецидивирующими респираторными инфекциями в сочетании с хронической патологией носоглотки. Российский педиатрический журнал. 2022; 3: С. 66–69.
- Василенко А.М. Шарипова М.М. Дефицит микроэлементов и проблема коморбидности. Микроэлементы в медицине. 2019; 1: 4–12.
- Гизингер О.А., Силкина Т.А., Пешикова М.В. Актуальные вопросы определения микроэлементов: возможности современной лаборатории. Педиатрический вестник Южного Урала. 2019; 1: 52–57.
- Губин Д.Г., Коломейчук С.Н. Точность биологических часов, хронотип, здоровье и долголетие. Тюменский медицинский журнал. 2019; 2: 14–27.

Обнаруженные изменения в среднесуточных уровнях и амплитудах колебаний выделения макро- и микроэлементов с мочой указывают на процессы, направленные на поиск оптимального временного режима работы циркадианной системы, что обеспечивает механизмы компенсаторных и адаптационных реакций. Хронический стресс, обусловленный частыми респираторными инфекциями, приводит к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что проявляется смещением кортикостероидной активности на более ранние утренние и ночные часы, а также увеличением среднесуточного уровня ( $p < 0,05$ ) и амплитуды ( $p < 0,05$ ) колебаний экскреции кортизола с мочой.

Изучение биологических ритмов макро- и микроэлементов, а также кортизола, может помочь в более глубоком понимании причин предрасположенности детей к частым респираторным инфекциям и способствовать разработке персонализированных подходов к профилактике и лечению рецидивирующих респираторных заболеваний у детей, направленных на оптимизацию минерального обмена и восстановление нарушенных биологических ритмов.

- Губин Д.Г. Хронодиагностика и хронотерапия – основа персонализированной медицины. Тюменский медицинский журнал. 2019; 1: 20–40.
- Исанкина Л.Н., Лобанова Ю.Н., Волок В.П., Кулеш В.И., Скальный А.В. Возрастные особенности содержания эссенциальных и токсичных элементов в волосах часто болеющих детей. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019; 8: 44–52.
- Караева А.В., Малаев Х.М., Овчинникова М.А., Алиева Д.З. и др. Роль магния, калия, кальция, цинка и свинца в развитии эссенциальной артериальной гипертензии у детей. Микроэлементы в медицине. 2022; 4: 80–86.
- Королева А.А. Влияние марганца на нервную систему: новый взгляд. Микроэлементы в медицине. 2023; 2: 48–52.
- Курдюкова Т.И., Красноручная О.Н. Предикторы частоты заболеваемости острыми респираторными инфекциями у детей в возрастной группе от 1 года до 6 лет. Врач. 2024; 9: 60–63.
- Малюгина Т.Н., Малинина Н.В., Аверьянов А.П. Уровень кортизола как маркер процессов адаптации у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями. Саратовский научно-медицинский журнал. 2018; 4: 646–650.
- Мелехина Е.В., Преображенская Д.В., Музыка А.Д., Солдатова Е.Ю. и др. Рецидивирующие респираторные заболевания и активные герпесвирусные инфекции у детей: проблемы и варианты их решения. Российский медицинский журнал. 2023; 7: 704–712.
- Ордян Н.Э., Пивина С.Г., Баранова К.А., Ракицкая В.В. и др. Зависимое от пола действие пренатального стресса на активность гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы крыс: роль кортикостероидных рецепторов мозга. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2020; 6: 740–755.
- Патракеева В.П., Контеевская Е.В. Взаимосвязь вариантов иммунного реагирования с уровнем кортизола и адреналина при охлаждении. Медицина экстремальных ситуаций. 2023; 2: 58–63.
- Пилькевич Н.Б., Марковская В.А., Яворская О.В., Смирнова А.П. Патологическая связь меди с нейродегенеративными расстройствами. Микроэлементы в медицине. 2023; 3: 22–30.
- Ревакина В.А., Щеплягина Л.А., Портнова И.В., Кувшинова Е.Д., Ларькова И.А. Клиническое значение оценки содержания цинка у детей с атопическим дерматитом. Педиатрия. 2019; 3: 83–87.
- Скальный А.В. Оценка и коррекция элементного статуса населения – перспективное направление отечественного здравоохранения и экологического мониторинга. Микроэлементы в медицине. 2018; 1: 5–13.
- Скрипченко Н.В., Железникова Г.Ф., Алексеева Л.А., Макаренко Е.В., Бессонова Т.В. Гормоны и цитокины как биомаркеры тяжелых инфекций у детей. Инфекционные болезни. 2022; 1: 107–119.
- Султанова Ф.Х., Инакова Б.Б., Умарова М.А., Максурова Х.Ф. Микроэлементы и их физиологическое значение для организма детей и подростков. Международный журнал научной педиатрии. 2023; 2: 239–243.
- Чернова Л.Н., Скальный А.В. Взаимосвязь уровня химических элементов в волосах с различной патологией у детей с расстройствами аутистического спектра. Врач. 2021; 11: 61–65.
- Чувинова А.Г., Ярцев М.Н. Клинико-иммунологические особенности у детей с повторными эпизодами острого ларинготрахеита, респираторных инфекций и ЛОР-заболеваниями. Аллергология и Иммунология в Педиатрии. 2023; 2: 33–43.
- Шугаева С.Н., Пашкова Л.П., Васильева Е.И., Звонкова С.Г., Кошкина О.Г., Огарков О.Б. Рецидивирующие инфекции верхних и нижних отделов респираторного тракта у детей: оценка предикторной значимости при моноинфекции туберкулеза и коинфекции ВИЧ. Acta Biomedica Scientifica. 2024; 2: 213–219.
- 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.
- 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.
- Chiappini E., Santamaria F., Marseglia G.L. et al. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. Ital J Pediatr. 2021; 47(1):211.
- 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.
- Hasanato R.M. Trace elements in type 2 diabetes mellitus and their association with glycemic control. Afr Health Sci. 2020; 20(1): 287–293.
- Mezzaroba L., Alfieri D.F., Colado Simão A.N., Vissoci Reiche E.M. The role of zinc, copper, manganese and iron in neuro-degenerative diseases. Neurotoxicology. 2019 Sep; 74: 230–241.
- Putker M., Crosby P., Feeney K.A., et al. Mammalian Circadian Period, But Not Phase and Amplitude, Is Robust Against Redox and Metabolic Perturbations. Antioxid. Redox. Signal. 2018; 28 (7): 507–520.
- 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.
- Yu T., Zhou W., Wu S., Liu Q., et al. Evidence for disruption of diurnal salivary cortisol rhythm in childhood obesity: relationships with anthropometry, puberty and physical activity. BMC Pediatrics. 2020; 20: 381.

#### Информация об авторах:

**Сергей Иванович Мандров** – д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической педиатрии;  
SPIN: 3463-7352

**Людмила Алексеевна Жданова** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии;  
ORCID: 0000-0003-2172-4465; SPIN: 7224-7822

**Анастасия Владимировна Шишова** – д.м.н., профессор кафедры поликлинической педиатрии;  
ORCID: 0000-0003-0471-0790; SPIN: 4416-1125

**Инна Викторовна Иванова** – д.м.н., профессор кафедры поликлинической педиатрии;  
ORCID: 0000-0002-3553-4470; SPIN: 2074-6669

**Раиса Матвеевна Ларюшкина** – д.м.н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии;  
ORCID: 0000-0001-6262-9259; SPIN: 1183-3045

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## DIURNAL RHYTHMS OF MACRO- AND MICROELEMENTS, URINE CORTISOL IN CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY DISEASES

*S.I. Mandrov, L.A. Zhdanova, A.V. Shishova, I.V. Ivanova, R.M. Laryushkina*

Ivanovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation;  
Sheremetevsky prospect, 8, Ivanovo, 153012, Russian Federation

**ABSTRACT.** Respiratory diseases are a significant health problem for children, as they can lead to serious complications and deterioration in the quality of life. It is important to understand how biochemical processes in the body can affect the predisposition to such diseases.

**Aim of the study** – analysis of daily fluctuations in macro- and microelements, as well as the level of cortisol in the urine of children suffering from recurrent respiratory diseases (RRD).

**Materials and Methods.** A total of 160 children aged 5 to 7 years were examined and divided into two groups: the first group included 60 children who rarely suffered from respiratory diseases, and the second group included 100 children with frequent respiratory infections. The elemental status and adrenal function in children were assessed using a non-invasive method – urine testing.

**Results.** According to the data obtained, in children who rarely suffer from acute respiratory infections, the maximum levels of elements such as copper, zinc, manganese and calcium are observed during the daytime. This may indicate that healthy children have a certain rhythm, which is maintained by the optimal level of these elements in the body. At the same time, in children with RRD, it was noted that the average daily concentrations of copper and zinc in the urine are significantly higher ( $p < 0.05$ ) compared to their healthy peers. This may indicate that the body is trying to compensate for the deficiency of these elements or the presence of inflammatory processes that require an increased level of these microelements. In addition, children with RRD have a decrease in the amplitude of fluctuations in the level of calcium and manganese in the urine ( $p < 0.05$ ). Stressful conditions associated with frequent respiratory diseases lead to changes in the functioning of the pituitary-adrenal system, which in turn causes a shift in cortisol activity to night and early morning hours. This is manifested both in an increase in the average daily level of cortisol ( $p < 0.05$ ) and in the amplitude of its fluctuations ( $p < 0.05$ ) in the urine.

**Conclusion.** Thus, the study of biological rhythms of macro- and microelements, as well as cortisol levels, can help to better understand the mechanisms underlying the predisposition of children to frequent respiratory infections. These data can form the basis for the development of modern methods for the prevention and treatment of respiratory diseases in children, including the correction of microelement deficiency and stress management.

**KEYWORDS:** macro- and microelements, cortisol, urine, circadian rhythm, children, recurrent respiratory diseases.

**For citation:** Mandrov S.I., Zhdanova L.A., Shishova A.V., Ivanova I.V., Laryushkina R.M. Diurnal rhythms of macro- and microelements, urine cortisol in children with recurrent respiratory diseases. *Trace elements in medicine*. 2025;26(2):41–47. DOI: 10.19112/2413-6174-2025-26-2-41-47.

### REFERENCES

- Akarachkova E.S. et al. Stress in children and adolescents: causes and consequences, treatment and prevention: clinical guidelines. SPb.: Skifiya-print; M.: Profmedpress. 2022; 90 (in Russ.).
- Bolotova N.V., Skalny A.A., Filina N.Yu., Cherednikova K.A. et al. Manifestation of microelementoses in children with different nutritional status. *Microelements in Medicine*. 2022; 4: 62–69 (in Russ.).
- Vavilova V.P., Vavilov A.M., Cherkaeva A.Kh. Characteristics of children with recurrent respiratory infections combined with chronic nasopharyngeal pathology. *Russian Pediatric Journal*. 2022; 3: 66–69. (in Russ.).
- Vasilenko A.M., Sharipova M.M. Microelement deficiency and the problem of comorbidity. *Microelements in medicine*. 2019; 1: 4–12 (in Russ.).
- Gizinger O.A., Silkina T.A., Peshikova M.V. Actual questions of the determination of trace elements: the possibilities of a modern laboratory. *Pediatric Bulletin of the South Urals*. 2019; 1: 52–57 (in Russ.).
- Gubin D.G., Kolomeichuk S.N. Biological clock accuracy, chronotype, health and longevity. *Tyumen Medical Journal*. 2019; 2: 14–27 (in Russ.).
- Gubin D.G. Chronodiagnosics and chronotherapy are the basis of personalized medicine. *Tyumen Medical Journal*. 2019; 1: 20–40 (in Russ.).
- Isankina L.N., Lobanova Yu.N., Volok V.P., Kulesh V.I., Skalny A.V. Age characteristics of the content of essential and toxic elements in the hair of frequently ill children. Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019; 8: 44–52 (in Russ.).
- Karaeva A.V., Malaev H.M., Ovchinnikova M.A., Alieva D.Z. et al. The role of magnesium, potassium, calcium, zinc and lead in the development of essential arterial hypertension in children. *Microelements in medicine*. 2022; 4: 80–86 (in Russ.).
- Koroleva A.A. The effect of manganese on the nervous system: a new look. *Microelements in medicine*. 2023; 2: 48–52 (in Russ.).
- Kurdyukova T.I., Krasnorutskaya O.N. Predictors of frequent incidence of acute respiratory infections in children aged 1 to 6 years. *Doctor*. 2024; 9: 60–63 (in Russ.).
- Malyugina T.N., Malinina N.V., Averyanov A.P. Cortisol level as a marker of adaptation processes in children with acute respiratory viral infections. *Saratov Scientific Medical Journal* 2018; 4: 646–650 (in Russ.).

- Melekhina E.V., Preobrazhenskaya D.V., Muzyka A.D., Soldatova E.Yu. et al. Recurrent respiratory diseases and active herpesvirus infections in children: problems and solutions. *Russian Medical Journal*. 2023; 7: 704–712 (in Russ.).
- Ordyan N.E., Pivina S.G., Baranova K.A., Rakitskaya V.V. et al. Gender-dependent effect of prenatal stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in rats: the role of brain corticosteroid receptors. *Sechenov Russian Physiological Journal*. 2020; 6: 740–755 (in Russ.).
- Patrakeeve V.P., Kontievskaya E.V. Relationship between immune response variants and cortisol and adrenaline levels during cooling. *Medicine of extreme situations*. 2023; 2: 58–63 (in Russ.).
- Pilkevich N.B., Markovskaya V.A., Yavorskaya O.V., Smirnova A.P. Pathophysiological relationship of copper with neurodegenerative disorders]. *Microelements in medicine*. 2023; 3: 22–30 (in Russ.).
- Revyakina V.A., Scheplyagina L.A., Portnova I.V., Kuvshinova E.D., Larkova I.A. The clinical significance of evaluating zinc content in children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 2019; 3: 83–87 (in Russ.).
- Skalny A.V. Assessment and correction of the elemental status of the population is a promising area of national health care and environmental monitoring. *Trace elements in medicine*. 2018; 1: 5–13 (in Russ.).
- Skipchenko N.V., Zheleznikova G.F., Alekseeva L.A., Makarenkova E.V., Bessonova T.V. Hormones and cytokines as biomarkers of severe infections in children. *Infectious diseases*. 2022; 1: 107–119 (in Russ.).
- Sultanova F.Kh., Inakova B.B., Umarova M.A., Maksurova H.F. Microelements and their physiological significance for the body of children and adolescents. *International Journal of Scientific Pediatrics*. 2023; 2: 239–243 (in Russ.).
- Chernova L.N., Skalny A.V. Relationship between the level of chemical elements in hair and various pathologies in children with autism spectrum disorders. *Doctor*. 2021; 11: 61–65 (in Russ.).
- Chuvirova A.G., Yartsev M.N. Clinical and immunological features in children with repeated episodes of acute laryngotracheitis, respiratory infections and ENT diseases. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 2: 33–43 (in Russ.).
- Shugaeva S.N., Pashkova L.P., Vasilyeva E.I., Zvonkova S.G., Koshkina O.G., Ogarkov O.B. Recurrent upper and lower respiratory tract infections in children: Assessment of predictive value in tuberculosis and HIV coinfection. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(2): 213–219 (in Russ.).
- 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.
- 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.
- Chiappini E., Santamaria F., Marseglia G.L. et al. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr*. 2021; 47(1): 211.
- 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.
- Hasanato R.M. Trace elements in type 2 diabetes mellitus and their association with glycemic control. *Afr Health Sci*. 2020; 20(1): 287–293.
- Mezzaroba L., Alfieri D.F., Colado Simão A.N., Vissoei Reiche E.M. The role of zinc, copper, manganese and iron in neuro-degenerative diseases. *Neurotoxicology*. 2019 Sep; 74: 230–241.
- Putker M., Crosby P., Feeney K.A., et al. Mammalian Circadian Period, But Not Phase and Amplitude, Is Robust Against Redox and Metabolic Perturbations. *Antioxid. Redox. Signal*. 2018; 28 (7): 507–520.
- 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.
- Yu T., Zhou W., Wu S., Liu Q., et al. Evidence for disruption of diurnal salivary cortisol rhythm in childhood obesity: relationships with anthropometry, puberty and physical activity. *BMC Pediatrics*. 2020; 20: 381.

#### Information about the authors:

**S.I. Mandrov** – Dr.Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Outpatient Pediatrics;  
SPIN: 3463-7352

**L.A. Zhdanova** – Dr.Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Outpatient Pediatrics;  
ORCID: 0000-0003-2172-4465; SPIN: 7224-7822

**A.V. Shishova** – Dr.Sc. (Med.), Professor of the Department of Outpatient Pediatrics;  
ORCID: 0000-0003-0471-0790; SPIN: 4416-1125

**I.V. Ivanova** – Dr.Sc. (Med.), Professor of the Department of Outpatient Pediatrics;  
ORCID: 0000-0002-3553-4470; SPIN: 2074-6669

**R.M. Laryushkina** – Dr.Sc. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology;  
ORCID: 0000-0001-6262-9259; SPIN: 1183-3045

#### Conflict of interest

The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Поступила 5 апреля 2025 года  
Принята к публикации 21 мая 2025 года

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**НАРУШЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА  
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА  
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)****М.К. Молчанов<sup>1,2\*</sup>, С.В. Нотова<sup>1</sup>**<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет»;  
Российская Федерация, 460018, г. Оренбург, просп. Победы, д. 13<sup>2</sup> ООО «МаксиДент»;  
Российская Федерация, 460040, г. Оренбург, ул. Геннадия Донковцева, 5

**РЕЗЮМЕ.** Распространенность сахарного диабета 2-го типа составляет до 95% всех случаев заболевания сахарным диабетом. В связи с этим особый интерес для исследователей представляют экспериментальные модели, которые позволяют понять не только причины развития и прогрессирования данной патологии, но также изучить потенциальные способы профилактики и лечения.

**Цель исследования** – изучить содержание химических элементов в сыворотке крови и печени лабораторных крыс при экспериментальном моделировании сахарного диабета 2-го типа.

**Материалы и методы.** В исследовании использовали крыс-самцов линии SHR ( $n=40$ ). В течение двух недель контрольная группа животных получала общий рацион, опытная группа – высокожировую диету. На 15-е сутки животным опытной группы вводили внутривенно 35 мг/кг стрептозотоцина в цитратном буфере с целью моделирования сахарного диабета 2-го типа, животным контрольной группы – 1 мл/кг изотонического раствора NaCl. Далее в течение пяти недель контрольная группа животных снова получала общий рацион, а опытная группа – высокожировую диету. В конце эксперимента у лабораторных животных отбирали биоматериалы для оценки показателей минерального обмена.

**Результаты.** У животных опытной группы уровень глюкозы был более 16,7 ммоль/л, что говорит о развитии диабетического состояния. У крыс с сахарным диабетом 2-го типа в сыворотке крови установлены более высокие значения меди и марганца на фоне более низких уровней хрома, железа, цинка, кальция, магния и натрия. В печени отмечались статистически значимо более высокие значения кальция, меди, железа, марганца, селена и цинка. Анализ химических форм железа в сыворотке крови показал, что имеются три железосодержащие фракции: ферритин, трансферрин и низкомолекулярные формы железа. В группе животных с сахарным диабетом 2-го типа относительно контроля наблюдалось увеличение ферритиновой фракции и низкомолекулярных форм железа на фоне снижения трансферриновой фракции.

**Выводы.** Метаболические нарушения при сахарном диабете 2-го типа связаны не только с валовым содержанием химических элементов в сыворотке крови, но и с перераспределением пула химических элементов, как между различными лигандами в сыворотке крови, так и между различными органами в организме.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** микроэлементы, железо, углеводный обмен, крысы, сахарный диабет 2-го типа, стрептозотозин.

**Для цитирования:** Молчанов М.К., Нотова С.В. Нарушения минерального обмена при сахарном диабете 2-го типа (экспериментальное исследование). Микроэлементы в медицине. 2025;26(2):48–54. DOI: 10.19112/2413-6174-2025-26-2-48-54.

**ВВЕДЕНИЕ**

Сахарный диабет 2-го типа составляет до 95% всех случаев заболевания сахарным диабетом. С каждым годом данная проблема приобретает всё большую распространённость, несмотря на то, что этому вопросу уделяется пристальное внимание (Artasensi et al., 2020). В соответствии с докладом Всемирной организации здравоохране-

ния известно, что с 1980 года число взрослых людей, страдающих диабетом, увеличилось почти в четыре раза и составило 422 млн. Предполагается, что к 2045 году количество людей с диабетом возрастёт до 693 млн (Cho et al., 2018). Повышенный уровень глюкозы в крови изменяет важнейшие гомеостатические механизмы, приводя к аномально повышенному уровню внеклеточных

---

\* Адрес для переписки:

**Молчанов Максим Константинович**

E-mail: mk\_molchanov@rambler.ru

---

© Микроэлементы в медицине/Trace elements in medicine, 2025

DOI: 10.19112/2413-6174-2025-26-2-48-54



метаболитов, что имеет решающее значение для правильного клеточного функционирования (Casalena et al., 2020). Известно, что гипергликемия и связанные с ней метаболические нарушения могут приводить к нарушению минерального обмена в организме. Так, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа наблюдался дисбаланс магния, меди, цинка и селена (Skalnaya et al., 2017; Sanjeevi et al., 2018; Hasanato, 2020). Современные исследования указывают на значительную роль ферроптоза в развитии и прогрессировании диабета, а также его осложнений (Miao et al., 2023). Однако для адекватного изучения этого вопроса необходимы дополнительные исследования, способные улучшить понимание роли микроэлементов в патогенезе сахарного диабета 2-го типа, так как доступные в литературе результаты всё еще противоречивы. Данные противоречия могут быть связаны с такими аспектами, как стадия сахарного диабета 2-го типа, стаж заболевания, приём гипогликемических препаратов, диабетические осложнения (ангиопатии, ретинопатии, нефропатии и т.д.). Всё это может оказать существенное влияние на минеральный обмен исследуемых пациентов (Hasanato, 2020; Feng et al., 2021; Temurer Afşar et al., 2023).

В связи с этим особый интерес для исследователей представляют экспериментальные модели, которые позволяют понять не только причины развития и прогрессирования данной патологии, но также изучить потенциальные способы профилактики и лечения. С одной стороны, сахарный диабет 2-го типа является многофакторным заболеванием, поэтому трудно найти универсальные экспериментальные модели для его изучения (Ruze et al., 2023). С другой стороны, использование лабораторных животных позволяет исследовать влияние отдельных факторов (генетическая предрасположенность, неправильное питание, сниженная физическая активность, ожирение, стресс) на развитие патологии в контролируемых условиях (Martín-Carro et al., 2023).

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я** – изучение содержания химических элементов в сыворотке крови и печени лабораторных крыс при экспериментальном моделировании сахарного диабета 2-го типа.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Экспериментальные исследования выполняли на базе ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет». В исследовании использовали спонтанно-гипертензивных крыс

самцов линии SHR ( $n=40$ ) массой 180–200 г в возрасте 10–12 недель. Эксперименты на животных осуществляли в соответствии с протоколами Женевской конвенции и по разрешению локального этического комитета (протокол № 1 от 14.03.2023 г.). Животные получали соответствующий эксперименту рацион и воду без ограничений. В течение двух недель контрольная группа животных ( $n=20$ ) получала общий рацион (270 ккал/100 г корма, 20% белка, 10% жира, 70% углеводов); опытная группа ( $n=20$ ) получала высокожировую диету, основанную на добавлении свиного жира и кокосового масла к общему рациону (351 ккал/100 г корма, 18% белка, 21% жира, 61% углеводов). Соотношение рассчитывалось, исходя из известной калорийности используемых ингредиентов, и достигалось путем их гомогенного распределения в корме. На 15-е сутки животным опытной группы вводили внутривенно 35 мг/кг стрептозотоцина в цитратном буфере (pH 4,5) после 12-часового голодания с целью моделирования сахарного диабета 2-го типа, животным контрольной группы – 1 мл/кг изотонического раствора NaCl (0,9%). Далее в течение пяти недель контрольная группа животных снова получала общий рацион, а опытная группа – высокожировую диету.

В конце эксперимента у лабораторных животных отбирали образцы крови и печени. Биохимические параметры оценивали с использованием коммерческих реагентов на анализаторе CS-T240 (Китай). Уровень инсулина в крови определяли с помощью иммуноферментного анализа на спектрофотометре INNO (LТек, Южная Корея) с использованием коммерческого набора ELISA Kit for Insulin (CEA448Ra). На основании полученных данных рассчитывали индекс HOMA-IR. Анализ общего содержания химических элементов в образцах сыворотки крови и печени проводили в аккредитованной лаборатории АНО «Центр биотической медицины» (Москва) с помощью метода масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Анализ химических форм железа в сыворотке лабораторных животных выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрией с индуктивно связанной плазмой. Полученные данные обрабатывали при помощи методов вариационной статистики с применением статистического пакета STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Гипотеза о принадлежности данных нормальному распределению была

отклонена во всех случаях с вероятностью 95%, что обосновало применение непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывали достигнутый уровень значимости ( $p$ ), при этом критическим уровнем значимости принимали  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Модель сахарного диабета 2-го типа была создана на крысах линии SHR с помощью диеты с высоким содержанием жиров в сочетании с внутрибрюшинным введением стрептозотоцина. Выбор объекта исследования был связан с тем, что крысы линии SHR (Spontaneously Hypertensive Rat) достаточно часто используют в качестве модели для изучения метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа. Крысы данной линии имеют склонность к раннему набору веса и постпрандиальной гипергликемии (Wang et al., 2014; Elmarakby, Sullivan, 2021). Помимо генетических моделей, для воспроизведения симптомов нарушения углеводного и липидного обменов используют цитотоксические диабетогенные вещества. Наиболее воспроизводимыми являются модели, вызванные стрептозотоцином (Raden-kovic et al., 2016). Существует несколько базовых протоколов с использованием стрептозотоцина для моделирования различных диабетических состояний.

Моделирование сахарного диабета 2-го типа в данном исследовании основано на введении умеренных доз стрептозотоцина (35 мг/кг) крысам, у которых развилась резистентность к инсу-

лину из-за предшествующего употребления пищи с высоким содержанием жиров (Furman, 2021). Затем, чтобы создать долгосрочную модель сахарного диабета 2-го типа, крыс продолжали кормить высокожировой диетой в течение ещё пяти недель.

На протяжении всего эксперимента как в опытной, так и в контрольной группах отмечалась практически полная поедаемость корма (25–30 г корма). Однако в опытной группе животных фиксировалось статистически значимое увеличение потребление воды в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), что в среднем составляло 75 мл.

В конце эксперимента у животных опытной группы уровень глюкозы оказался более 16,7 ммоль/л, что говорит о развитии диабетического состояния (Yu et al., 2019). Для повышения надёжности результатов у крыс определяли уровень инсулина и рассчитывали индекс НОМА-IR. Установлены более высокие значения данного индекса в опытной группе крыс на 254% относительно контрольных значений. На фоне избыточного веса и выраженной гипергликемии у животных опытной группы отмечалось развитие гипертриглицеридемии, что также является сопутствующим осложнением сахарного диабета 2-го типа (табл. 1). Таким образом, совокупность полученных данных дала основание к подтверждению того, что у лабораторных крыс опытной группы на фоне употребления высокожировой диеты и внутрибрюшинной инъекции стрептозотоцина развивается сахарный диабет 2-го типа.

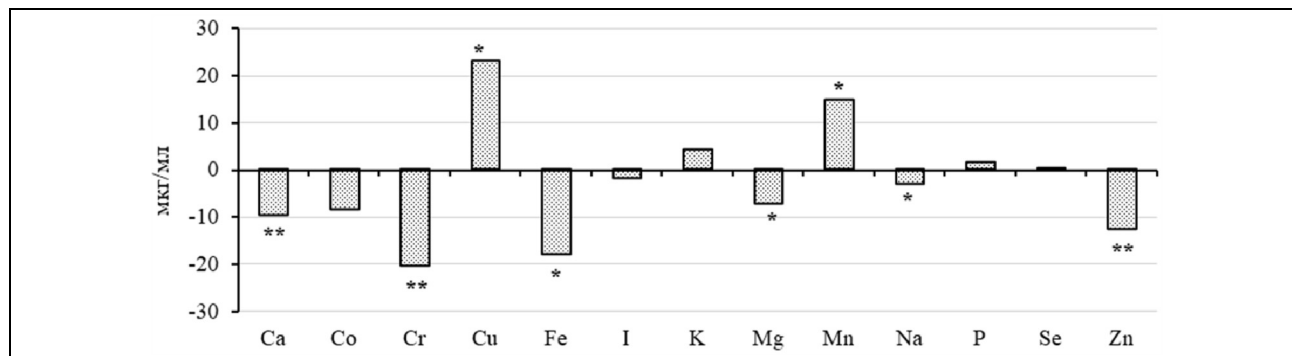
Таблица 1. **Морфометрические и биохимические показатели лабораторных животных при моделировании сахарного диабета 2-го типа**

| Показатель            | Контрольная группа  | Опытная группа        |
|-----------------------|---------------------|-----------------------|
| Масса тела, г         | 286,5 (274,3–297,7) | 356,4 (348,2–376,2)** |
| Глюкоза, ммоль/л      | 5,7 (5,01–6,2)      | 17,8 (17,1–18,8)**    |
| Индекс НОМА-IR        | 2,4 (2,1–2)         | 8,5 (8,3–9,1)**       |
| Триглицериды, ммоль/л | 0,68 (0,6–0,71)     | 1,42 (1,12–1,57)**    |

Примечание: \*, \*\* – статистически значимая разница между опытной и контрольной группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ .

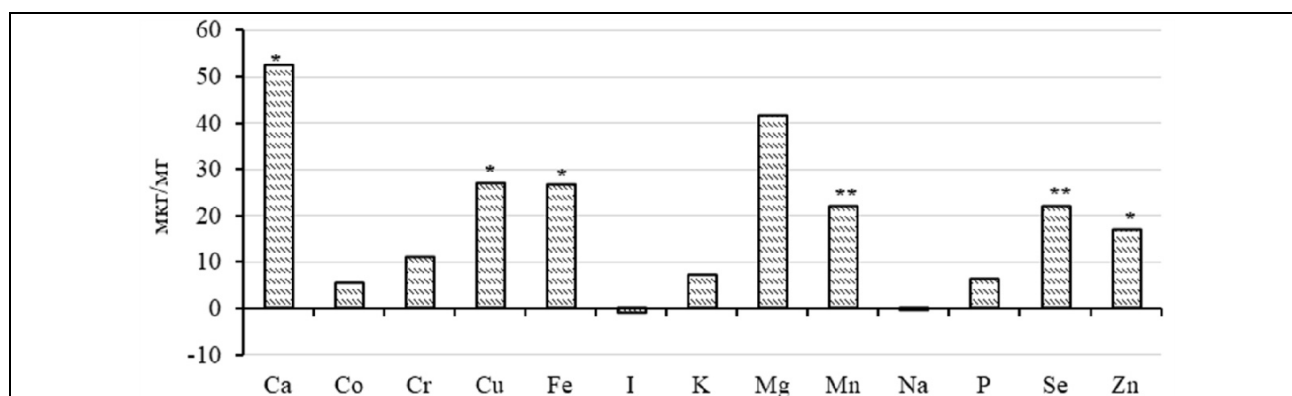
Следующий этап – оценка элементного гомеостаза сыворотки крови (рис. 1). У крыс с сахарным диабетом 2-го типа установлены более высокие значения меди на 23,1% и марганца на 14,7% на фоне более низких уровней хрома на 20,6%, железа на 18,2%, цинка на 12,6%, кальция на 9,9%, магния на 7,42% и натрия на 3,2%. Полученные результаты сопоставимы с элементным профилем

сыворотки крови пациентов с сахарным диабетом 2-го типа из ряда клинических исследований (Siddiqui et al., 2014; Bjørklund et al., 2020; Baj et al., 2023; Miao et al., 2023). Данный факт подчеркивает актуальность и надежность разработанной модели для дальнейших экспериментальных работ по изучению влияния гипергликемии на элементный гомеостаз организма.



**Рис. 1.** Относительные значения содержания химических элементов в сыворотке крови опытной группы крыс по сравнению с контролем; ось X (0) – уровень элементов в контрольной группе;

\*, \*\* – статистически значимая разница между опытной и контрольной группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$



**Рис. 2.** Относительные значения содержания химических элементов в печени опытной группы крыс по сравнению с контролем; ось X (0) – уровень элементов в контрольной группе;

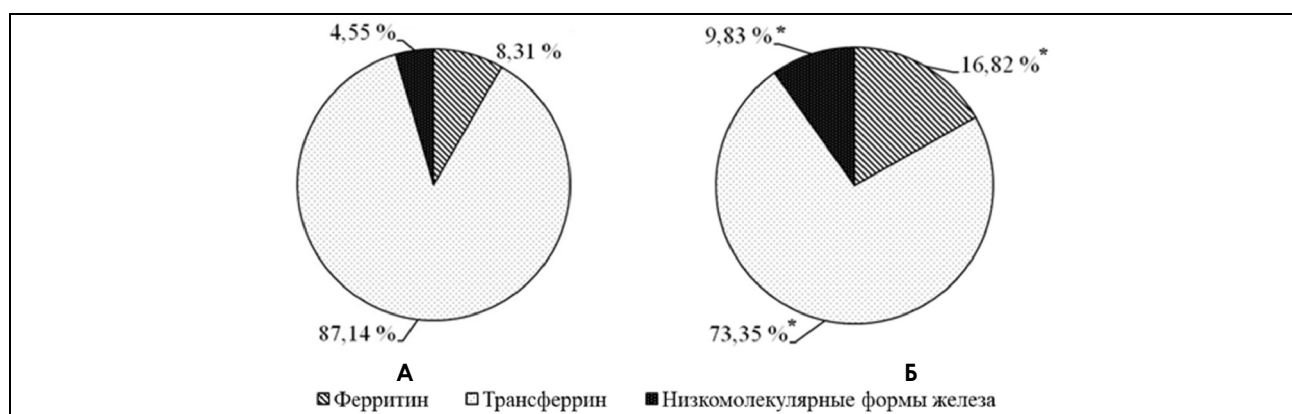
\*, \*\* – статистически значимая разница между опытной и контрольной группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$

В экспериментальных работах большое внимание уделяется взаимосвязи между обменом химических элементов, нарушениями углеводного обмена и печенью (Hansen et al., 2014). Это связано с тем, что печень является ключевым органом гомеостаза химических элементов (Palladini et al., 2020). По этой причине следующим этапом оценки элементного гомеостаза стало изучение содержания химических элементов в тканях печени лабораторных животных (рис. 2).

В печени отмечалось статистически значимо более высокие значения кальция на 52,4%, меди на 26,8%, железа на 26,5%, марганца на 21,8%, селена на 21,6% и цинка на 16,7%. Наблюдалась тенденция к более высоким уровням остальных химических элементов.

Значительно больше информации о метаболизме дает анализ химических форм элементов, который является современным подходом в изучении элементного гомеостаза организма (Willkommen et al., 2018). Данный вид анализа обеспечивает информацией, которая недоступна при определении общего содержания элементов (Marcinkowska, Baralkiewicz, 2016). Установленное

в ходе исследования увеличение железа в печени у лабораторных животных опытной группы является предполагаемым фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа (Deugnier et al., 2017). Это связывают с процессами ферроптоза, который определяется как зависимая от железа форма регулируемой гибели клеток, вызванной неограниченным перекисным окислением липидов и последующим повреждением мембран (Tang, Kroemer, 2020). В контексте функционального взаимодействия между метаболизмом железа и глюконеогенезом в печени, исследования показали, что железо может изменять циркадные ритмы выработки глюкозы в печени и влиять на процессы глюконеогенеза (Simcox et al., 2015). В связи с этим были изучены химические формы железа в сыворотке крови. Выявлены три железосодержащие фракции: ферритин, трансферрин и низкомолекулярные формы железа. В опытной группе животных относительно животных контрольной группы отмечалось увеличение ферритиновой фракции с 8,31 до 16,82% и низкомолекулярных форм железа с 4,55 до 9,83% на фоне снижения трансферриновой фракции с 87,14 до 73,35% (рис. 3).



**Рис. 3.** Процентное распределение железа по фракциям в сыворотке крови контрольной группы (А) и опытной группы животных (Б);

\*, \*\* – статистически значимая разница между опытной и контрольной группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$

Можно предположить, что риск развития сахарного диабета 2-го типа постепенно возрастает по мере увеличения уровня ферритиновой фракции железа, которая является маркером запасов железа в тканях (Jiang et al., 2004). Эта взаимосвязь активно изучается (Fernández-Real et al., 2015) и подтверждается результатами метаанализа (Liu et al., 2020).

Полученные данные еще раз подтверждают тот факт, что уровень железа в сыворотке крови не обязательно отражает уровень железа в тканях.

Таким образом, метаболические нарушения связаны не только с валовым содержанием химических элементов в сыворотке крови, но и с перераспределением пула химических элементов, как между различными лигандами в сыворотке крови, так и между различными органами в организме.

## ВЫВОДЫ

1. Введение в рацион высокожировой диеты лабораторным животным до и после однократной внутрибрюшинной инъекции стрептозотцина в дозе 35 мг/кг провоцировало развитие сахарного диабета 2-го типа.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Artasensi A., Pedretti A., Vistoli G., Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules*. 2020; 25(8): 1987. DOI: 10.3390/molecules25081987.
- Baj J., Flieger W., Barbachowska A., Kowalska B., Flieger M., Forma A., Teresiński G., Portincasa P., Buszewicz G., Radzikowska-Büchner E., Flieger J. Consequences of Disturbing Manganese Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(19): 14959. DOI: 10.3390/ijms241914959.
- Björklund G., Dadar M., Pivina L., Doşa M.D., 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.
- Casalena G.A., Yu L., Gil R., Rodriguez S., Sosa S., Janssen W., Azeloglu E.U., Leventhal J.S., Daehn I.S. The diabetic microenvironment causes mitochondrial oxidative stress in glomerular endothelial cells and pathological crosstalk with podocytes. *Cell Commun Signal*. 2020; 18(1): 105. DOI: 10.1186/s12964-020-00605-x.
- Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S., Huang Y., da Rocha Fernandes J.D., Ohlrogge A.W., Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 138: 271–281. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.

2. У животных с сахарным диабетом 2-го типа в сыворотке крови установлены более высокие значения меди на 23,1% и марганца на 14,7% на фоне более низких уровней хрома на 20,6%, железа на 18,2%, цинка на 12,6%, кальция на 9,9%, магния на 7,42% и натрия на 3,2%.

3. В экспериментальной модели сахарного диабета 2-го типа в ткани печени лабораторных животных отмечалось статистически значимо более высокие значения кальция на 52,4%, меди на 26,8%, железа на 26,5%, марганца на 21,8%, селена на 21,6% и цинка на 16,7%. Наблюдалась тенденция к увеличению остальных химических элементов.

4. Анализ химических форм железа в сыворотке крови показал наличие трёх железосодержащих фракций, таких как ферритин, трансферрин и низкомолекулярные формы железа. В группе животных с сахарным диабетом 2-го типа относительно контроля отмечалось увеличение ферритиновой фракции с 8,31 до 16,82% и низкомолекулярных форм железа с 4,55 до 9,83% на фоне снижения трансферриновой фракции с 87,14 до 73,35%.

- Deugnier Y., Bardou-Jacquet É., Lainé F. Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS). *Presse Med.* 2017; 46(12 Pt 2): e306–e311. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.05.036.
- Elmarakby A.A., Sullivan J.C. Sex differences in hypertension: lessons from spontaneously hypertensive rats (SHR). *Clin Sci (Lond)*. 2021; 135(15): 1791–1804. DOI: 10.1042/CS20201017.
- Feng J., Wang H., Jing Z., Wang Y., Wang W., Jiang Y., Sun W. Relationships of the Trace Elements Zinc and Magnesium with Diabetic Nephropathy-Associated Renal Functional Damage in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 626909. DOI: 10.3389/fmed.2021.626909.
- Fernández-Real J.M., McClain D., Manco M. Mechanisms Linking Glucose Homeostasis and Iron Metabolism Toward the Onset and Progression of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(11): 2169–2176. DOI: 10.2337/dc14-3082.
- Furman B.L. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Curr Protoc*. 2021; 1(4): e78. DOI: 10.1002/cpz1.78.
- Hansen J.B., Moen I.W., Mandrup-Poulsen T. Iron: the hard player in diabetes pathophysiology. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014; 210(4): 717–32. DOI: 10.1111/apha.12256.
- 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.
- Jiang R., Manson J.E., Meigs J.B., Ma J., Rifai N., Hu F.B. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA*. 2004; 291(6): 711–717. DOI: 10.1001/jama.291.6.711.
- Liu J., Li Q., Yang Y., Ma L. Iron metabolism and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and systematic review. *J Diabetes Investig*. 2020; 11(4): 946–955. DOI: 10.1111/jdi.13216.
- Marcinkowska M., Baralkiewicz D. Multielemental speciation analysis by advanced hyphenated technique – HPLC/ICP-MS: A review. *Talanta*. 2016; 161: 177–204. DOI: 10.1016/j.talanta.2016.08.034.
- Martín-Carro B., Donate-Correa J., Fernández-Villabrille S., Martín-Vírgala J., Panizo S., Carrillo-López N., Martínez-Arias L., Navarro-González J.F., Naves-Díaz M., Fernández-Martín J.L., Alonso-Montes C., Cannata-Andía J.B. Experimental Models to Study Diabetes Mellitus and Its Complications: Limitations and New Opportunities. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(12): 10309. DOI: 10.3390/ijms241210309.
- Miao R., Fang X., Zhang Y., Wei J., Zhang Y., Tian J. Iron metabolism and ferroptosis in type 2 diabetes mellitus and complications: mechanisms and therapeutic opportunities. *Cell Death Dis*. 2023; 14(3): 186. DOI: 10.1038/s41419-023-05708-0.
- Palladini G., Ferrigno A., Di Pasqua L.G., Berardo C., Rizzo V., Perlini S., Vairetti M. Associations between serum trace elements and inflammation in two animal models of nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2020; 15(12): e0243179. DOI: 10.1371/journal.pone.0243179.
- Radenković M., Stojanović M., Prostran M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2016; 78: 13–31. DOI: 10.1016/j.vascn.2015.11.004.
- Ruze R., Liu T., Zou X., Song J., Chen Y., Xu R., Yin X., Xu Q. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1161521. DOI: 10.3389/fendo.2023.1161521.
- Sanjeevi N., Freeland-Graves J., Beretvas S.N., Sachdev P.K. Trace element status in type 2 diabetes: A meta-analysis. *J Clin Diagn Res*. 2018; 12(5): OE01–OE08. DOI: 10.7860/JCDR/2018/35026.11541.
- Siddiqui K., Bawazeer N., Joy S.S. Variation in macro and trace elements in progression of type 2 diabetes. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014: 461591. DOI: 10.1155/2014/461591.
- Simcox J.A., Mitchell T.C., Gao Y., Just S.F., Cooksey R., Cox J., Ajioka R., Jones D., Lee S.H., King D., Huang J., McClain D.A. Dietary iron controls circadian hepatic glucose metabolism through heme synthesis. *Diabetes*. 2015; 64(4): 1108–1119. DOI: 10.2337/db14-0646.
- Skalnaya M.G., Skalny A.V., Tinkov A.A. Serum copper, zinc, and iron levels, and markers of carbohydrate metabolism in postmenopausal women with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *J Trace Elem Med Biol*. 2017; 43:46–51. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.11.005.
- Tang D., Kroemer G. Ferroptosis. *Curr Biol*. 2020; 30(21): R1292–R1297. DOI: 10.1016/j.cub.2020.09.068.
- Temurer Afşar Z., Ayçiçek B., Tütüncü Y., Çavdar Ü., Sennaroğlu E. Relationships between microvascular complications of diabetes mellitus and levels of macro and trace elements. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2023; 48(3): 305–310. DOI: 10.23736/S0391-1977.20.03139-9.
- Wang B., Chandrasekera P.C., Pippin J.J. Leptin- and leptin receptor-deficient rodent models: relevance for human type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2014; 10(2): 131–145. DOI: 10.2174/1573399810666140508121012.
- Willkommen D., Lucio M., Moritz F., Forcisi S., Kanawati B., Smirnov K.S., Schroeter M., Sigaroudi A., Schmitt-Kopplin P., Michalke B. Metabolomic investigations in cerebrospinal fluid of Parkinson's disease. *PLoS One*. 2018; 13(12): e0208752. DOI: 10.1371/journal.pone.0208752.
- Yu S., Cheng Y., Zhang L., Yin Y., Xue J., Li B., Gong Z., Gao J., Mu Y. Treatment with adipose tissue-derived mesenchymal stem cells exerts anti-diabetic effects, improves long-term complications, and attenuates inflammation in type 2 diabetic rats. *Stem Cell Res Ther*. 2019; 10(1): 333. DOI: 10.1186/s13287-019-1474-8.

#### Информация об авторах:

Максим Константинович Молчанов – врач

Светлана Викторовна Нотова – д.м.н., профессор, профессор кафедры биохимии и микробиологии;  
ORCID: 0000-0002-6378-4522; SPIN: 1985-0298

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## MINERAL METABOLISM DISORDERS IN TYPE 2 DIABETES (EXPERIMENTAL STUDY)

**M.K. Molchanov<sup>1,2\*</sup>, S.V. Notova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Orenburg State University;  
prospect Pobedy, 13, Orenburg, 460018, Russian Federation

<sup>2</sup> LLC Maxident;  
St. Gennady Donkovtsev, 5, Orenburg, 460040, Russian Federation

**ABSTRACT.** The prevalence of type 2 diabetes accounts for up to 95% of all cases of diabetes mellitus. As a result, experimental models have garnered particular interest among researchers, as they allow for a better understanding of not only the causes of the development and progression of this condition but also the exploration of potential methods for prevention and treatment.

**The aim** of the study is to investigate the levels of chemical elements in the blood serum and liver of laboratory rats in an experimental model of type 2 diabetes.

**Materials and methods.** The study used male SHR line rats (n=40). For a duration of two weeks, the control group of animals received a standard diet, while the experimental group was fed a high-fat diet. On the 15th day, the animals in the experimental group were administered 35 mg/kg of streptozotocin in a citrate buffer via intraperitoneal injection to model type 2 diabetes, while the control group animals received 1 ml/kg of an isotonic NaCl solution. Subsequently, for five weeks, the control group continued to receive the standard diet, while the experimental group maintained the high-fat diet. At the end of the experiment, biological samples were collected from the laboratory animals to assess mineral metabolism indicators.

**Results.** In the animals of the experimental group, the glucose level was more than 16.7 mmol/L, indicating the development of a diabetic condition. In rats with type 2 diabetes, serum levels of copper and manganese were found to be significantly higher, contrasted with lower levels of chromium, iron, zinc, calcium, magnesium, and sodium. In the liver, statistically significantly higher levels of calcium, copper, iron, manganese, selenium and zinc were observed. The analysis of iron chemical forms in the serum revealed the presence of three iron-containing fractions: ferritin, transferrin, and low molecular weight forms of iron. In the group of animals with type 2 diabetes, there was an observed increase in the ferritin fraction and low molecular weight forms of iron relative to the control group, alongside a decrease in the transferrin fraction.

**Conclusions.** Metabolic disorders in type 2 diabetes are associated not only with the total concentration of chemical elements in the serum but also with the redistribution of the pool of chemical elements, both among different ligands in the serum and between various organs in the body.

**KEYWORDS:** trace elements, iron, carbohydrate metabolism, rats, type 2 diabetes, streptozotocin.

**For citation:** Molchanov M.K., Notova S.V. Mineral metabolism disorders in type 2 diabetes (experimental study). Trace elements in medicine. 2025;26(2):48–54. DOI: 10.19112/2413-6174-2025-26-2-48-54.

### Information about the authors:

**Maxim K. Molchanov** – Doctor

**Svetlana V. Notova** – Dr.Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Biochemistry and Microbiology;  
ORCID: 0000-0002-6378-4522 ; SPIN: 1985-0298

### Conflict of interest

The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Поступила 10 апреля 2025 года  
Принята к публикации 30 мая 2025 года

## МЕТОДИЧЕСКАЯ СТАТЬЯ

МЕТОДЫ РАЗДЕЛЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ SPECIATION-АНАЛИЗА  
В БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Д.М. Ляпуновский

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

**РЕЗЮМЕ.** Speciation-анализ (анализ химических форм элементов) – это важное направление в аналитической химии, которое позволяет определять не только общее содержание элемента, но и его конкретные химические формы (виды). Как правило, для speciation-анализа микроэлементов необходимы два взаимодополняющих метода – разделение и обнаружение. Первый обеспечивает эффективное и надежное разделение форм, а второй – адекватное обнаружение и количественную оценку. Это особенно важно для понимания биодоступности, токсичности и экологического воздействия элементов. Рассмотрены наиболее современные, применяемые и доступные методы разделения форм некоторых химических элементов. Прогресс в аналитических инструментах и методологии позволяет идентифицировать и анализировать формы, представленные в конкретной индивидуальной системе.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** speciation-анализ, масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой, высокоэффективная жидкостная хроматография, капиллярный электрофорез, селен, мышьяк, ртуть.

**Для цитирования:** Ляпуновский Д.М. Методы разделения при проведении speciation-анализа в биомедицинских исследованиях. Микроэлементы в медицине. 2025;26(2):55–62. DOI: 10.19112/2413-6174-2025-26-2-55-62.

## ВВЕДЕНИЕ

Для speciation-анализа обычно используется сочетание хроматографических методов, таких как газовая хроматография (ГХ), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с высокочувствительным и селективным детектором. Химическая форма и количественная информация об элементе могут быть получены также с помощью базовых химических методов, которые могут обеспечить простые способы получения достаточной информации о разнообразиях элементов. К ним относятся экстракция и селективное восстановление.

Ограничением, связанным с переносом технологии в биомедицинские исследования, является малый объем пробы, вводимой в систему, что приводит к необходимости использования очень чувствительного детектора. Представляется, что не хроматографические методы являются более подходящими, если объем пробы не ограничен, и таким образом можно использовать менее чувствительные и менее дорогие детекторы благодаря возможности разделения и предварительного

концентрирования желаемых веществ. Кроме того, инвестиционные и эксплуатационные расходы, связанные с использованием не хроматографических методов, иногда также играют важную роль в ограничении распространения speciation-анализа в качестве рутинной задачи.

## МЕТОДЫ ЭКСТРАКЦИИ

Экстракция обычно используется для выделения одного или группы видов из сложных матриц, особенно для образцов окружающей среды и биологических образцов (Ibrahim et al., 2017). Жидкостная экстракция (ЖЭ) является старейшим методом предварительного концентрирования и выделения для анализа видообразования и может быть непосредственно применена для нефилтрованных образцов со сложными матрицами (Pena-Pereira et al., 2009). Процедуры последовательной экстракции с использованием водных растворов, такие как метод Тессье или метод фракционного анализа тяжёлых металлов, обычно используются для определения подвижности, биодоступности и потенциальной токсич-

\* Адрес для переписки:

Ляпуновский Дмитрий Михайлович

E-mail: 1142240109@pfur.ru

ности микроэлементов в почве и донных отложениях. Жидкостная экстракция может наилучшим образом работать с окислительно-восстановительными элементами, такими как As, Sb и Se, для которых из-за различий в степени окисления может образовываться больше отдельных биогеохимических соединений. В настоящее время ЖЭ редко применяется для определения элементарных частиц в пробах воды, за исключением извлечения различных ограниченных частиц из донных отложений или почвы. Некоторые модифицированные методы ЖЭ также используются для *speciation*-анализа. Например, Panhwar и соавт. использовали ультразвуковую дисперсионную микроэкстракцию жидкость-жидкость (ЖЖМЭ) (Panhwar et al., 2017) для анализа Se(IV) и Se(VI) в образцах воды и пищевых продуктов. Метод вихревой дисперсионной микроэкстракции жидкость-жидкость, основанный на замораживании глубокого эвтектического растворителя, разработан (Akramipour et al., 2018) для определения органической и неорганической ртути в образцах крови. На основе принципов экстракции разработаны некоторые другие методы экстракции, включая жидкофазную микроэкстракцию (ЖМЭ) (Haghnazari et al., 2018), твердофазную экстракцию (ТЭ), твердофазную микроэкстракцию (ТМЭ) (Panhwar et al., 2018) и др. Для снижения расхода растворителя используется ЖМЭ, в котором капля органического растворителя взвешивается на кончике микроприемника и контактирует с аналитическим образцом. Затем капля извлекается и переносится в специальный аналитический прибор после экстракции. Например, Zeng и соавт. (Zeng et al., 2017) разработали анализ форм As(III) и As(V) на основе полого волоконного ЖМЭ Triton X-100 в сочетании с пламенной атомно-абсорбционной спектрометрией, в ходе которого Triton X-100 использовался в качестве экстрагента и акцепторного раствора.

В современной научной практике выделяют два основных направления в изучении микроэлементов. Первое связано с созданием специализированных биосенсоров, способных напрямую определять конкретные химические формы элементов. Однако данная технология пока находится на ранних стадиях развития и требует значительных улучшений. Больше внимания сегодня уделяется гибридным методам анализа (Золотов, 1977), которые сочетают предварительное разделение форм микроэлементов с последующим де-

тектированием с помощью специализированных приборов. В основе таких систем лежат биосенсоры, созданные с использованием культур микробных клеток. Эти устройства позволяют оценивать как доступность, так и токсичность различных форм микроэлементов (например, алюминия, мышьяка, меди, ртути, никеля и цинка) в сложных мультиэлементных смесях.

Особенно примечательна возможность количественного определения отдельных форм элементов. Так, в одном из исследований удалось успешно провести анализ арсенита в водных экстрактах почвенных образцов и донных отложений. При этом применение биосенсоров для клинических анализов пока не получило широкого распространения (Rahman et al., 1999; Flynn et al., 2002).

Эффективность использования биосенсоров во многом зависит от особенностей матрицы образца. Критически важными факторами являются отсутствие веществ, вызывающих повреждение иммобилизованного биологического материала (например, денатурацию ферментов или мембранных белков), возможность воспроизводимого считывания сигнала и контроль над ростом микробных культур, чтобы избежать их чрезмерного размножения вследствие наличия питательных веществ в образце.

Сорбенты с иммобилизованным хелатообразующим реагентом, такие как дитиокарбамат пирролидина аммония (A-PDC), широко используются в методе твердофазной экстракции. Например, Li et al. (Li et al., 2015) предложили новый магнитный метод ТЭ с использованием наночастиц  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  ( $\text{C}_8\text{-Fe}_3\text{O}_4\cdot\text{SiO}_2$ ), покрытых диоксидом кремния, для определения следовых количеств Sb(III) и Sb(V) в воде, при котором Sb(III) образует гидрофобную пленку. Образуется комплекс с A-PDC при pH 5,0 и удерживается на наночастицах  $\text{C}_8\text{-Fe}_3\text{O}_4\cdot\text{SiO}_2$ , тогда как Sb(V) остается в свободном виде в водном растворе. Группа авторов (Zhang et al., 2007) разработала метод многоэлементного анализа неорганического состава As(III, V), Se(IV, VI) и Sb(III, V) в природной воде с применением технологии SPE. При этом использовали  $\text{TiO}_2$  для адсорбции общего количества неорганических As, Se и Sb, в то время как As(III), Se(IV) и Sb(III) были совместно осаждены с дитиокарбаматом пирролидина ртути Pb-PDC. Затем по разностям была рассчитана абсолютная концентрация As(V), Se(VI) и Sb(V). Отмечается, что ТМЭ также часто используется в качестве ме-



тогда предварительной обработки для разделения или предконцентрации анализируемых веществ перед хроматографическим разделением (Yang et al., 2018). Также разрабатывается прямая связь ТМЭ с конкретными детекторами. Например, ТМЭ использовали Panhwar и соавт. (Panhwar et al., 2018) для определения неорганического Sb-образования. Соединение Sb(III) образует гидрофобный комплекс с диэтилдитиокарбаматом при pH 5,5 и впоследствии адсорбируется на имидазольном полимере полистирола с олеиновой кислотой.

Используется также и селективное восстановление, основанное на различиях в потенциалах восстановления различных видов. Потенциал восстановления может регулироваться концентрацией восстановителей, pH, а также наличием катализаторов или хелатообразующих агентов. Селективное восстановление обычно связано с методами химического парообразования (ГХП), с помощью которых в процессе восстановления образуются летучие производные (Welna, Pohl, 2017). Следует отметить, что некоторые органические соединения Se и Hg нелегко восстанавливаются с помощью  $\text{ВН}_4^-$ , который является наиболее часто используемым восстановителем при проведении ГХП. В связи с этим часто используется фотохимическое восстановление путем воздействия ультрафиолетового облучения или ультразвука (УЗИ). Например, Hg(II) и метилртуть (MeHg) были определены методом атомно-флуоресцентной спектроскопии (АФС) Ну и соавт. (Nu et al., 2018) с использованием ультрафиолетового распыления с образованием гидрида. В то же время Hg(II) может быть непосредственно измерен в режиме и без ультрафиолетового излучения после снижения с использованием 0,1% (м/об)  $\text{KBH}_4$ , в то время как MeHg требует преобразования в пары элементарной ртути под воздействием ультрафиолетового излучения. Общее содержание Hg и MeHg в биологических образцах измеряли после обработки тканей либо муравьиной кислотой, либо гидроксидом тетраметиламмония (ТМАН) после снижения содержания обеих форм путем воздействия на раствор ультрафиолетовым излучением, в ходе которого MeHg селективно определяли количественно, добавляя 10% уксусной кислоты в раствор ТМАН (Vieira et al., 2007). Ранее были оценены окислительно-восстановительные реакции, вызванные ультрафиолетовым излучением и УЗИ, для определения Se(IV), Se(VI), SeMet и

SeCys в модельной воде, обогащенной природной воде и экстрактах почвы/летучей золы с использованием ГРГ-ААС (ртутно гидридная генерация) и АФС (Mendez et al., 2006). Кроме того, исследователи (Chen et al., 2009) систематически изучали фотохимическое поведение селена и некоторых его органических соединений в различных водных матрицах при ультрафиолетовом облучении при длине волны 300 нм. Замечено, что скорость фотохимического окисления Se(IV) в Se(VI) значительно возрастает в присутствии  $\text{HNO}_3$  в концентрации, превышающей  $1-10^3 \text{ M}$ .

В более узких случаях, например, из-за различной летучести ртути и ее соединений, термическая десорбция также используется для различения видов соединений. Так, анализ термического выделения в сочетании с ААС был разработан и применен Шуваевой и соавт. (Shuvaeva et al., 2008) для определения Hg(II), MeHg и сульфида ртути в озерных отложениях и планктоне. Кроме того, в одном из исследований, чтобы провести окислительно-восстановительный анализ Sb в воде (Xi et al., 2015), систематически тестировали несколько соединений в качестве маскирующих агентов для ингибирования образования стибина из Sb(V), и результаты показали, что лимонная кислота и NaF могут успешно подавлять этот процесс. Следует отметить, что любые процессы предварительной обработки во время *speciation*-анализа, даже такие рутинные, как изменение pH, температуры и давления, могут привести к необратимой трансформации анализируемого вида.

## ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Наиболее подробную информацию, касающуюся анализа форм, можно получить с помощью методов, которые включают разделение с помощью ВЭЖХ, ГХ или капиллярного электрофореза (КЭ) с использованием далее детекторов ИСП-МС или атомной спектроскопии. Основными преимуществами этих методов являются чрезвычайно низкий предел обнаружения, незначительные помехи, высокая точность и повторяемость и т.д. Выбор надлежащего метода разделения зависит от физико-химических свойств различных компонентов, таких как летучесть, заряд или полярность, иногда также применяется комбинация двух или более методов разделения.

Газовая хроматография в основном используется для разделения Hg. В процессе разделения

летучие соединения ртути удаляются из раствора образца после дериватизации и затем предварительно концентрируются главным образом путем сорбции, экстракции и т.д. (Giraaldez et al., 2017; Teran-Baamonde et al., 2018). Далее захваченные производные ртути термически высвобождаются и количественно передаются в газохимический анализатор для разделения на частицы. Колонки с насадкой приводят к плохой воспроизводимости, поэтому для обеспечения большей мощности разделения и более высоких пределов обнаружения обычно используются капиллярные или многокапиллярные колонки для ГХ (Gajdosechova et al., 2018). Как правило, после разделения с помощью ГХ, производные ртути необходимо количественно перенести в подходящую систему обнаружения. Сравнительное исследование ГХ в сочетании с АФС, АЭС и МС для анализа MeHg и EtHg после водной дериватизации показало, что как ГХ-АФС, так и ГХ-АЭС показали себя превосходными методами с пределами обнаружения в диапазоне субпикограммовых границ. Nevado с соавт. (Nevado et al., 2018) также оценили преимущества и недостатки трех описанных методов, в том числе ГХ-МС, ГХ-ИСП-МС и ГХ-pyrolysis-АФС, для speciation-анализа исследования ртути в различных матрицах образцов после водного этилирования тетраэтилборатом натрия. Абсолютные пределы обнаружения и количественной оценки находились в диапазоне от 1 до 4 пг для GC-МС, от 0,05 до 0,21 пг для ГХ-ИСП-МС и от 2 до 6 пг для метода ГХ-руго-АФС.

Одним из популярных вариантов исследования, получившим наибольшее развитие, является сочетание различных методов жидкостной хроматографии (ЖХ), ионообменной хроматографии (ИОХ) и обратно-фазной хроматографии (ОФХ) с использованием специальных детекторов (Rekhi et al., 2017). Показано применение методов, основанных на ЖХ-разделении, для анализа специфики As, Hg, Sb и Se в экологических и биологических образцах с различными фазами. В качестве детектора преобладает метод ИСП-МС. Разделение частиц в ИОХ основано на взаимодействиях между положительно или отрицательно заряженными частицами и неподвижной фазой, которая содержит катионную функциональную группу (анионообменную) или анионную функциональную группу (катионообменную). Мицеллярная электрокинетическая хроматография (МЭКХ) является идеальным методом

для разделения неорганических As, Sb, Se и многих заряженных металлоорганических ионов, таких как селеноорганические и мышьякорганические соединения. В качестве элюентов для МЭКХ используются буферные растворы, концентрация которых не превышает 25 мм. Обратнo-фазная хроматография применяется для разделения анализируемых веществ на неполярную стационарную фазу, в которой обычно содержится ковалентно связанный линейный углеводород  $C_8$ - или  $C_{18}$ -, и относительно полярную подвижную фазу. Этот метод превосходит метод ИОХ при разделении металлоорганических соединений (Chen et al., 2013). Как анионообменные, так и катионообменные колонки иногда используются в качестве дополнительного оборудования. Исходя из требований к pH, в качестве буферов, как правило, используются фосфаты (Sánchez-Rodas et al., 2016), карбонаты (Chu, Jiang, 2011), нитраты, ацетаты и др. Анионообменный режим с элюированием фосфатным буфером выбирается для разделения As(III), As(V), MMA и DMA. Натриево-солевой буфер оставляет углеродистый осадок на пробоотборнике и скиммере ИСП-МС, что приводит к нестабильности плазмы и сдвигу времени удерживания. Поэтому часто используются подвижные фазы на основе солей аммония. Например, показано, что использование  $NH_4NO_3$  в качестве подвижной фазы обеспечивает хорошую стабильность сигнала на ИСП-МС при минимальном отложении солей на образце и конусах скиммера (Reyes et al., 2012). Для разделения элементов используются как изократические, так и градиентные ионообменные хроматографические системы. Градиентное разделение, как правило, обеспечивает лучшую разрешающую способность для различных видов и часто используется для сокращения времени анализа хорошо удерживаемых образцов.

Метод гель-фильтрационной хроматографии (ГФХ) занимает особое место в анализе лабильных соединений благодаря своей способности сохранять нативную структуру молекул. В отличие от других хроматографических методов, разделение происходит в мягких условиях, с использованием буферных растворов с нейтральным pH, что минимизирует дестабилизацию комплексов (Huerta et al., 2004; Alzate et al., 2007; Sarmiento-Gonzalez et al., 2008). Это делает ГФХ незаменимой при исследовании неустойчивых систем, таких как металл-биолигандные соеди-

нения. Ключевое достоинство ГФХ – возможность определения молекулярных параметров, включая размеры и массу аналитов. Такие данные критически важны при изучении металлоферментов, где сохранение третичной структуры влияет на активность (Devi et al., 2009) механизмов транспорта ионов металлов в биологических системах (Chen et al., 2010; Naranmandura et al., 2010), селенопротеинов, чувствительных к изменению условий среды (Birla et al., 2008).

На начальных этапах разработки методик, ГФХ служит инструментом предварительной оценки и разработки новых методик анализа, позволяя получить базовые сведения о распределении форм в образце, что упрощает выбор стратегии для последующих этапов анализа. Однако метод имеет ограничение: разрешающая способность разделения уступает таковой у высокоэффективной жидкостной или ионообменной хроматографии. Несмотря на умеренную эффективность разделения, ГФХ остается востребованной в биоаналитике благодаря сочетанию щадящих условий и информативности. Ее применение особенно оправдано в исследованиях, где приоритетом является сохранение нативных свойств лабильных соединений.

### **КАПИЛЛЯРНЫЙ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ**

Капиллярный электрофорез представляет собой инновационный подход к анализу химических элементов, который дополняет традиционные методы газовой хроматографии (ГХ) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Этот метод выделяется высокой разрешающей способностью и экологичностью благодаря использованию водных буферных растворов с оптимальным уровнем pH. При этом расход реагентов и проб сведен к минимуму, что делает КЭ особенно привлекательным для современных лабораторий.

Пример успешного применения данного метода можно увидеть в исследовании Liu с соавт. (Liu et al., 2024), где было выполнено одновременное определение десяти соединений мышьяка, включая As(III), As(V), MMA, DMA, AsB, AsC, Rox, о-арсанитовую кислоту, п-уреидофениларсоновую кислоту и 4-нитрофениларсоновую кислоту. В данном случае использована комбинация капиллярного электрофореза с масс-спектрометрией с индуктивно-связанной плазмой. Однако стоит отметить, что при работе со сложными матрицами может потребоваться

предварительная обработка образцов, например микроэкстракция (Li et al., 2018). Несмотря на это, разделение компонентов с помощью КЭ происходит значительно быстрее, чем при использовании жидкостной хроматографии, что делает этот метод особенно эффективным для срочных анализов.

Несмотря на то, что КЭ дополняет традиционные методы ВЭЖХ, он демонстрирует уникальные возможности для целей *speciation*-анализа, лишь незначительно нарушая существующее равновесие между различными видами. Отсутствие неподвижной фазы позволяет избежать проблем, возникающих из-за большой площади поверхности и различных возможностей нежелательных взаимодействий. Следовательно, целостность видов не будет так сильно нарушена, как при ВЭЖХ. Однако использование КЭ влечет за собой несколько ограничений, среди которых небольшой объем образца, всего несколько нанолитров, который можно проанализировать. Это вызывает проблемы с репрезентативностью и требует крайней однородности выборки. Кроме того, пределы обнаружения концентрации обычно на один-два порядка выше, чем при разделении методом ЖХ. Высокое напряжение само по себе может изменить целостность элементарных частиц. Аналогичным образом состав буфера/электролита и природа добавок могут оказывать негативное воздействие на стабильность (Michalke, 2003).

Хотя КЭ эффективен для разделения, все еще существуют серьезные проблемы, которые ограничивают его практическое применение. Так, нет достаточной осторожности и точности в отношении возможных изменений в формообразовании во время электрофореза, отсутствует возможность надлежащего контроля при валидации метода и пригодности системы в целом (Timerbaev, 2001).

В не хроматографических методах анализа часто используются многоступенчатые процедуры, что приводит к высокому риску потери анализируемых веществ или видовой конверсии. Эти особенности затрудняют автоматизацию таких методов и их интеграцию в современные системы. Таким образом, высокоселективные и чувствительные аналитические методы разделения, такие как ВЭЖХ, ГХ, КЭ, методы жидкой и твердофазной экстракции без предварительной обработки или с небольшим количеством этапов предварительной обработки являются более подходящими для точечного *speciation*-анализа.

Интеграция speciation-анализа в биомедицинскую практику для ранней диагностики заболеваний сталкивается с базовыми техническими вызовами ещё на этапе подбора и выбора необходимой методики и оборудования. Возможны как классическое масштабирование и дополнение уже известных и отработанных программ, так и использование новейших уникальных наноматериалов для улучшения разделения и детектирования, включение в анализ и селекция некоторых биосенсоров.

Активно и успешно развивается speciation-анализ в направлении медицинской элементологии (Айсувакова, Скальный, 2018), что подтверждается актуальными исследованиями биосубстратов человека (волосы, сыворотка) тандемными методами разделения и детекции. Результаты измерений (Серебрянский и др., 2003) по ряду элементов подтверждены за счет их независимого определения ИСП-МС и ИСП-АЭС. Интеграция двух приборов в единую компактную систему существенно экономит ресурсы, необходимые для поддержания требуемых параметров лабораторного микроклимата и чистоты. В работах (Ajsuvakova et al., 2021; Miroshnikov et al., 2022) проведено комплексное исследование сыворотки крови ИСП-МС в тандеме с гель фильтрационной хроматографией и ВЭЖХ, впервые доказывающее, что железодефицитное состояние, вызванное десферриоксамином, провоцирует дисбаланс гомеостаза эссенциальных металлов, с наиболее выраженным воздействием на цинк. Также были отмечены значительные сдвиги в концентрациях металлов, зафиксировано повышение уровней марганца, меди и цинка. Большая часть меди, вероятно, в меньшей степени связывается с церулоплазмином и макроглобулином, в то время как вклад связанной с альбумином меди в общий уровень металлов в сыворотке крови оказался незначительным. Доля низкомолекулярных соединений, представленных аминокислотными комплексами, была незначительной. В свою очередь, основные высокомолекулярные фракции сы-

вороточного цинка были отнесены к  $\alpha 2$ -макроглобулину и альбумину. Содержание цинка в сыворотке крови, связанной с аминокислотами, было более высоким по сравнению с соответствующей фракцией меди. Полученные данные демонстрируют особенности переноса цинка и меди, которые могут быть использованы для оценки содержания микроэлементов в рационе.

Важным моментом является достоверная классификация форм элемента, их приложение и значимость в исследуемых образцах, что необходимо для учёта обработки и реализации матрицы при проведении анализа. В современной научной практике наблюдается значительный прогресс в методологии исследования химических форм микроэлементов в биологических объектах. Этот успех во многом обусловлен внедрением инновационных гибридных технологий, сочетающих хроматографические и электрофоретические подходы к разделению веществ с высокоспецифичными методами детектирования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интеграция методов исследования позволяет значительно углубить понимание сложных биологических систем и открыть новые горизонты в таких важных областях как экология, медицина, биохимия и токсикология. Особенно актуально применение этих технологий для изучения металлоорганических соединений и их роли в живых организмах. Дальнейшее развитие данного направления исследований требует междисциплинарного сотрудничества. Особую роль здесь играют взаимодействия между представителями разных научных школ – от экологов и токсикологов до специалистов по профессиональным заболеваниям и биохимиков. Именно их совместная заинтересованность способна стимулировать аналитиков к созданию все более совершенных методов исследования, что, в конечном счете, приведет к новым открытиям в области металломики, speciation-анализа и их влияния на живые системы.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Айсувакова О.П., Скальный А.В. Применение масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой для speciation-анализа соединений мышьяка и ртути в волосах человека. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018; 21(7): 36. [Ajsuvakova O.P., Skalny A.V. Primenenie mass-spektrometrii s induktivno svyazannoj plazмой dlya speciation-analiza soedinenij myshyaka i rtuti v volosah cheloveka. Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii. 2018; 21(7): 36. (In Russ.)].
- Золотов Ю.А. Гибридные методы анализа. Журнал аналитической химии. 1977; 32: 2085–2086. [Zolotov Yu.A. Gibridnye metody analiza. Zhurnal analiticheskoy himii. 1977; 32: 2085–2086. (In Russ.)].
- Серебрянский Е.П., Скальный А.В., Чечеватова О.А. и др. Комплексный подход к элементному анализу волос с использованием методов ИСП-АЭС и ИСП-МС. Микроэлементы в медицине. 2003; 4(1): 41–46. [Serebryanskij E.P., Skalny A.V., Chechevatova O.A. i dr. Kompleksnyj podhod k elementnomu analizu volos s ispolzovaniem metodov ISP-AES i ISP-MS. Mikroelementy v medicine. 2003; 4(1): 41–46. (In Russ.)].

- Ajsuvakova O.P., Skalnaya M.G., Michalke B. et al. Alteration of iron (Fe), copper (Cu), zinc (Zn), and manganese (Mn) tissue levels and speciation in rats with desferioxamine-induced iron deficiency. *Biometals*. 2021; 34(4): 923–936.
- Akramipour R., Golpayegani M.R., Gheini S., Fattahi N. Speciation of organic/inorganic mercury and total mercury in blood samples using vortex assisted dispersive liquid-liquid microextraction based on the freezing of deep eutectic solvent followed by GFAAS. *Talanta*. 2018; 186: 17–23.
- Alzate A., Cañas B., Pérez-Munguía S. et al. Evaluation of the Inorganic Selenium Biotransformation in Selenium-Enriched Yogurt by HPLC-ICP-MS. *J. Agric. Food Chem.* 2007; 55: 9776–9783.
- Birla K., Szpunar J., Robinson R. Specific determination of selenoamino acids in whole milk by 2D size-exclusion-ion-pairing reversed phase high performance liquid chromatography–inductively coupled plasma mass spectrometry (HPLC–ICP MS). *Anal. Chim. Acta*. 2008; 624: 195–202.
- Chen B., Zeng Y., Hu B. Study on speciation of aluminum in human serum using zwitterionic bile acid derivative dynamically coated C18 column HPLC separation with UV and on-line ICP-MS detection. *Atlanta*. 2010; 81: 180–186.
- Chen X.P., Han C., Cheng H.Y., Wang Y.C., Liu J.H., Xua Z.G., Hu L. Rapid speciation analysis of mercury in seawater and marine fish by cation exchange chromatography hyphenated with inductively coupled plasma mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*. 2013; 1314: 86–93.
- Chen Y.W., Zhou M.D., Tong J., Belzile N. Application of photochemical reactions of Se in natural waters by hydride generation atomic fluorescence spectrometry. *Anal. Chim. Acta*. 2009; 545: 142–148.
- Chu Y.L., Jiang S.J. Speciation analysis of arsenic compounds in edible oil by ion chromatography–inductively coupled plasma mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*. 2011; 1218: 5175–5179.
- Devi P.G., Chakraborty P.K., Dasgupta D. Inhibition of Zn(II)-containing enzyme, alcohol dehydrogenase, by anticancer antibiotics, mithramycin and chromomycin A(3). *J. Biol. Inorg. Chem.* 2009; 14: 347–359.
- Flynn H.C., McMahon V., Diaz G.C. et al. Assessment of bioavailable arsenic and copper in soils and sediments from the Antofagasta region of northern Chile. *Sci. Total Environ.* 2002; 286: 51–59.
- Gajdosechova Z., Pagliano E., Zborowski A., Mester Z. Headspace in-tube microextraction and GC-ICP-MS determination of mercury species in petroleum hydrocarbons. *Energy Fuels*. 2018; 32: 10493–10501.
- Giraaldez I., Ruiz-Azcona P., Vidal A., Morales E. Speciation of selenite and selenoamino acids in biota samples bidual stir bar sorptive extraction–single desorption–capillary gas chromatography/mass spectrometry. *Microchim. J.* 2017; 122: 197–204.
- Haghnazari L., Mirzaei N., Arfaenia H., Karimyan K., Sharafi H., Fattahi N. Speciation of As(III)/As(V) and total inorganic arsenic in biological fluids using new mode of liquid-phase microextraction and electrothermal atomic absorption spectrometry. *Biol. Trace Elem. Res.* 2018; 183: 173–181.
- Hu P.Y., Wang X., Yang L., Yang H.Y., Tang Y.Y., Luo H., Xiong X.L., Jiang X., Huang K. Speciation of mercury by hydride generation ultraviolet atomization–atomic fluorescence spectrometry without chromatographic separation. *Microchem. J.* 2018; 143: 228–233.
- Huerta V.D., Sanchez M.L.F., Sanz-Medel A. Quantitative selenium speciation in cod muscle by isotope dilution ICP-MS with a reaction cell: comparison of different reported extraction procedures. *J. Anal. At. Spectrom.* 2004; 19: 644–648.
- Ibrahim A.S.A., Al-Farawati R., Hawas U., Shaban Y. Recent microextraction techniques for determination and chemical speciation of selenium. *Open Chem.* 2017; 15: 103–122.
- Li J.H., Liu J.Y., Lu W.H., Gao F.F., Wang L.Y., Ma J.P., Liu H.T., Liao C.Y., Chen L.X. Speciation analysis of mercury by dispersive solid-phase extraction coupled with capillary electrophoresis. *Electrophoresis*. 2018; 39: 1763–1770.
- Li P.; Chen Y.J.; Hu X.; Lian H.Z. Magnetic solid phase extraction for the determination of trace antimony species in water by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Talanta*. 2015; 134: 292–297.
- Liu L.H., He B., Yun Z.J., Sun J., Jiang G.B. Speciation analysis of arsenic compounds by capillary electrophoresis on-line coupled with inductively coupled plasma mass spectrometry using a novel interface. *J. Chromatogr. A*. 2014; 1304: 227–233.
- Mendez H., Lavilla I., Bendicho C. Mild sample pretreatment procedures based on photolysis and sonolysis-promoted redox reactions as a new approach for determination of Se(IV), Se(VI) and Se(-II) in model solutions by the hydride generation technique with atomic absorption and fluorescence detection. *J. Anal. Atom. Spectrom.* 2006; 19: 1379–1385.
- Michalke B. Element speciation definitions, analytical methodology, and some examples. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2003; 56(1): 122–139.
- Miroshnikov S.A., Notova S.V., Skalnaya M.G. et al. Speciation of serum copper and zinc-binding high-and low-molecular mass ligands in dairy cows using HPLC-ICP-MS technique. *Biological Trace Element Research*. 2022; 200(2): 591–599.
- Naranmandura H., Bu N., Suzuki K.T., Lou Y., Ogra Y. Distribution and speciation of arsenic after intravenous administration of monomethyl monothioarsenate acid in rats. *Chemosphere*. 2010; 81: 206–213.
- Nevado J.J.B., Martín-Doimeadios R.C.R., Krupp E.M., Bernardo F.J.G., Fariñas N.R., Moreno M.J., Wallace D., Ropero M.J.P. Comparison of gas chromatographic hyphenated techniques for mercury speciation analysis. *J. Chromatogr. A*. 2011; 1218: 4545–4551.
- Panhwar A.H., Tuzen M., Hazer B., Kazi T.G. Solid phase microextraction method using a novel polystyrene oleic acid imidazole polymer in micropipette tip of syringe system for speciation and determination of antimony in environmental and food samples. *Talanta*. 2018; 184: 115–121.
- Panhwar A.H., Tuzen M., Hazer B., Kazi T.G. Solid phase microextraction method using a novel polystyrene oleic acid imidazole polymer in micropipette tip of syringe system for speciation and determination of antimony in environmental and food samples. *Talanta*. 2018; 184: 115–121.
- Panhwar A.H., Tuzen M., Kazi T.G. Ultrasonic assisted dispersive liquid-liquid microextraction method based on deep eutectic solvent for speciation, preconcentration and determination of selenium species (IV) and (VI) in water and food samples. *Talanta*. 2017; 175: 352–358.
- Pena-Pereira F., Lavilla I., Bendicho C. Miniaturized preconcentration methods based on liquid-liquid extraction and their application in inorganic ultratrace analysis and speciation: A review. *Spectrochim. Acta B*. 2009; 64: 1–15.
- Rahman I.H.A., Chua-anusorn W., Webb J. et al. Characterization of dugong liver ferritin. *Anal. Chim. Acta*. 1999; 393: 235–243.

- Rekhi H., Rani S., Sharma N., Malik A.K. A review on recent applications of high-performance liquid chromatography in metal determination and speciation analysis. *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2017; 47: 524–537.
- Reyes L.H., Mar J.L.G., Rahman G.M.M., Seybert B. Simultaneous determination of arsenic and selenium species in fish tissues using microwave-assisted enzymatic extraction and ion chromatography–inductively coupled plasma mass spectrometry. *Talanta.* 2012; 78: 983–990.
- Sánchez-Rodas D., Mellano F., Martínez F., Palencia P., Giráldez I., Morales E. Speciation analysis of Se-enriched strawberries (*Fragaria ananassa* Duch) cultivated on hydroponics by HPLC-TR-HG-AFS. *Microchem. J.* 2016; 127: 120–124.
- Sarmiento-Gonzalez A., Ensinar J.R., Cantarero-Roldan A.M. et al. HPLC-ICP MS and Stable Isotope-Labeled Approaches To Assess Quantitatively Ti(IV) Uptake by Transferrin in Human Blood Serum. *Anal. Chem.* 2008; 80: 8702–8711.
- Shuvaeva O.V., Gustaytis M.A., Anoshin G.N. Mercury speciation in environmental solid samples using thermal release technique with atomic absorption detection. *Anal. Chim. Acta.* 2008; 621: 148–154.
- Teran-Baamonde J., Bouchet S., Tessier E., Amouroux D. Development of a large volume injection method using a programmed temperature vaporization injector-gas chromatography hyphenated to ICP-MS for the simultaneous determination of mercury, tin and lead species at ultra-trace levels in natural waters. *J. Chromatogr. A.* 2018; 1547: 77–85.
- Timerbaev A.R. Element speciation analysis by capillary electrophoresis: What are the hints on becoming a standard analytical methodology. *Anal. Chim. Acta.* 2001; 433: 165–180.
- Vieira M.A., Ribeiro A.S., Curtius A.J., Sturgeon R.E. Determination of total mercury and methylmercury in biological samples by photochemical vapor generation. *Anal. Bioanal. Chem.* 2007; 388: 837–847.
- Welna M., Pohl P. Potential of the hydride generation technique coupled to inductively coupled plasma optical emission spectrometry for non-chromatographic As speciation. *J. Anal. Atom. Spectrom.* 2017; 32: 1766–1779.
- Xi J.C., He M.C., Wang K.P., Zhang G.Z. Comparison of masking agents for antimony speciation analysis using hydride generation atomic fluorescence spectrometry. *Front. Environ. Sci. Eng.* 2015; 9: 970–978.
- Yang Y., Tan Q., Lin Y., Tian Y.F., Wu L., Hou X.D., Zheng C.B. Point discharge optical emission spectrometer as a gas chromatography (GC) detector for speciation analysis of mercury in human hair. *Anal. Chem.* 2018; 90: 11996–12003.
- Zeng C.J., Yan Y.Y., Tang J., Wu Y.H., Zhong S.S. Speciation of Arsenic (III) and Arsenic(V) based on Triton X-100 hollow fiber liquid phase microextraction coupled with flame atomic absorption spectrometry. *Spectrosc. Lett.* 2017; 50: 220–226.
- Zhang L., Morita Y., Sakuragawa A., Isozaki A. Inorganic speciation of As(III, V), Se(IV, VI) and Sb(III, V) in natural water with GF-AAS using solid phase extraction technology. *Talanta.* 2007; 72: 723–729.

#### Информация об авторе:

Дмитрий Михайлович Ляпуновский – аспирант, стажер-исследователь НИИ Молекулярной и клеточной медицины, Медицинский институт; ведущий химик-аналитик;  
ORCID: 0009-0003-4863-1792

## SEPARATION METHODS FOR SPECIATION ANALYSIS IN BIOMEDICAL RESEARCH

**D.M. Lyapunovsky**

Peoples' Friendship University of Russia;  
6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation  
ANO "Center for Biotic Medicine",  
Zemlyanoy Val str., d. 46, Moscow, 105064, Russian Federation

**ABSTRACT.** Speciation analysis (analysis of chemical forms of elements) is an important field in analytical chemistry, which makes it possible to determine not only the total content of an element, but also its specific chemical forms (types). As a rule, two complementary methods are needed for speciation analysis of trace elements – separation and detection. The first ensures efficient and reliable separation of forms, while the second ensures adequate detection and quantification. This is especially important for understanding the bioavailability, toxicity, and environmental impact of the elements. The article considers the most modern, applied and available methods of separation of forms of some chemical elements. Progress in analytical tools and methodology makes it possible to identify and analyze the forms presented in a specific individual system.

**KEYWORDS:** speciation analysis, inductively coupled plasma mass spectrometry, high performance liquid chromatography, capillary electrophoresis, selenium, arsenic, mercury.

**For citation:** Lyapunovsky D.M. Separation methods for speciation analysis in biomedical research. *Trace elements in medicine.* 2025;26(2):55–62. DOI: 10.19112/2413-6174-2025-26-2-55-62.

#### Information about the author:

D.M. Lyapunovsky – Post-graduate Student, Research Intern, Research Institute of Molecular and Cellular Medicine, Medical Institute; Leading Analytical Chemist;  
ORCID: 0009-0003-4863-1792

Поступила 10 февраля 2025 года  
Принята к публикации 30 мая 2025 года

## ЮБИЛЕИ



### **ЕКАТЕРИНА ИВАНОВНА СЛОБОЖАНИНА (к 80-летию со дня рождения)**

10 марта 2025 года исполнилось 80 лет известному ученому-биофизику, главному научному сотруднику лаборатории медицинской биофизики Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, члену-корреспонденту НАН Беларуси, доктору биологических наук, профессору Екатерине Ивановне Слобожаниной.

Екатерина Ивановна родилась в г.п. Лельчицы Гомельской области Беларуси. После окончания с отличием в 1967 году биологического факультета Белорусского государственного университета она поступила в аспирантуру Лаборатории биофизики и изотопов АН БССР по специальности «биофизика». В 1972 г. Е.И. Слобожанина защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата по теме «Исследование особенностей структурного состояния белков в клетке и биологических мембранах», а в 1992 году – диссертацию на соискание ученой степени доктора биологических наук «Структурная лабильность мембран эритроцитов». В 2000 году Екатерина Ивановна была избрана членом-корреспондентом НАН Беларуси.

Вся научная деятельность Екатерины Ивановны неразрывно связана с Институтом биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (до 2004 года – Институт фотобиологии НАН Беларуси), где она прошла путь от младшего научного сотрудника до заместителя директора по научной работе. С 1999 по 2021 год руководила лабораторией медицинской биофизики.

Проведенные под руководством Е.И. Слобожаниной исследования позволили:

обнаружить связь фотоники и структурной динамики белковых макромолекул в растворе и в составе биологических мембран;

сравнить чувствительность различных параметров собственной и зондовой флуоресценции к изменению структурного состояния белков в растворе;

установить закономерности модификации структурно-функционального состояния биомембран при воздействии на них физико-химических факторов различной природы и специфичности, связь между структурными изменениями мембран клеток, метаболическими сдвигами и развитием патологических процессов в организме;

доказать применимость флуоресцентных методов для выявления особенностей структурного состояния белков и липидов в биомембранах и биологических жидкостях при патологии, что стало основой для широкого использования люминесценции в медико-биологических исследованиях по диагностике заболеваний.

Изучение под руководством Е.И. Слобожаниной молекулярных и мембранных механизмов возникновения патологических процессов в организме позволило расширить информацию об их патогенезе и создать новые способы диагностики заболеваний человека:

разработаны экспресс-методы для дифференциальной диагностики заболеваний суставов, диагностики внутриутробных пороков развития плода и других видов патологии на основе изучения и оценки особенностей собственной и зондовой люминесценции синовиальной и ам-

ниотической жидкостей при развитии патологических процессов в организме;

определен редокс-зависимый механизм регуляции функциональной активности мембранных белков-транспортёров, ассоциированных с множественной лекарственной устойчивостью клеток;

изучен механизм эритропения и показана его роль в развитии анемических состояний человека.

Возглавляемый Екатериной Ивановной цикл работ по исследованиям в области биоэлементологии позволил:

получить фундаментальные данные о мембранотропных эффектах токсичных (свинец, никель) и потенциально токсичных (алюминий, литий и др.) металлов *in vivo* и *in vitro*;

выявить механизм токсического действия ионов алюминия на лимфоциты человека, в основе которого лежат процессы деполяризации мембран митохондрий и развитие окислительного стресса;

оценить роль дисбаланса эссенциальных и потенциально токсичных микроэлементов в формировании метаболического синдрома;

изучить молекулярно-мембранные механизмы токсичности амилоидных агрегатов белков;

исследовать роль алюминия в развитии деменции;

определить роль внутриклеточного лабильного пула ионов цинка в процессах поддержания устойчивости клеток к окислительному стрессу в норме и при метаболическом синдроме;

оценить роль металлотионеинов и цинка в поддержании жизнеспособности клеток при патологии.

Совместно с Институтом микробиологии НАН Республики Беларусь Е.И. Слобожанина и ее сотрудники участвовали в проведении мониторинга содержания селена на всех этапах технологии получения обогащенных селеном кормовых дрожжей и освоения их в производстве.

Большую практическую значимость представляют собой научные исследования, проводимые в настоящее время в области биоэлементологии, медицинской и мембранной биофизики, которые сосредоточены:

на поиске чувствительных молекулярных маркеров и новых мишеней для фармакологической коррекции онкогематологических заболеваний;

изучении антиоксидантного и микроэлементного статуса клеток и их связи с изменением структурно-функционального состояния

мембран эритроцитов у пациентов с артериальной гипертензией;

выявлении влияния эндогенного лактоферрина на процессы феррокинетики в организме детей с железодефицитными состояниями.

Е.И. Слобожанина – автор свыше 500 научных трудов, из которых 6 монографий, 14 авторских свидетельств и патентов на изобретения. Большой интерес у специалистов, работающих в области биофизики, биохимии, цитологии, биоэлементологии, и других специалистов, интересующихся проблемой конформационной лабильности белков и мембран, вызывают итоги фундаментальных работ Екатерины Ивановны, изложенные в монографиях «Спектральный люминесцентный анализ в медицине» (1989 г., в соавторстве с Е.А. Чернищом); «Элементоз избытка алюминия» (2014 г., в соавторстве с Н.А. Гресью). «Цинк в живом организме: Биологическая роль и механизмы действия. (2021 г., в соавторстве с Ю.М. Гармаза)

За последние 5 лет под руководством Е.И. Слобожаниной разработаны имеющие большую практическую значимость следующие лабораторные технологии:

метод оценки обеспеченности ребенка железом при железодефицитных анемиях;

клеточная тест-система для определения чувствительности лейкозных клеток к лекарственным средствам в зависимости от их редокс-состояния;

иммуносенсорная платформа на основе оксида цинка для детекции лейкозных клеток в организме человека.

Свою научную работу Екатерина Ивановна успешно сочетает с большой научно-организационной и общественной деятельностью. На многих международных конгрессах и конференциях она неоднократно выступала с пленарными докладами. Более десяти лет Е.И. Слобожанина являлась председателем государственной экзаменационной комиссии на биологическом факультете Белорусского государственного университета.

Екатерина Ивановна награждена Почетными грамотами НАН Беларуси, ВАК Республики Беларусь и Министерства здравоохранения Республики Беларусь, нагрудным знаком отличия имени В.М. Игнатовского НАН Беларуси и медалью Франциска Скорины.

Екатерину Ивановну отличает энергия человека, умеющего привлечь к себе учеников, передать им свои знания, веру в успех, напра-



вить работу, заботливо растить молодые кадры. Под ее руководством подготовлено 14 кандидатских и 1 докторская диссертация, выполнены десятки дипломных работ и магистерских диссертаций.

В течение 30 лет Е.И. Слобожанина является председателем Совета по защите диссертаций Д 01.37.01 по специальности «биофизика», действующем при Институте биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, и членом совета по защите диссертаций Д.03.11.01 при РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологии МЗ РБ (специальность – гематология и переливание крови). Екатерина Ивановна также является членом совета Общественной организации фотобиологов и биофизиков; членом Европей-

ского общества биохимиков; членом редакционных коллегий журналов «Биофизика» (Россия), «Новости медико-биологических наук», «Здравоохранение» и «Веснік Палескага дзяржаўнага ўніверсітэта. Серыя прыродазнаучых навук», членом редакционного совета журнала «Микроэлементы в медицине» (Россия).

Талант ученого, педагога и организатора науки сочетается у Е.И. Слобожаниной с высокими человеческими качествами. Глубокое уважение вызывает ее активная жизненная позиция, высокие моральные качества, житейская мудрость, принципиальность и оптимизм. Екатерина Ивановна доброжелательна и проста в общении с коллегами, пользуется заслуженным уважением и авторитетом среди них.

**Редакционная коллегия и редакция журнала «Микроэлементы в медицине»,  
сердечно поздравляют Екатерину Ивановну с 80-летием,  
желают ей здоровья, благополучия,  
плодотворной научной и организаторской деятельности  
и дальнейших успехов на благо отечественной и мировой науки!**

## ЮБИЛЕИ

**ТАТЬЯНА ЯКОВЛЕВНА КОРЧИНА  
(к 70-летию со дня рождения)**

9 марта 2025 г. исполнилось 70 лет Татьяне Яковлевне Корчиной – доктору медицинских наук, профессору кафедры общей и факультетской хирургии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, члену редакционной коллегии журнала «Микроэлементы в медицине».

В научно-педагогическую работу Т.Я. Корчина пришла из практического здравоохранения, где проработала 25 лет врачом бригады интенсивной терапии и старшим врачом смены на скорой помощи городов Караганды и Сургута. Имеет высшую квалификационную категорию.

Начиная с 2002 г., Татьяна Яковлевна тесно взаимодействует с АНО "Центром биотической медицины" (Москва), где под руководством профессора А.В. Скального проводились научно-практические работы, направленные на диагностику и коррекцию заболеваний, связанных с дисбалансом химических элементов в окружающей среде и организме человека; с 2002 г. является членом Российского общества медицинской элементологии.

Т.Я. Корчина – инициатор и организатор первых исследований элементного состава волос коренного (ханты) и некоренного населения Ханты-Мансийского автономного округа (Тюменская область), а также минерального состава объектов окружающей среды (вода, почва, продукты питания). Со временем изучение элементного состава волос и биогеохимические исследования расширились, охватив Ямало-Ненецкий автономный округ и южные регионы

Тюменской области, в том числе г. Тюмень. Данные исследования проводятся аспирантами Татьяны Яковлевны и включают различные возрастные, половые, профессиональные и нозологические группы населения северных округов (Ханты-Мансийского и Ямало-Ненецкого), входящих в состав Тюменской области.

Под руководством и при непосредственном участии профессора А.В. Скального, с участием Т.Я. Корчиной в Ханты-Мансийской государственной медицинской академии проведен Международный научно-практический круглый стол «Макро- и микроэлементы в организме человека и окружающей среды арктической и приарктической зон Российской Федерации», 14-17 февраля 2022 г. (г. Ханты-Мансийск).

По результатам исследований, Т.Я. Корчиной опубликовано более 260 научных и учебно-методических работ, в том числе более 12 монографий, среди которых «Витамины и микроэлементы: особенности северного региона» (2014), переработанное и дополненное издание которой готовится к выпуску. В то же время Татьяна Яковлевна является автором 12 учебно-методических работ, из которых 8 имеют гриф Учебно-методического отдела и Координационного Совета по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» Первого московского федерального университета им. И.М. Сеченова. В число вышеуказанных изданий входит учебно-методическое пособие для студентов, аспирантов и ординаторов «Витамины и микроэлементы на страже здоровья», яв-

ляющееся теоретической базой для преподавания Татьяной Яковлевной соответствующего элективного курса вышеназванным категориям обучающихся.

Т.Я. Корчина является одним из исполнителей комплексной научной программы Ханты-Мансийской государственной медицинской академии «Механизмы адаптации и гомеостаза у человека в норме и при патологии в условиях северных территорий». Активное участие Татьяна Яковлевна принимала в подготовке и выполнении государственного задания Департамента образования и молодежной политики ХМАО-Югры «Физиологические особенности

психоэмоционального состояния, витаминно-элементного статуса и окислительного метаболизма у населения северного региона в зависимости от возраста, пола профессиональной деятельности. Оценка критериев адаптивных реакций в организме, подвергающегося воздействию факторов риска и обоснование их коррекции».

Т.Я. Корчина награждена Председателем Совета ректоров вузов ХМАО-Югры Знаком «За заслуги перед высшей школой Югры» (17.12.2021); Татьяне Яковлевне присвоено почетное звание «Почетный работник сферы образования Российской Федерации» (26.09.2024).

**Редакционная коллегия и редакция журнала «Микроэлементы в медицине»,  
сердечно поздравляют Татьяну Яковлевну с 70-летием,  
желают ей здоровья, благополучия, плодотворной научной и организаторской деятельности  
и дальнейших успехов на благо отечественной и мировой науки!**

## ИНФОРМАЦИЯ

**XVI МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
SCIENCE4HEALTH 2025**

15–17 мая 2025 г. в стенах Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы состоялась XVI Международная научная конференция Science4Health (<https://science4health.rudn.ru>). Мероприятие собрало более 400 участников и слушателей – исследователей в области клинической и фундаментальной медицины, медицинской биологии, биоинформатики, IT/AI-специалистов, студентов, ординаторов и аспирантов. В течение трех дней участники конференции вели активное обсуждение актуальных вопросов медицины и здравоохранения, интеграции фундаментальных исследований и клинической практики.

Конференция охватывала широкий спектр тематических направлений:

- фундаментальная медицина – биология единичных клеток, биохимия, иммунология, медицинская элементология, микробиология, молекулярная генетика, структурная биология и др.;
- клиническая медицина – акушерство и гинекология, кардиология, онкология, педиатрия, хирургия и др.;
- стоматология, в том числе цифровая стоматология, ортодонтия и хирургическая стоматология;
- фармация и клиническая фармакология;
- общественное здоровье и организация здравоохранения;
- IT и искусственный интеллект в медицине и биологии;
- разработка и внедрение биомедицинских продуктов.

Всего за три дня работы на Science4Health 2025 было заслушано более 200 научных докладов. Помимо традиционных очных и стендовых докладов, конференция включала в себя также тематические круглые столы, интерактивные сессии, студенческую олимпиаду, биомедицинский квиз, хакатон по разработке новых медицинских продуктов.

На секции медицинской элементологии, прошедшей 16 мая, было представлено 6 докладов, охвативших широкий круг вопросов, связанных с ролью макро- и микроэлементов в организме человека, а также современными методами диагностики и коррекции элементного статуса. Были рассмотрены вопросы биохимии макро- и микроэлементов при развитии заболеваний, профилактике и терапии, обсуждены цифровые методы диагностики элементного статуса и новые подходы к коррекции нарушений. Особое внимание было уделено интеграции лабораторных и клинических подходов: от фундаментальной научной базы до практических рекомендаций. С докладом о применении микроэлементов в восстановительных практиках в перинатальной медицине выступила Наталья Сяитовна Трифонова, д.м.н., профессор, заведующая акушерским наблюдательным отделением Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Сеченовского Университета; Светлана Анатольевна Лебедева, д.б.н., доцент, профессор кафедры фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина Первого МГМУ имени И.М. Сеченова представила доклад о новых исследованиях в области изучения биологической роли цинка; к.г.-м.н., главный научный сотрудник Института минералогии, геохимии и кристаллохимии редких элементов (ИМГРЭ) Иосиф Файтелевич Вольфсон в докладе о роли микроэлементов в активности почвенных бактерий-актиномицетов представил данные исследований на стыке микробиологии и геохимии; к.б.н., доцент кафедры медицинской элементологии Медицинского института РУДН Татьяна Александровна Лобаева выступила с сообщением об особенностях элементного статуса онкологических пациентов; лаборант Центра биоэлементологии и экологии человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Галина Дмитриевна Морозова сделала доклад о биохимической значимости селена и селенопротеинов; стажер-исследователь НИИ молекулярной и клеточной медицины Медицинского института РУДН Дмитрий Михайлович Ляпуновский представил сравнение аналитических методов ААС и ИСП-МС в практике медицинской элементологии. Секция отличалась высокой научной насыщенностью, междисциплинарным подходом и активным участием слушателей. Обсуждение докладов подтвердило актуальность медицинской элементологии как развивающегося направления, критически важного для персонализированной медицины и профилактики.

В целом XVI конференция Science4Health 2025 выступила динамичной площадкой для дискуссий и обмена знаниями на стыке биомедицины, клинической науки и технологий. Многообразие форматов – от секций до хакатона – позволило участникам реализовать новые идеи и наладить сотрудничество. Организаторский подход, объединяющий опыт ведущих учёных и свежие взгляды молодых исследователей, обеспечил высокую научную и практическую ценность конференции.

## XI МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «МИКРОЭЛЕМЕНТЫ И МИНЕРАЛЫ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ, МЕДИЦИНЕ И БИОЛОГИИ»

28–31 мая 2025 г. в г. Тимишоара (Румыния) состоялась XI Международная конференция «Микроэлементы и минералы в окружающей среде, медицине и биологии» Федерации Европейских обществ по микроэлементам и минералам (FESTEM).

XI Международная конференция «Микроэлементы и минералы в окружающей среде и биологии» организована и проводится при непосредственном участии Федерации Европейских обществ по изучению микроэлементов (FESTEM). В цели и задачи этой конференции входит содействие разработке и реализации международных, национальных и региональных проектов и программ, направленных на усиление научного, практического и профилактического направления здравоохранения; повышение уровня здоровья населения; профессиональная консолидация, укрепление и развитие профессиональных связей и гуманитарных контактов между специалистами, занятыми в сфере медицинской элементологии и смежных областях; осуществление профессиональных и научных связей с зарубежными медицинскими обществами и их членами, занимающимися вопросами медицинской элементологии и смежными областями, со специалистами и организациями других медицинских специальностей; развитие международных научных связей.

На церемонии открытия конференции профессору Б. Михалке была вручена премия Габриэля Бертрана. С приветственным словом к участникам выступили члены правления FESTEM: профессор Флорин Музелин, профессор Д. Шаумлефель и др. Научную программу открыл пленарный доклад профессора Б. Михалке о роли марганца и железа (анализ элементов и окислительно-восстановительных процессов) в нейродегенеративных и других заболеваниях.



Программа конференции включала в себя заседания пяти секций с устными докладами и четыре секции с постерными докладами, в работе которых приняли участие ученые из Франции, Италии, Румынии, России, Казахстана, Бразилии, США, Испании, Германии, Венгрии. С российской стороны в работе конференции приняли участие профессор Сеченовского Университета И.В. Гравель (Москва) и С.Ф. Алексеенко (Санкт – Петербург).

На секции «Здоровье и болезни людей и животных» (председатель Л. Шаватте) с докладами выступили Ф. Лугли (Италия), В. Балтер (Франция), С. Сильвестру (Румыния), В. Нава (Испания), Е. Бадеа (Румыния). Обсуждались вопросы элементов в эволюции человека, фракционирования изотопов и здоровья человека, плоды рожкового дерева как источник микроэлементов для человека, влияние пола, возраста, рациона питания и среды обитания на концентрацию макро- и микроэлементов в шерсти собак и кошек. Во второй части секции доклады представили А. Де Ман (Франция), А. Алексеенко (Россия), Х. Форсвилль (Франция). Обсуждалась роль микроэлементов при сепсисе; влияние добавок цинка на функцию ресничек и восстановление слизистой оболочки у пациентов с хроническим риносинуситом, перенесших эндоскопическую операцию на околоносовых пазухах; селенит – питательное вещество или лекарственное средство.

Секция «Нейротоксичность микроэлементов» (председатели Дж. Борнхорст и М. Винсетти) представила доклады на темы: транспортеры марганца и железа, BTBD9 и взаимодействие альфа-синуклеина при синдроме беспокойных ног (М. Ашнер, США); нейротоксичность меди – последствия дисгомеостаза меди в клет-

ках головного мозга человека (Б. Витт, Германия); содержание никеля, свинца и меди в волосах детей с расстройствами аутистического спектра: внимание к потенциальным половым различиям (М. Фиоре, Италия); воздействие селена и биомаркеры нейродегенерации: перекрестное исследование у лиц с легкими когнитивными нарушениями с ранним началом (Т. Урбано, Италия).

В работе секции «*Окружающая среда и токсикология*» (председатели М. Льоренте и Д. Шаумлеффель) приняли участие С. Дехелан, И. Радулов, А. Виза, Н. Немеш (Румыния), Ф.А. Казиян Плаза (Венгрия) и К. Копат (Италия). Обсуждались вопросы: современные методы тестирования микроэлементов *in vivo* и *in vitro*; тяжелые металлы в цепочке почва–растение–животное; подходы зеленой химии к синтезу и применению металлоорганических каркасов; установление исходных условий для оценки экологических рисков: систематический обзор утилизации хвостов горнодобывающей промышленности в приграничном регионе Румыния – Сербия; поиск лития в гранитоидных породах южной Венгрии методом лазерно-индуцированной спектроскопии разрушения методом элементного картирования; геопространственная эпидемиология бокового амиотрофического склероза (БАС) в районе Этны и потенциальная роль вулканических металлов.

Секция «*Микроэлементы и нарушения обмена веществ*» (председатели И. Хинингер и М. Гонсалес Эстега) обсудила вопросы: цинк, иммунитет и кишечный барьер (М. Маарес, Германия); влияние приема селена на уровень липидов в крови: систематический обзор и метаанализ «доза-эффект» рандомизированных клинических исследований (Т. Урбано, Италия); микроэлементы и минералы в формулах с макропользой (О. Тимнеа, Румыния); влияние отмены алкоголя и приема добавок цинка на иммунные нарушения при метаболической дисфункции и алкогольной болезни печени (К. Банчиу, Румыния).

На секции «*Биодоступность микроэлементов*» (председатель Б. Михалке) обсуждались: процедуры трансцеллюлярного транспорта *in vitro* для оценки биодоступности неорганических наночастиц при приеме внутрь: от статических подходов к динамическим микрофизиологическим устройствам (А. Мореда-Пинеиро, Испания); гепатоцеллюлярное перекрестное влияние микроэлементов (А. Кипп, Германия); ультрамикроэлементы в грудном сборе № 4 и его лекарственные формы (И. Гравель, Россия); долгосрочные последствия воздействия неорганического селена, содержащегося в питьевой воде, на риск развития диабета 2-го типа (М. Малавольти, Италия).

Победители постерной секции награждены ценными призами, все докладчики получили сертификаты об участии, материалы конференции опубликованы отдельным выпуском.

## СОДЕРЖАНИЕ

### ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ – TOPICAL PAPERS

|                                                                                                                                                                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| М.Б. Хуссейн, И.И. Лапин, Х. Эль Яу Мусса, Т.В. Коробейникова<br>СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ О СОДЕРЖАНИИ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ<br>В ВОЛОСАХ И НОГТЯХ ПАЦИЕНТОВ С РПЖ И ДГПЖ В РАЗЛИЧНЫХ СТРАНАХ МИРА .....                                     | 3  |
| <i>M.B. Hussain, I.I. Lapin, H. Elh Yaou Moussa, T.V. Korobeinikova</i><br>COMPARATIVE ANALYSIS OF DATA ON THE CONTENT OF CHEMICAL ELEMENTS<br>IN THE HAIR AND NAILS OF PATIENTS WITH PCA AND BPH IN DIFFERENT COUNTRIES<br>OF THE WORLD ..... | 19 |
| Л.Л. Парнякова, Е.А. Гурьевская, И.В. Семенова, О.Н. Гореликова,<br>И.А. Гришечкина, М.Ю. Яковлев, И.Н. Рыжова<br>МИНЕРАЛЬНЫЕ ПРИРОДНЫЕ МЫШЬЯКОВИСТЫЕ ВОДЫ В КУРОРТНОЙ МЕДИЦИНЕ .....                                                          | 20 |
| <i>L.L. Parnyakova, E.A. Guryevskaya, I.V. Semenova, O.N. Gorelikova,</i><br><i>I.A. Grishechkina, M.Yu. Yakovlev, I.N. Ryzhova</i><br>EFFECTS OF NATURAL MINERAL ARSENIC WATERS ON THE HUMAN BODY .....                                       | 28 |

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ – ORIGINAL PAPERS

|                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Г.Д. Морозова, Т.В. Коробейникова, А.А. Тиньков<br>ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (НАЖБП)<br>И ОЖИРЕНИЯ С СОДЕРЖАНИЕМ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ<br>В ВОЛОСАХ ЖЕНЩИН .....               | 31 |
| <i>G.D. Morozova, T.V. Korobeinikova, A.A. Tinkov</i><br>STUDY OF THE RELATIONSHIP OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)<br>AND OBESITY WITH THE CONTENT OF ESSENTIAL CHEMICAL ELEMENTS<br>IN THE HAIR OF WOMEN..... | 39 |
| С.И. Мандров, Л.А. Жданова, А.В. Шишова, И.В. Иванова, Р.М. Ларюшкина<br>СУТОЧНЫЕ РИТМЫ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ, КОРТИЗОЛА МОЧИ<br>У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.....                              | 41 |
| <i>S.I. Mandrov, L.A. Zhdanova, A.V. Shishova, I.V. Ivanova, R.M. Laryushkina</i><br>DIURNAL RHYTHMS OF MACRO- AND MICROELEMENTS, URINE CORTISOL<br>IN CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY DISEASES .....                   | 46 |
| М.К. Молчанов, С.В. Нотова<br>НАРУШЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА<br>(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) .....                                                                                        | 48 |
| <i>M.K. Molchanov, S.V. Notova</i><br>MINERAL METABOLISM DISORDERS IN TYPE 2 DIABETES (EXPERIMENTAL STUDY).....                                                                                                             | 54 |

### МЕТОДИЧЕСКИЕ СТАТЬИ – METHODOICAL PAPERS

|                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Д.М. Ляпуновский<br>МЕТОДЫ РАЗДЕЛЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ SPECIATION-АНАЛИЗА<br>В БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ..... | 55 |
| <i>D.M. Lyapunovsky</i><br>SEPARATION METHODS FOR SPECIATION ANALYSIS IN BIOMEDICAL RESEARCH .....             | 62 |

**ЮБИЛЕИ – JUBILEE**

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| Екатерина Ивановна Слобожанина (к 80-летию со дня рождения) ..... | 63 |
| Татьяна Яковлевна Корчина (к 70-летию со дня рождения) .....      | 66 |

**ИНФОРМАЦИЯ – INFORMATION**

|                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| XVI Международная научная конференция Science4Health 2025 .....                                             | 68 |
| XI Международная конференция<br>«Микроэлементы и минералы в окружающей среде,<br>медицине и биологии» ..... | 69 |