

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В МЕДИЦИНЕ

TRACE ELEMENTS IN MEDICINE

Том 23

Март

March

Vol.23

Вып. 1

2022

2022

No. 1

Москва • 2022 • Moscow

**Орган Российского общества медицинской элементологии
и Института микроэлементов ЮНЕСКО**
*Journal of the Russian Society of Trace Elements in Medicine
and Trace Element - Institute for UNESCO*

**Журнал основан и издается при поддержке
АНО «Центр биотической медицины»**
*Founded and supported by
ANO "Centre for Biotic Medicine"*

Номер выпущен в марте 2022
Published in March 2022

Международный научно-практический рецензируемый журнал
Издается с 2000 г. на русском и английском языках
*The journal is peer-reviewing
Issued since 2000 in Russian and English*

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

Журнал выходит 4 раза в год
The journal is quarterly

Адрес редакции:
105064 Москва, ул. Земляной Вал, 46, АНО ЦБМ
E-mail: journaltem@gmail.com
Факс: (495)936-01-38

Address:
105064 Moscow, Zemlyanoy Val str., 46, NGO CBM
E-mail: journaltem@gmail.com
Fax: (495)936-01-38

Подписано в печать 25.03.2022. Формат 60×90/8
Гарнитура Таймс. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 9. Тираж 100 экз.

КАФЕДРЕ МЕДИЦИНСКОЙ ЭЛЕМЕНТОЛОГИИ РОССИЙСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ДРУЖБЫ НАРОДОВ – 5 ЛЕТ

Созданная в конце 2016 г. кафедра Медицинской элементологии под руководством доктора медицинских наук, профессора Скального Анатолия Викторовича является значимым звеном в успешной образовательной и научной деятельности Медицинского института Российского Университета Дружбы народов. За первые пять лет кафедра прошла период становления и вышла из него полностью сложившимся коллективом, работа которого направлена на обучение и воспитание молодого поколения, от которого в существенной мере будет зависеть здоровье жителей России и многих стран мира.

На кафедре сложился молодой, дружный и творческий коллектив единомышленников – ученых, педагогов, опытных врачей, биологов, провизоров, научные интересы которых переплетаются с научными интересами не только Российских, но и различных международных сообществ. Эффективная исследовательская деятельность, проводимая сотрудниками кафедры, способствует активизации публикационной активности. Результаты научных изысканий коллег публикуются в престижных отечественных и зарубежных научных изданиях, за 5 лет преподаватели кафедры опубликовали больше 100 научных работ. По показателю цитируемости публикаций уровня Q_1 – Q_2 кафедра является лучшей в Медицинском институте РУДН, а зав. кафедрой профессор А.В. Скальный – признан лучшим ученым Медицинского института.

Кроме активизации научных исследований, сотрудники кафедры постоянно занимаются совершенствованием учебного процесса. С введением в практику высшей школы федеральных образовательных стандартов высшего профессионального образования третьего поколения в вузах значительно модернизируется учебный процесс. Наиболее значимой сегодня является учебно-методическая деятельность кафедры. Разнообразие учебной нагрузки на кафедре требуют постоянной методической работы по созданию новых программ и переработки имеющихся. В настоящее время разработаны 8 учебных программ, изданы около 10 учебно-методических пособий, несколько монографий и учебных пособий, в том числе на английском языке. На кафедре студенты лечебного и стоматологического факультетов получают уникальные сведения о медицинской элементологии, биоэлементах в медицине, введении в нутрициологию.

Учитывая постоянный профессиональный рост и научное развитие кафедры, студенты имеют возможность заниматься исследовательской работой, участвовать не только во внутри вузовских, но и в межвузовских олимпиадах, научных конференциях и семинарах в рамках студенческого научного кружка.

Любое методическое обеспечение без педагога, его личностных качеств было бы бесполезным. Поэтому все сотрудники кафедры стараются совершенствовать свое педагогическое мастерство проходя различные программы повышения квалификации. При работе со студентами предпочтение отдается использованию эффективных форм проведения занятий. Практикуется применение методов мозгового штурма на практических занятиях, выдача индивидуальных творческих заданий студентам, включение в экзаменационные билеты проблемных вопросов и ситуационных задач. С развитием телекоммуникации сотрудники кафедры в своей работе используют дистанционные образовательные технологии. В планах кафедры, разработка и внедрение в образовательный процесс электронных интерактивных учебно-методических материалов. Это позволит улучшить учебный процесс, углубить знания студентов, приобщить их к информационным технологиям. Такой методический подход приносит положительные результаты. Эксклюзивность полученных на кафедре знаний позволяет готовить квалифицированных специалистов, а выпускникам Университета чувствовать себя уверенно на рынке труда.

Все проекты и разработки кафедры невозможно осуществить без грамотных и самоотверженных сотрудников. Здесь работают высококлассные специалисты. Добросовестность, благородство, профессионализм и компетентность – вот основные качества педагогов кафедры. Награды, почетные грамоты, дипломы, сертификаты и благодарственные письма – тому подтверждение. На сегодняшний день кафедра является центром притяжения талантов и примером грамотной реализации самых лучших традиций российского высшего образования, а ее сотрудники зарекомендовали себя как истинные профессионалы своего дела. Кафедра продолжает своё развитие, и мы уверены, что впереди и ее ждут новые горизонты победы, успехи и достижения.

Доцент кафедры «Медицинская элементология»
Медицинского института РУДН, к.б.н.

Ю.Н. Лобанова

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

СОЕДИНЕНИЯ КРЕМНИЯ И АТЕРОГЕНЕЗ (ОБЗОР)

С.П. Сапожников¹, В.С. Гордова², В.Е. Сергеева¹, В.А. Козлов¹¹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»,
428015, г.Чебоксары, пр. Московский, д.15² ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»,
236022, г.Калининград, ул. А. Невского, д.14

РЕЗЮМЕ. Синтетический аморфный кремнезем (SiO_2) широко используется в пищевой, фармацевтической и косметической промышленности. Он является одним из обязательных составных компонентов разрыхлителей, антислеживателей, загустителей, а также применяется для очистки различных спиртосодержащих жидкостей, включая пиво и вина. Считается, что SiO_2 инертен и биологически неактивен, и поэтому безопасен для здоровья человека в применяемых концентрациях и дозах. Тем не менее промышленные образцы SiO_2 содержат значительную долю наночастиц соединений кремния, и многочисленные исследования доказали, что наночастицы, в силу размеров, обладают особыми биологическими свойствами. Сведения о долгосрочных биологических эффектах наночастиц SiO_2 , выходящих за сроки проведения классических токсикологических экспериментов, не систематизированы. Цель обзора – систематизация сведений о возможном влиянии соединений кремния, поступающих в организм человека с питьевой водой, продуктами питания и вдыхаемым воздухом, на ключевые патогенетические механизмы развития атеросклероза. В обзоре систематизированы находящиеся в свободном доступе работы, посвященные изучению влияния неорганических соединений кремния, в первую очередь SiO_2 , на известные механизмы атерогенеза. Частицы нанокристаллического SiO_2 (размером от 30 до 58 нм), используемые в промышленности как *in vivo*, так и *in vitro*, дозозависимо стимулируют образование активных форм кислорода и оксида азота, активируют клеточный и коагуляционный гемостаз. Таким образом, наночастицы играют определенную роль в развитии повреждений эндотелия. Нанокристаллический SiO_2 также повышает активность макрофагов и активирует воспалительный каскад. Токсичное действие наночастиц SiO_2 обратно пропорционально их размеру, и чем меньше размер наночастиц, тем больше токсический эффект. Установлено, что наночастицы кремния усиливают своё негативное влияние в присутствии наночастиц диоксида титана и при сочетании с воздействием холода. Сделано заключение, что SiO_2 , широко используемый в пищевой, фармацевтической и косметической промышленности, непосредственно влияет на все ключевые этапы формирования атероматозной бляшки, и соответственно, нельзя исключить избыточное поступление SiO_2 в организм из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аморфный кремнезем, ортокремниевая кислота, питьевая вода, пищевые продукты, активные формы кислорода, эндотелиальная дисфункция, активация тромбоцитов, атеротромбоз.

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам ВОЗ, в 2019 г. от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умерло 17,9 млн человек – это 32% всех смертей в мире. По прогнозу ВОЗ, в 2030 г. от ССЗ может умереть около 23,6 млн человек. Известно, что атеросклероз – это хроническое прогрессирующее заболевание, при котором поражаются кровеносные сосуды. Оно лежит в основе ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний, которые, в свою очередь, вносят значительный вклад в смертность от ССЗ (Roth et al., 2020). Так, в 2008 г. из 17,3 млн летальных исходов ССЗ причиной

7,3 млн случаев смерти явились инфаркты, а причиной 6,2 млн случаев смерти – инсульты, что в целом составило 78,0% (World Health Organization, 2011).

Установлено, что патогенез атеросклероза и его поздних тромботических осложнений включает множественные клеточные события, такие как воспаление, эндотелиальная дисфункция, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, изменения внеклеточного матрикса и активация тромбоцитов. Они способствуют хроническому патологическому ремоделированию сосудистой стенки, образованию атероматозной язвы, стено-

* Адрес для переписки:

Сапожников Сергей Павлович

E-mail: adaptagon@mail.ru

зу сосудов и, в конечном итоге, росту и распространению тромбов. Новые исследования показывают, что ключевую роль в патогенезе атеротромбоза играют активация свертывания и дисфункция эндотелиальных клеток. Кроме того, все больше данных указывает на то, что с перепроизводством активных форм кислорода (АФК), которые, в свою очередь, участвуют в развитии и прогрессировании атеросклеротического заболевания, тесно связана и дефектная аутофагия (Perrotta, Aquila, 2015; Carresi et al., 2021).

За последние десятилетия значительно усилилось влияние на человека некоторых экологических факторов, одним из которых является диоксид кремния. Так, синтетический аморфный кремнезем (диоксид кремния – SiO_2) уже много лет используется в пищевой промышленности, например, для очистки пива и вин, в качестве агента, препятствующего слеживанию, для поддержания текучести порошковых продуктов и для загущения паст (Dekkers et al., 2011). Синтетический аморфный диоксид кремния, помимо пищевых продуктов и пищевых добавок, широко используется в фармацевтических препаратах, зубной пасте, косметике (Aureli et al., 2020).

Известно, что поступление диоксида кремния в организм через легкие оказывает негативное влияние. Так, приводятся данные о том, что длительное воздействие мелкодисперсных частиц (большая доля которых представлена SiO_2) было наиболее сильно связано со смертностью, вызванной ишемической болезнью сердца, нарушениями ритма, сердечной недостаточностью и остановкой сердца. Повышение содержания мелкодисперсных частиц на 10 мкг/м^3 в воздухе мегаполисов увеличивает риск смертности от сердечно-сосудистых причин на 8–18%. Установлено, что связанное с загрязнением воздуха снижение парасимпатического тонуса, а также нарушение способности организма замедлять сердечный ритм, могут способствовать повышению риска ССЗ и внезапной сердечной смерти среди уязвимых групп населения (Schneider et al., 2010). Некоторые исследования показали, что перемещение наночастиц диоксида кремния (30, 60 и 90 нм) из легких во внелегочные органы через альвеолярно-капиллярный барьер в системный кровоток, сопровождается повышением уровней активных форм кислорода (АФК), С-реактивного белка, интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли альфа (Pope et al., 2004; Du et al., 2013).

Появились и новые данные о биодоступности кремния. Ортокремниевая кислота, присутствующая в воде, является наиболее доступной формой для всех живых организмов, включая человека (Гордова и др., 2013). Помимо ортокремниевой кислоты наиболее важными источниками, выделяющими орто-кремниевую кислоту как биодоступную форму кремния, являются: коллоидная кремниевая кислота (гидратированный силикагель), силикагель (аморфный диоксид кремния) и цеолиты. Хотя все эти соединения практически нерастворимы в воде, они выделяют небольшую, но значительную равновесную концентрацию ортокремниевой кислоты (H_4SiO_4) при контакте с водой и физиологическими жидкостями. В то же время хорошо растворимые силикаты природных вод, такие как метасиликат натрия, в кислой среде желудка трансформируются в биодоступную ортокремниевую кислоту (Jurkić et al., 2013). То есть питьевая вода является для человека существенным источником биодоступного кремния.

В зависимости от использования воды из централизованных или нецентрализованных источников водоснабжения, употребление преимущественно растительных или животных продуктов, использования натуральных или переработанных продуктов питания общее количество поглощенного кремния может значительно различаться. Поэтому в настоящее время нельзя с уверенностью ответить на вопрос о целесообразности аннулирования ПДК кремния, скорее, речь может идти о коррекции норматива с учётом как особенностей действия кремния на организм человека, так и вклада его различных форм (Вапиров и др., 2017; Рахманин и др., 2021).

Информации о потреблении диетического кремния людьми недостаточно. Среднее ежедневное потребление кремния в Финляндии составляет 29 мг, в типичной британской диете – 20–50 мг (Varo, Koivistoinen, 1980). Продукты с высоким содержанием кремния включают зерновые, преимущественно овес, ячмень и некоторые сорта риса. Среднесуточное потребление кремния, вероятно, колеблется примерно от 20 до 50 мг с более низкими значениями для диет на основе животных продуктов. Содержание кремния в рационе питания взрослых в США, основанном на модели исследования общей диеты, составляет 19 мг/сут для женщин и 40 мг/сут для мужчин (Pennington, 1991). В другом исследовании установлено, что потребление кремния снижается с

возрастом ($p < 0,001$ с поправкой на пол). Основными источниками пищи для мужчин были пиво и бананы, а для женщин – бананы и стручковая фасоль. Кремний легко усваивался из продуктов питания; в среднем 41% проглоченного кремния выводился с мочой (Jugdaohsingh et al., 2002). Собственные балансовые исследования в Чувашии, которые позже вошли в основу монографии «Эколого-биогеохимические факторы среды обитания и здоровья», показали, что в водно-пищевых рационах сельских жителей кремниевое субрегиона концентрация кремния составляет летом $28,06 \pm 2,48$ мг/сут, а зимой – $31,40 \pm 3,30$ мг/сут. Следует уточнить, что в 1995–2000 гг., когда проводились исследования, подавляющая доля продуктов рациона состояла из продуктов со своего огорода или приобретенных на сельскохозяйственных рынках (Сапожников, 2001б).

Заслуживают внимания данные, полученные в долгосрочном когортном исследовании сердечно-сосудистой системы у жителей города Фрамингем (Штат Массачусетс, США), которое началось еще в 1948 г. и продолжается на данный момент уже в третьем поколении. При проведении анкетирования, учитывающего употребление различных продуктов питания, и определении концентрации кремния в продуктах питания, в крови и моче испытуемых, было установлено, что среднее потребление кремния у мужчин (30 и 33 мг/сут в исходных когортах «родителей» и «потомков» соответственно) было значительно выше, чем у женщин (соответственно 24 и 25 мг/сут в двух когортах ($p = 0,0001$), а с учетом среднего усвоения кремния из продуктов питания 40,9%, среднесуточное поглощение кремния составило у мужчин – 12,1 и 13,5 мг/сут, у женщин – 9,9 и 10,2 мг/сут в исходных когортах «родителей» и «потомков» соответственно. Авторы считают, что эти значения немного увеличились бы, если бы было учтено потребление кремния из питьевой воды (Jugdaohsingh et al., 2002).

Таким образом, есть ряд литературных данных, свидетельствующих о роли наночастиц соединений кремния в структуре смертности людей от сердечно-сосудистых причин, а также о влиянии соединений кремния на количественные параметры системы свертывания крови, дефектной аутофагии и производство активных форм кислорода (АФК), являющихся факторами атерогенеза.

Ц е л ь р а б о т ы – систематизировать сведения о возможном влиянии соединений кремния, поступающих в организм человека с

водой, продуктами питания и воздухом на ключевые патогенетические механизмы развития атеросклероза.

КРЕМНИЙ И АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА

Основной причиной индукции эндотелиальной дисфункции, приводящей к повреждению сосудов при некоторых метаболических нарушениях, в частности атеросклерозе, является дисбаланс между производством АФК и активностью клеточной антиоксидантной системы (Incalza et al., 2018).

При изучении влияния наночастиц диоксида кремния (SiNP) со средним диаметром 58 нм на эндотелиальные клетки пупочной вены человека было установлено, что после 24 ч инкубации наблюдается дозозависимое повышение генерации АФК и продукции малонового диальдегида, а также снижение активности глутатионпероксидазы. Наночастицы диоксида кремния также стимулировали высвобождение цитопротекторного оксида азота и активировали индуцибельную синтазу оксида азота (NOS), выработку медиаторов воспаления, включая IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , ICAM-1, VCAM-1 и MCP-1. Кроме того, SiNP запускают активацию Nrf2-опосредованной антиоксидантной системы, о чем свидетельствует индукция ядерного фактора к-легкой цепи-кВ и активация пути митоген-активируемых протеинкиназ (Guo et al., 2015). Дисфункцию эндотелиальных клеток вследствие окислительного стресса через пути JNK, p53 и ядерного фактора к-легкой цепи-кВ в результате влияния наночастиц кремнезема выявили и в другом исследовании (Liu, Sun, 2010). Те же исследователи установили, что SiNP в эндотелиальных клетках пупочной вены человека после 24 ч воздействия запускают аутофагию и апоптоз посредством передачи сигналов в пути митоген-активируемых протеинкиназ / Bcl-2 и PI3K / Akt / mTOR, опосредованной АФК, и впоследствии нарушают эндотелиальный гомеостаз (Guo et al., 2016; 2017).

Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) играет центральную роль в ряде возрастных субклинических (воспаление, атеросклероз, резистентность к инсулину) и клинических (ожирение, сопутствующие заболевания, синдром Вернера) состояний (Cesari et al., 2010). АФК приводят к изменению фибринолитической системы эндотелиальных клеток и способны активировать PAI-1, который также участвует в

развитии атеротромботического процесса, ингибируя фибринолиз (Vaughan D.E., 2005).

КРЕМНИЙ И СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

Под влиянием наночастиц кремнезема, введенного внутрибрюшинно в концентрации 0,5 мг/кг самцам мышей линии Tuck-Ordinary, происходит значительное сокращение времени тромботической окклюзии в пиальных венулах мышей с частицами размером 50 нм (-24% , $p < 0,01$) и 500 нм (-20% , $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Через 24 ч после введения наночастиц кремнезема было установлено статистически значимое снижение числа тромбоцитов, повышение концентрации ингибитора активатора плазминогена-1, фибриногена и фактора Виллебранда в плазме крови. В целом эффекты, наблюдаемые с SiNP меньшего диаметра, были более выраженными. Прямое добавление SiNP к необработанной крови мышей значительно индуцировало агрегацию тромбоцитов *in vitro* дозозависимым образом, и эти эффекты также были более выражены с SiNP размером 50 нм (Nemmar et al., 2014). Тромбоциты инкубировали в течение двух минут при 37 °C с аморфными SiNP разных размеров (10, 50, 150 и 500 нм) при различных концентрациях (от 1 до 200 мкг/мл). После взаимодействия с тромбоцитами SiNP индуцировали высвобождение NO из тромбоцитов с последующей массивной стимуляцией ONOO⁻, что приводило к низкому соотношению NO/ONOO⁻. При этом чем меньше были частицы, тем более неблагоприятным был эффект. Кроме того, SiNP индуцировали повышающую регуляцию экспрессии селектина Р и активацию гликопротеина P_{IIb}/P_{IIIa} на поверхностной мембране тромбоцитов, приводя к агрегации тромбоцитов через механизмы, зависимые от аденозиндифосфата и матриксной металлопротеиназы 2. Важно подчеркнуть, что все значения показателей количественных параметров агрегации тромбоцитов были обратно пропорциональны размеру наночастиц (Corbalan et al., 2012).

Связь между изменениями продукции АФК, активности системы свертывания крови и атерогенезом может заключаться в том, что при старении происходит усиление активности ферментов, продуцирующих АФК, таких как НАДФН-оксидаза, миелопероксидаза, несвязанная эндотелиальная синтаза оксида азота и липоксигеназы, а также подавление активности антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза и

глутатионпероксидаза. Этот дисбаланс может predispose к тромбозу, усиливая активацию тромбоцитов и системы коагуляционного гемостаза, а тромбирование вызывает эндотелиальную дисфункцию (Violi et al., 2017). Повреждение эндотелия, в свою очередь, способствует образованию атеросклеротических бляшек.

КРЕМНИЙ И АТЕРОГЕНЕЗ

Недавнее исследование аутофагии макрофагов (АМ) при атеросклерозе продемонстрировало новый путь, посредством которого эти клетки способствуют воспалению сосудов. Аутофагия макрофагов – это клеточный катаболический процесс, включающий доставку цитоплазматического содержимого к лизосомному механизму для окончательной деградации и повторного использования. Базальные уровни АМ играют важную роль в защите от атеросклероза при раннем начале процесса. Однако на более поздних стадиях патологии АМ становится дисфункциональной, и ее дефицит способствует воспалению сосудов, окислительному стрессу и некрозу бляшек (Maiuri et al., 2013).

Для исследования атерогенных эффектов SiO₂ *in vitro* культивируемые макрофаги мышей линии J774.1 инкубировали с наночастицами SiO₂ (SP, $d = 12$ нм, 0–20 мкг / мл). По сравнению с контрольными клетками, получено значительное дозозависимое увеличение окислительного стресса (до 164%), цитотоксичности (до 390%), измеряемой высвобождением лактатдегидрогеназы, и увеличение содержания триглицеридов до 63% (Petrick et al., 2016).

В эксперименте на крысах-самцах, употреблявших с питьевой водой 0,23–0,33 мг/сут кремния, было установлено, что в сравнении с группой животных, употреблявших 0,05–0,07 мг/сут кремния, наблюдается статистически значимое превышение концентрации общего холестерина и малонового диальдегида в сыворотке крови через 1 и 5 месяцев от начала эксперимента и через 2 месяца – малонового диальдегида в ткани печени (Сапожников, 2001а).

В экспериментальных исследованиях на клеточных культурах L-02 и HepG2 было установлено, что SiNP нарушают функцию лизосом за счет повреждения их ультраструктур, увеличения проницаемости мембран и подавления экспрессии лизосомных протеаз и катепсина В (Wang et al., 2017). В другом исследовании клетки карциномы шейки матки человека HeLa инкубировали в те-

чение 4 ч при 37 °C с SiNP, меченными флуоресцеин изотиоцианатом (FITC). Было продемонстрировано, что клатрин-независимый динамин 2-опосредованный кавеоларный захват поверхностно-функционализированных SiNP ухудшает жизнеспособность клеток вследствие развития лизосомальной дисфункции (Schütz et al., 2016).

Клетки линии гепатоцеллюлярной карциномы (HepG2) обрабатывали не модифицированными аморфными наночастицами SiO₂ размером 43 нм, которые диспергировали в бессывороточной среде DMEM в концентрациях 0, 25, 50, 100 и 200 мкг/мл в течение 3 и 24 ч. Результаты показали, что наночастицы SiO₂ могут привести к увеличению производства клеточных АФК в течение 3 и 24 ч воздействия. Более того, окислительный стресс, вызванный наночастицами кремния, может играть важную роль в повреждении митохондриальной мембраны и апоптозе клеток (Sun et al., 2011).

Интра трахеальное введение частиц кремнезема (25 мг/кг) в физиологическом растворе мышам линии C57BL/6N через 6 ч приводило к статистически значимому увеличению концентрации IL-1β, TNF-α и IL-6 в бронхоальвеолярной жидкости. Частицы кремнезема размером 30 нм вызывали более тяжелое воспаление легких, чем частицы размером 3000 нм. После двухчасового воздействия на макрофаги костного мозга мыши C57BL/6N частицами SiO₂ (0,3 мг/мл) было установлено, что они проникали в макрофаги через актиновый цитоскелет-зависимый путь и индуцировали активацию каспазы-1, но не каспазы-11. Частицы SiO₂ диаметром 30–1000 нм вызывали дестабилизацию лизосом, гибель клеток и секрецию IL-1β на значительно более высоких уровнях, чем частицы SiO₂ от 3000 до 10000 нм (Kusaka et al., 2014).

Воспалительный процесс, вызванный кремнеземом, начинается с активации инфламмасомы, что приводит к высвобождению зрелого IL-1β. Один из вышестоящих механизмов, вызывающих активацию инфламмасомы, – это лабильная фаголизосомальная мембрана после фагоцитоза частиц. Рассматривая лизис эритроцитов как модель повреждения мембраны, авторы выявили значимую сильную положительную корреляционную связь ($r = 0,827$) между гемолитической активностью и зависимым от инфламмасом высвобождением IL-1β для панели выбранных частиц кремнезема (Pavan et al., 2014).

Связь между воспалением, старением, атерогенезом и кремнием можно обнаружить и следую-

щим образом. В обзоре 410 литературных источников подробно разобрана взаимосвязь наличия в организме хронического воспаления и процессов старения, включая атерогенез (Fulop et al., 2018), обусловленных воспалительными цитокинами, теми, что выделяются макрофагами при взаимодействии с наночастицами. При этом наши собственные многолетние исследования показали, что ежедневное поступление с питьевой водой *ad libitum* кремния в концентрации 10 мг/л в течение 9 месяцев ускоряет возрастную инволюцию тимуса и селезенки крыс (Гордова и др., 2021).

Принимая во внимание результаты приведенных исследований, следует признать, что молекулярные взаимодействия *in vivo* существенно отличаются от взаимодействия клетки и аморфного кремнезема *in vitro*. Например, 6-часовое воздействие некристаллических частиц SiO₂ в нано- (SiNP, 5–20 нм, 50 нм) и субмикронных размерах индуцировало сильные ответы IL-1β как в премированной липополисахаридами макрофагоподобной клеточной линии, трансформированной вирусом лейкемии Абельсона (RAW264.7), полученной от мышей линии BALB/c, так и в первичных макрофагах легких крысы. Последние были более чувствительны к воздействию SiO₂, чем RAW-макрофаги, и их ответ был более выраженным. Эти данные могут свидетельствовать о том, что бактериальная инфекция через липополисахариды может усиливать острые воспалительные эффекты как некристаллических, так и кристаллических частиц кремнезема (Sandberg et al., 2012).

Интересные результаты были получены и при других комбинированных воздействиях. Было установлено, что интра трахеальные инстилляцией наночастиц SiO₂ в сочетании с воздействием холода (4 ч/день при 4 °C в течение 4 недель) вызывали более сильную системную воспалительную реакцию легочной ткани крыс Sprague-Dawley, а в белой жировой ткани и бурой жировой ткани мРНК провоспалительных цитокинов была более выраженной, нежели у животных, подвергавшихся только воздействию наночастиц кремния (Zhang, et al., 2017). То есть наночастицы диоксида кремния в сочетании с воздействием холода вызывают более сильную системную воспалительную реакцию. При исследовании индукции секреции IL-1β макрофагами, полученными из костного мозга мыши (BMDM) с помощью LPS-праймера B6 отдельными или комбинированными неорганическими наночастицами

SiO₂, TiO₂, NiO, Al₂O₃, ZnO и Ag, было обнаружено, что одновременная стимуляция наночастицами SiO₂ и TiO₂ (по 10 мкг/см³ каждый) синергически индуцировала секрецию IL-1β. Отдельно наночастицы кремния индуцировали секрецию IL-1β, начиная с 20 мкг/см³. Наночастицы Al₂O₃, ZnO и Ag вообще не индуцировали секрецию IL-1β даже при 100 мкг/см³ (Tsugita et al., 2017).

Видим, что разные эксперименты с наночастицами кремния позволяют сделать обобщение: максимально повреждающим действием являются наноразмерные и субмикронные частицы соединений кремния. В настоящее время этому можно дать убедительное естественно-научное объяснение. Как говорил Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм (Парацельс): «Яд лекарством, а лекарство ядом делает доза». С одной стороны, любая ферментативная система при избытке субстрата истощается. Поэтому при введении препаратов кремния наблюдаются дозозависимые эффекты, как это показано выше. С другой стороны, все зависит от пути введения, поскольку в клетках разных органов и в разных клетках одного органа гены ферментов, ответственных за детоксикацию чего бы то ни было, экспрессированы отнюдь не одинаково, это же справедливо и для клеточных культур. Например, при введении наночастиц SiO₂ в дозе выше 190 мкг/мл наблюдается токсическое действие на культуру клеток эпителия легких человека линии L-132 (Sahu et al., 2016), а при введении наночастиц SiO₂ мышам внутрь брюшины в дозе 50 мкг/кг отмечена активация перитонеальных макрофагов (Park E.J., Park K., 2009). Частицы SiO₂ размером 50 нм уменьшают количество живых нейронов в культуре клеток линии GT1-7 дозозависимым образом (Ariano et al., 2011).

Рассуждая о токсичности, по крайней мере, различных форм SiO₂, нужно учитывать, что в целостном организме в результате биодетоксикации он, скорее всего, преобразуется в ортокремниевую кислоту. Следовательно, токсичные эффекты, вероятнее всего, обусловлены именно этим метаболитом. Тогда как при работе с культурой клеток, похоже, наблюдаются прямые токсичные эффек-

ты наночастиц, поскольку условий для образования ортокремниевой кислоты в культуре клеток, как правило, нет, так как pH среды в культуре животных клеток в процессе культивирования обычно снижается от 7,4 до 7,0 и 6,8 вследствие накопления лактата даже в забуференных бикарбонатом средах (Meenakshi, 2013).

Наночастицы SiO₂ в силу своих размеров легко проникают в ткани живых организмов, минуя все биологические барьеры, например неповрежденную кожу в области запястья (Tinkle et al., 2003). Проницаемость кожи для наночастиц увеличивается после облучения ультрафиолетом (Mortensen et al., 2008). Максимальное проникновение для наночастиц наблюдается в легких (Hoet et al., 2004). Проницаемость кишечника для наночастиц зависит от типа заряда – положительно заряженные наночастицы через кишечник проникают в кровь значительно быстрее, чем отрицательно заряженные, но проницаемость обратно пропорциональна размеру частиц (Fröhlich, Roblegg, 2012). В кишечнике SiO₂ проникает через слизистую оболочку кишечника в результате пассивной диффузии по парацеллюлярному пути через межклеточные плотные соединения и накапливается внутриклеточно (Sergeant et al., 2017). Наночастицы SiO₂ размером от 5 до 809 нм быстро разрушаются в выделительных органах (печень и почки) до ортокремниевой кислоты и выводятся с мочой (Huang et al., 2013). Следует напомнить, что в химических процессах ортокремниевая кислота в водной среде образуется при щелочном pH в миллимолярной концентрации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, следует признать, что даже далеко не полный перечень работ убедительно демонстрирует влияние аморфного кремнезема на жизнеспособность эндотелиальных клеток, фибринолитическую активность плазмы, активирование тромбоцитов и другие патогенетические этапы развития атероматоза. Как следствие, избыточное поступление аморфного кремнезема может быть потенциальным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

- Вапилов В.В., Феоктистов В.М., Венскович А.А., Вапилова Н.В. К вопросу о поведении кремния в природе и его биологической роли. Ученые записки Петрозаводского государственного университета. 2017; 2(163): 95–102.
- Гордова В.С., Сапожников С.П., Сергеева В.Е., Карышев П.Б. Основы биосилификации. Вестник Чувашского университета. 2013; 3: 401–409.
- Гордова В.С., Сергеева В.Е., Сапожников С.П. Морфологическая адаптация внутренних органов к поступлению в организм водорастворимого соединения кремния. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2021; 208 с.

Рахманин Ю.А., Егорова Н.А., Михайлова Р.И., Рыжова И.Н., Кочеткова М.Г. О гигиеническом нормировании соединений кремния в питьевой воде (обзор литературы). Гигиена и санитария. 2021; 100(10): 1077–1083. doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-10-1077-1083.

Сапожников С. П. Эколого-биогеохимические факторы среды обитания и здоровья. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2001а; 96 с.

Сапожников С.П. Влияние эколого-биогеохимических факторов среды обитания на функциональное состояние и здоровье населения Чувашии. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2001б; 33 с.

Ariano P., Zamburlin P., Gilardino A., Mortera R., Onida B., Tomatis M., Ghiazza M., Fubini B., Lovisolo D. Interaction of spherical silica nanoparticles with neuronal cells: size-dependent toxicity and perturbation of calcium homeostasis. *Small*. 2011; 7(6):766–774. doi: 10.1002/sml.201002287.

Aureli F., Ciprotti M., D'Amato M., do Nascimento da Silva E., Nisi S., Passeri D., Sorbo A., Raggi A., Rossi M., Cubadda F. Determination of Total Silicon and SiO₂ Particles Using an ICP-MS Based Analytical Platform for Toxicokinetic Studies of Synthetic Amorphous Silica. *Nanomaterials (Basel)*. 2020; 10(5):888. doi: 10.3390/nano10050888.

Carresi C., Mollace R., Macri R., Scicchitano M., Bosco F., Scarano F., Coppoletta A.R., Guarnieri L., Ruga S., Zito M.C., Nucera S., Gliozzi M., Musolino V., Maiuolo J., Palma E., Mollace V. Oxidative Stress Triggers Defective Autophagy in Endothelial Cells: Role in Atherothrombosis Development. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(3): 387. doi: 10.3390/antiox10030387.

Corbalan J.J., Medina C., Jacoby A., Malinski T., Radomski M.W. Amorphous silica nanoparticles aggregate human platelets: potential implications for vascular homeostasis. *Int. J. Nanomedicine*. 2012; 7: 631–639. doi: 10.2147/IJN.S28293.

Dekkers S., Krystek P., Peters R.J., Lankveld D.P., Bokkers B.G., van Hoeven-Arentzen P.H., Bouwmeester H., Oomen A.G. Presence and risks of nanosilica in food products. *Nanotoxicology*. 2011; 5(3): 393–405. doi: 10.3109/17435390.2010.519836.

Du Z., Zhao D., Jing L., Cui G., Jin M., Li Y., Liu X., Liu Y., Du H., Guo C., Zhou X., Sun Z. Cardiovascular toxicity of different sizes amorphous silica nanoparticles in rats after intratracheal instillation. *Cardiovasc Toxicol*. 2013; 3(3): 194–207. doi: 10.1007/s12012-013-9198-y.

Fröhlich E., Roblegg E. Models for oral uptake of nanoparticles in consumer products. *Toxicology*. 2012; 291(1–3): 10–17. doi: 10.1016/j.tox.2011.11.004.

Fulop T., Witkowski J.M., Olivieri F., Larbi A. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol*. 2018; 40: 17–35. doi: 10.1016/j.smim.2018.09.003.

Guo C., Wang J., Yang M., Li Y., Cui S., Zhou X., Li Y., Sun Z. Amorphous silica nanoparticles induce malignant transformation and tumorigenesis of human lung epithelial cells via P53 signaling. *Nanotoxicology*. 2017; 11(9–10): 1176–1194. doi: 10.1080/17435390.2017.1403658.

Guo C., Xia Y., Niu P., Jiang L., Duan J., Yu Y., Zhou X., Li Y., Sun Z. Silica nanoparticles induce oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in vitro via activation of the MAPK/Nrf2 pathway and nuclear factor-κB signaling. *Int. J. Nanomedicine*. 2015; 10: 1463–1477. doi: 10.2147/IJN.S76114.

Guo C., Yang M., Jing L., Wang J., Yu Y., Li Y., Duan J., Zhou X., Li Y., Sun Z. Amorphous silica nanoparticles trigger vascular endothelial cell injury through apoptosis and autophagy via reactive oxygen species-mediated MAPK/Bcl-2 and PI3K/Akt/mTOR signaling. *Int. J. Nanomedicine*. 2016; 11: 5257–5276. doi: 10.2147/IJN.S112030.

Hoet P.H., Bröske-Hohlfeld I., Salata O.V. Nanoparticles – known and unknown health risks. *J. Nanobiotechnology*. 2004; 2(1): 12. doi: 10.1186/1477-3155-2-12.

http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cod_2008_sources_methods.pdf.1.

Huang X., Zhang F., Wang H., Niu G., Choi K.Y., Swierczewska M., Zhang G., Gao H., Wang Z., Zhu L., Choi H.S., Lee S., Chen X. Mesenchymal stem cell-based cell engineering with multifunctional mesoporous silica nanoparticles for tumor delivery. *Biomaterials*. 2013; 34(7): 1772–1780. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.11.032.

Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul. Pharmacol*. 2018; 100: 1–19. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005.

Jugdaohsingh R., Anderson S.H., Tucker K.L., Elliott H., Kiel D.P., Thompson R.P., Powell J.J. Dietary silicon intake and absorption. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2002; 75(5): 887–893. doi: 10.1093/ajcn/75.5.887.

Jurkić L.M., Cepanec I., Pavelić S.K., Pavelić K. Biological and therapeutic effects of ortho-silicic acid and some ortho-silicic acid-releasing compounds: New perspectives for therapy. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2013; 10(1): 2. doi: 10.1186/1743-7075-10-2.

Kusaka T., Nakayama M., Nakamura K., Ishimiya M., Furusawa E., Ogasawara K. Effect of silica particle size on macrophage inflammatory responses. *PLoS One*. 2014; 9(3): e92634. doi: 10.1371/journal.pone.0092634.

Liu X., Sun J. Endothelial cells dysfunction induced by silica nanoparticles through oxidative stress via JNK/P53 and NF-κappaB pathways. *Biomaterials*. 2010; 31(32): 8198–8209. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.07.069.

Maiuri M.C., Grassia G., Platt A.M., Carnuccio R., Ialenti A., Maffia P. Macrophage autophagy in atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 584715. doi: 10.1155/2013/584715.

Meenakshi A. Cell culture media: a review. *Mater Methods*. 2013; 3: 175–203. doi: 10.13070/mm.en.3.175.

Mortensen L.J., Oberdörster G., Pentland A.P., Delouise L.A. In vivo skin penetration of quantum dot nanoparticles in the murine model: the effect of UVR. *Nano Lett*. 2008; 8(9): 2779–2787. doi: 10.1021/nl801323y.

Nemmar A., Albarwani S., Beegam S., Yuvaraju P., Yasin J., Attoub S., Ali B.H. Amorphous silica nanoparticles impair vascular homeostasis and induce systemic inflammation. *Int. J. Nanomedicine*. 2014; 9: 2779–2789. doi: 10.2147/IJN.S52818.

- Park E.J., Park K. Oxidative stress and pro-inflammatory responses induced by silica nanoparticles in vivo and in vitro. *Toxicol Lett.* 2009; 184(1): 18–25. doi: 10.1016/j.toxlet.2008.10.012.
- Pavan C., Rabolli V., Tomatis M., Fubini B., Lison D. Why does the hemolytic activity of silica predict its pro-inflammatory activity? *Part Fibre Toxicol.* 2014; 11: 76. doi: 10.1186/s12989-014-0076-y.
- Perrotta I., Aquila S. The role of oxidative stress and autophagy in atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 2015: 130315. doi: 10.1155/2015/130315.
- Pope C.A. 3rd, Burnett R.T., Thurston G.D., Thun M.J., Calle E.E., Krewski D., Godleski J.J. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation.* 2004; 109: 71–77. doi: 10.1161/01.CIR.0000108927.80044.7F.
- Roth G.A., Mensah G. A., Johnson C. O., Addolorato G., et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020; 76(25): 2982–3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- Sahu D., Kannan G.M., Tailang M., Vijayaraghavan R., In Vitro Cytotoxicity of Nanoparticles: A Comparison between Particle Size and Cell Type. *Journal of Nanoscience.* 2016. Article ID 4023852; 9 p. <https://doi.org/10.1155/2016/4023852>.
- Sandberg W.J., Låg M., Holme J.A., Friede B., Gualtieri M., Kruszezski M., Schwarze P.E., Skuland T., Refsnes M. Comparison of non-crystalline silica nanoparticles in IL-1 β release from macrophages. *Part Fibre Toxicol.* 2012; 9: 32. doi: 10.1186/1743-8977-9-32.
- Schneider A., Hampel R., Ibal-Mulli A., Zareba W., Schmidt G., Schneider R., Rückerl R., Coudere J.P., Mykies B., Oberdörster G., Wölke G., Pitz M., Wichmann H.E., Peters A. Changes in deceleration capacity of heart rate and heart rate variability induced by ambient air pollution in individuals with coronary artery disease. *Part Fibre Toxicol.* 2010; 7: 29. doi: 10.1186/1743-8977-7-29.
- Schütz I., Lopez-Hernandez T., Gao Q., Puchkov D., Jabs S., Nordmeyer D., Schmutte M., Rühl E., Graf C.M., Haucke V. Lysosomal Dysfunction Caused by Cellular Accumulation of Silica Nanoparticles. *J. Biol. Chem.* 2016; 291(27): 14170–14184. doi: 10.1074/jbc.M115.710947.
- Sergent T., Croizet K., Schneider Y.J. In vitro investigation of intestinal transport mechanism of silicon, supplied as orthosilicic acid-vanillin complex. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017; 61(2). doi: 10.1002/mnfr.201600602.
- Sun L., Li Y., Liu X., Jin M., Zhang L., Du Z., Guo C., Huang P., Sun Z. Cytotoxicity and mitochondrial damage caused by silica nanoparticles. *Toxicol. In Vitro.* 2011; (8):1619–1629. doi: 10.1016/j.tiv.2011.06.012.
- Tinkle S.S., Antonini J.M., Rich B.A., Roberts J.R., Salmen R., DePree K., Adkins E.J. Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease. *Environ Health Perspect.* 2003; 111(9): 1202–1208. doi: 10.1289/ehp.5999.
- Tsugita M., Morimoto N., Nakayama M. SiO₂ and TiO₂ nanoparticles synergistically trigger macrophage inflammatory responses. *Part Fibre Toxicol.* 2017; 14, 11. doi:10.1186/s12989-017-0192-6.
- Varo P., Koivistoinen P. Mineral element composition of Finnish foods. *Acta Agric Scand.* 1980; 22: 165–171.
- Vaughan D.E. PAI-1 and atherothrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2005, 3(8): 1879–1883. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01420.x.
- Violi F., Loffredo L., Carnevale R., Pignatelli P., Pastori D. Atherothrombosis and Oxidative Stress: Mechanisms and Management in Elderly. *Antioxid. Redox Signal.* 2017; 27(14): 1083–1124. doi: 10.1089/ars.2016.6963.
- Wang J., Yu Y., Lu K., Yang M., Li Y., Zhou X., Sun Z. Silica nanoparticles induce autophagy dysfunction via lysosomal impairment and inhibition of autophagosome degradation in hepatocytes. *Int. J. Nanomedicine.* 2017; 12: 809–825. doi: 10.2147/IJN.S123596.
- World Health Organization. Causes of death 2008: data sources and methods. Geneva: World Health Organization. 2011.
- Zhang Y., Lin Y., Li X. et al. Silica dioxide nanoparticles combined with cold exposure induce stronger systemic inflammatory response. *Environ Sci Pollut Res.* 2017; 24: 291–298. doi:10.1007/s11356-016-7649-2.

SILICON CHEMICALS AND ATHEROGENESIS (A REVIEW)

S.P. Sapozhnikov¹, V.S. Gordova², V.E. Sergeeva¹, V.A. Kozlov¹

¹Chuvash State University,
428015, Cheboksary, Moskovsky ave., 15

²Immanuel Kant Baltic Federal University,
236022, Kaliningrad, A. Nevsky street, 14

ABSTRACT. Synthetic amorphous silica (SiO₂) is widely used in the food, pharmaceutical and cosmetic industry. It is one of the essential composite components of baking powders, anti-caking agents, thickeners, and is also used for cleaning different alcohol-containing liquids including beer and wines. It is believed that SiO₂ is inert and biologically inactive, and therefore it is safe for human health in the concentrations and doses it used. Nevertheless, SiO₂ industrial samples contain significant proportion of silicon compound nanoparticles, and numerous studies proved that nanoparticles due to their size have special biological properties. Information about the long-term biological effects of SiO₂ nanoparticles beyond the time limits of classical toxicological experiments has not been systematized. The review purpose is to systematize information about the possible influence of silicon compounds entering the human body with drinking water, food and inhaled air on the key pathogenetic mechanisms of atherosclerosis development. The re-

view systematizes freely available articles devoted to the study of the influence of inorganic silicon compounds, primarily SiO₂, on known mechanisms of atherogenesis. Nanocrystalline SiO₂ particles (from 30 to 58 nm in size) used in industry, both *in vivo* and *in vitro*, dose-dependently stimulate the formation of reactive oxygen species and nitric oxide, also activate cellular and coagulation hemostasis. Thus, nanoparticles play a role in the development of endothelial damage. Nanocrystalline SiO₂ also increases the activity of macrophages as well as it activates the inflammatory cascade. The toxic effect of SiO₂ nanoparticles is inversely proportional to their size, and the smaller the size of the nanoparticles, the greater the toxic effect. It has been established that silicon nanoparticles increase their negative influence in the presence of titanium dioxide nanoparticles and also in combination with cold exposure. It was concluded that amorphous silica, widely used in the food, pharmaceutical and cosmetic industries, directly affects all the key stages of the atheromatous plaque formation and, accordingly, excessive intake of SiO₂ could not be excluded from risk factors for the development of cardiovascular diseases.

KEYWORDS: amorphous silica, orthosilicic acid, drinking water, food, reactive oxygen species, endothelial dysfunction, platelet activation, atherothrombosis.

REFERENCES

- Vapirov V.V., Feoktistov V.M., Venskovich A.A., Vapirova N.V. K voprosu o povedenii kremniya v prirode i ego biologicheskoi roli. Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2017; 2(163): 95–102 (In Russ.).
- Gordova V.S., Sapozhnikov S.P., Sergeeva V.E., Karyshev P.B. Osnovy biosilifikatsii. Vestnik Chuvashskogo universiteta. 2013; 3: 401–409 (In Russ.).
- Gordova V.S., Sergeeva V.E., Sapozhnikov S.P. Morfologicheskaja adaptatsija vnutrennih organov k postupleniju v organizm vodorastvorimogo soedinenija kremniya. Cheboksary: Izd-vo Chuvash. un-ta, 2021; 208 s. (In Russ.).
- Rahmanin Ju.A., Egorova N.A., Mihajlova R.I., Ryzhova I.N., Kochetkova M.G. O gigenicheskom normirovanii soedinenij kremniya v pit'evoj vode (obzor literatury). Gigiena i sanitarija. 2021; 100(10): 1077–1083. doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-10-1077-1083 (In Russ.).
- Sapozhnikov S. P. Jekologo-biogeohimicheskie faktory sredy obitanija i zdorov'ja. Cheboksary: Izd-vo Chuvash. un-ta, 2001a; 96 s. (In Russ.).
- Sapozhnikov S.P. Vlijanie jekologo-biogeohimicheskikh faktorov sredy obitanija na funkcional'noe sostojanie i zdorov'e naselenija Chuvashii. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. M., 2001b; 33 s. (In Russ.).
- Ariano P., Zamburlin P., Gilardino A., Mortera R., Onida B., Tomatis M., Ghiazza M., Fubini B., Lovisolo D. Interaction of spherical silica nanoparticles with neuronal cells: size-dependent toxicity and perturbation of calcium homeostasis. Small. 2011; 7(6):766–774. doi: 10.1002/sml.201002287.
- Aureli F., Ciprotti M., D'Amato M., do Nascimento da Silva E., Nisi S., Passeri D., Sorbo A., Raggi A., Rossi M., Cubadda F. Determination of Total Silicon and SiO₂ Particles Using an ICP-MS Based Analytical Platform for Toxicokinetic Studies of Synthetic Amorphous Silica. Nanomaterials (Basel). 2020; 10(5):888. doi: 10.3390/nano10050888.
- Carresi C., Mollace R., Macri R., Scicchitano M., Bosco F., Scarano F., Coppoletta A.R., Guarnieri L., Ruga S., Zito M.C., Nucera S., Gliozzi M., Musolino V., Maiuolo J., Palma E., Mollace V. Oxidative Stress Triggers Defective Autophagy in Endothelial Cells: Role in Atherothrombosis Development. Antioxidants (Basel). 2021; 10(3): 387. doi: 10.3390/antiox10030387.
- Corbalan J.J., Medina C., Jacoby A., Malinski T., Radomski M.W. Amorphous silica nanoparticles aggregate human platelets: potential implications for vascular homeostasis. Int. J. Nanomedicine. 2012; 7: 631–639. doi: 10.2147/IJN.S28293.
- Dekkers S., Krystek P., Peters R.J., Lankveld D.P., Bokkers B.G., van Hoeven-Arentzen P.H., Bouwmeester H., Oomen A.G. Presence and risks of nanosilica in food products. Nanotoxicology. 2011; 5(3): 393–405. doi: 10.3109/17435390.2010.519836.
- Du Z., Zhao D., Jing L., Cui G., Jin M., Li Y., Liu X., Liu Y., Du H., Guo C., Zhou X., Sun Z. Cardiovascular toxicity of different sizes amorphous silica nanoparticles in rats after intratracheal instillation. Cardiovasc Toxicol. 2013; 3(3): 194–207. doi: 10.1007/s12012-013-9198-y.
- Fröhlich E., Roblegg E. Models for oral uptake of nanoparticles in consumer products. Toxicology. 2012; 291(1–3): 10–17. doi: 10.1016/j.tox.2011.11.004.
- Fulop T., Witkowski J.M., Olivieri F., Larbi A. The integration of inflammaging in age-related diseases. Semin Immunol. 2018; 40: 17–35. doi: 10.1016/j.smim.2018.09.003.
- Guo C., Wang J., Yang M., Li Y., Cui S., Zhou X., Li Y., Sun Z. Amorphous silica nanoparticles induce malignant transformation and tumorigenesis of human lung epithelial cells via P53 signaling. Nanotoxicology. 2017; 11(9–10): 1176–1194. doi: 10.1080/17435390.2017.1403658.
- Guo C., Xia Y., Niu P., Jiang L., Duan J., Yu Y., Zhou X., Li Y., Sun Z. Silica nanoparticles induce oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction *in vitro* via activation of the MAPK/Nrf2 pathway and nuclear factor-κB signaling. Int. J. Nanomedicine. 2015; 10: 1463–1477. doi: 10.2147/IJN.S76114.
- Guo C., Yang M., Jing L., Wang J., Yu Y., Li Y., Duan J., Zhou X., Li Y., Sun Z. Amorphous silica nanoparticles trigger vascular endothelial cell injury through apoptosis and autophagy via reactive oxygen species-mediated MAPK/Bcl-2 and PI3K/Akt/mTOR signaling. Int. J. Nanomedicine. 2016; 11: 5257–5276. doi: 10.2147/IJN.S112030.
- Hoet P.H., Brüske-Hohlfeld I., Salata O.V. Nanoparticles – known and unknown health risks. J. Nanobiotechnology. 2004; 2(1): 12. doi: 10.1186/1477-3155-2-12.
- http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cod_2008_sources_methods.pdf.1.
- Huang X., Zhang F., Wang H., Niu G., Choi K.Y., Swierczewska M., Zhang G., Gao H., Wang Z., Zhu L., Choi H.S., Lee S., Chen X. Mesenchymal stem cell-based cell engineering with multifunctional mesoporous silica nanoparticles for tumor delivery. Biomaterials. 2013; 34(7): 1772–1780. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.11.032.

- Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul. Pharmacol.* 2018; 100: 1–19. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005.
- Jugdaohsingh R., Anderson S.H., Tucker K.L., Elliott H., Kiel D.P., Thompson R.P., Powell J.J. Dietary silicon intake and absorption. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2002; 75(5): 887–893. doi: 10.1093/ajcn/75.5.887.
- Jurkić L.M., Ceganec I., Pavelić S.K., Pavelić K. Biological and therapeutic effects of ortho-silicic acid and some ortho-silicic acid-releasing compounds: New perspectives for therapy. *Nutr. Metab. (Lond).* 2013;10(1): 2. doi: 10.1186/1743-7075-10-2.
- Kusaka T., Nakayama M., Nakamura K., Ishimiya M., Furusawa E., Ogasawara K. Effect of silica particle size on macrophage inflammatory responses. *PLoS One.* 2014; 9(3): e92634. doi: 10.1371/journal.pone.0092634.
- Liu X., Sun J. Endothelial cells dysfunction induced by silica nanoparticles through oxidative stress via JNK/P53 and NF-kappaB pathways. *Biomaterials.* 2010; 31(32): 8198–8209. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.07.069.
- Maiuri M.C., Grassia G., Platt A.M., Carnuccio R., Ialenti A., Maffia P. Macrophage autophagy in atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 584715. doi: 10.1155/2013/584715.
- Meenakshi A. Cell culture media: a review. *Mater Methods.* 2013; 3: 175–203. doi: 10.13070/mm.en.3.175.
- Mortensen L.J., Oberdörster G., Pentland A.P., Delouise L.A. In vivo skin penetration of quantum dot nanoparticles in the murine model: the effect of UVR. *Nano Lett.* 2008; 8(9): 2779–2787. doi: 10.1021/nl801323y.
- Nemmar A., Albarwani S., Beegam S., Yuvaraju P., Yasin J., Attoub S., Ali B.H. Amorphous silica nanoparticles impair vascular homeostasis and induce systemic inflammation. *Int. J. Nanomedicine.* 2014; 9: 2779–2789. doi: 10.2147/IJN.S52818.
- Park E.J., Park K. Oxidative stress and pro-inflammatory responses induced by silica nanoparticles in vivo and in vitro. *Toxicol Lett.* 2009; 184(1): 18–25. doi: 10.1016/j.toxlet.2008.10.012.
- Pavan C., Rabolli V., Tomatis M., Fubini B., Lison D. Why does the hemolytic activity of silica predict its pro-inflammatory activity? *Part Fibre Toxicol.* 2014; 11: 76. doi: 10.1186/s12989-014-0076-y.
- Perrotta I., Aquila S. The role of oxidative stress and autophagy in atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 2015: 130315. doi: 10.1155/2015/130315.
- Pope C.A. 3rd, Burnett R.T., Thurston G.D., Thun M.J., Calle E.E., Krewski D., Godleski J.J. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation.* 2004; 109: 71–77. doi: 10.1161/01.CIR.0000108927.80044.7F.
- Roth G.A., Mensah G. A., Johnson C. O., Addolorato G., et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020; 76(25): 2982–3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- Sahu D., Kannan G.M., Tailang M., Vijayaraghavan R., In Vitro Cytotoxicity of Nanoparticles: A Comparison between Particle Size and Cell Type. *Journal of Nanoscience.* 2016. Article ID 4023852; 9 p. <https://doi.org/10.1155/2016/4023852>.
- Sandberg W.J., Låg M., Holme J.A., Friede B., Gualtieri M., Kruszewski M., Schwarze P.E., Skuland T., Refsnes M. Comparison of non-crystalline silica nanoparticles in IL-1 β release from macrophages. *Part Fibre Toxicol.* 2012; 9: 32. doi: 10.1186/1743-8977-9-32.
- Schneider A., Hampel R., Ibal-Mulli A., Zareba W., Schmidt G., Schneider R., Rückerl R., Couderc J.P., Mykies B., Oberdörster G., Wölke G., Pitz M., Wichmann H.E., Peters A. Changes in deceleration capacity of heart rate and heart rate variability induced by ambient air pollution in individuals with coronary artery disease. *Part Fibre Toxicol.* 2010; 7: 29. doi: 10.1186/1743-8977-7-29.
- Schütz I., Lopez-Hernandez T., Gao Q., Puchkov D., Jabs S., Nordmeyer D., Schmutde M., Rühl E., Graf C.M., Haucke V. Lysosomal Dysfunction Caused by Cellular Accumulation of Silica Nanoparticles. *J. Biol. Chem.* 2016; 291(27): 14170–14184. doi: 10.1074/jbc.M115.710947.
- Sergent T., Croizet K., Schneider Y.J. In vitro investigation of intestinal transport mechanism of silicon, supplied as orthosilicic acid-vanillin complex. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017; 61(2). doi: 10.1002/mnfr.201600602.
- Sun L., Li Y., Liu X., Jin M., Zhang L., Du Z., Guo C., Huang P., Sun Z. Cytotoxicity and mitochondrial damage caused by silica nanoparticles. *Toxicol. In Vitro.* 2011; (8):1619–1629. doi: 10.1016/j.tiv.2011.06.012.
- Tinkle S.S., Antonini J.M., Rich B.A., Roberts J.R., Salmen R., DePree K., Adkins E.J. Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease. *Environ Health Perspect.* 2003; 111(9): 1202–1208. doi: 10.1289/ehp.5999.
- Tsugita M., Morimoto N., Nakayama M. SiO₂ and TiO₂ nanoparticles synergistically trigger macrophage inflammatory responses. *Part Fibre Toxicol.* 2017; 14, 11. doi:10.1186/s12989-017-0192-6.
- Varo P., Koivistoinen P. Mineral element composition of Finnish foods. *Acta Agric Scand.* 1980; 22: 165–171.
- Vaughan D.E. PAI-1 and atherothrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2005, 3(8): 1879–1883. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01420.x.
- Violi F., Loffredo L., Carnevale R., Pignatelli P., Pastori D. Atherothrombosis and Oxidative Stress: Mechanisms and Management in Elderly. *Antioxid. Redox Signal.* 2017; 27(14): 1083–1124. doi: 10.1089/ars.2016.6963.
- Wang J., Yu Y., Lu K., Yang M., Li Y., Zhou X., Sun Z. Silica nanoparticles induce autophagy dysfunction via lysosomal impairment and inhibition of autophagosome degradation in hepatocytes. *Int. J. Nanomedicine.* 2017; 12: 809–825. doi: 10.2147/IJN.S123596.
- World Health Organization. Causes of death 2008: data sources and methods. Geneva: World Health Organization (2011).
- Zhang Y., Lin Y., Li X. et al. Silica dioxide nanoparticles combined with cold exposure induce stronger systemic inflammatory response. *Environ Sci Pollut Res.* 2017; 24: 291–298. doi:10.1007/s11356-016-7649-2.

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ЦИНКА КАК ЭССЕНЦИАЛЬНОГО МИКРОЭЛЕМЕНТА

С.А. Лебедева¹, П.А. Галенко-Ярошевский (мл.)²,
В.О. Рычка¹, Ю.В. Жаров¹, Д.С. Заворина¹, С.В. Козин¹

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

² ГБУЗ «Ленинградская центральная районная больница»
Министерства здравоохранения Краснодарского края,
353740, Краснодарский край, Ленинградский район,
станция Ленинградская, ул. им. 302 Дивизии, д. 24

РЕЗЮМЕ. В настоящее время известно более 3000 уникальных цинковых белков, играющих важную роль в многочисленных физиологических процессах, включая репарацию и регенерацию кожи. Процесс ранозаживления включает несколько фаз: гемостаз, воспаление, пролиферацию клеток, реэпителизацию, грануляцию и ангиогенез, ремоделирование матрикса и образование рубцов. Физиологическая роль цинка во всех этих фазах не вызывает сомнений. В многокомпонентном каскадном механизме ранозаживления важно противовоспалительное, мембраностабилизирующее и эпителизирующее действие цинка. В настоящее время изучена роль этого микроэлемента в тромбоцитарном и сосудистом гемостазе и показано, что наряду с ионами кальция цинк повышает активность и агрегацию тромбоцитов и участвует в формировании фибринового сгустка. Многочисленные исследования демонстрируют участие цинка в работе иммунной системы, а также его влияние на продукцию цитокинов путем снижения активации ядерного фактора карра В (NF-κB), однако механизмы регуляции NF-κB пути до конца не ясны. Таким образом, несмотря на то что дерматотропное действие цинка очевидно, его роль в процессе восстановления кожных покровов до конца не изучена и имеет много «белых пятен». В настоящем обзоре представлен анализ научных работ, в которых изучается участие цинка в молекулярных механизмах ранозаживления. Показано, что роль цинка опосредована цинксодержащими белками, понимание роли которых остается одной из приоритетных задач, актуальной для терапии раневых повреждений кожи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспаление, гемостаз, кожа, пролиферация тканей, рана, ранозаживление, ремоделирование матрикса, цинк.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения кожных покровов разной степени неизбежно появляются в жизни каждого человека. Ссадины, порезы, открытые ранения создают контакт стерильной внутренней среды организма с внешним миром, что приводит к развитию инфекционного процесса. В ходе эволюции у человека выработались сложные механизмы ранозаживления, направленные на ограничение доступа инфекционных агентов к кровяному руслу и защиту от потери крови. В их реализации особую роль играют микроэлементы, в первую очередь, цинк. В настоящее время проводится целый ряд исследований по изучению его влия-

ния на свертываемость крови, процессы пролиферации и регенерации поврежденной ткани, однако молекулярные механизмы этого процесса до конца не изучены и имеют много «белых пятен». Данный обзор сосредоточен на одной из многочисленных граней рассматриваемой проблемы и посвящен анализу научных работ, в которых изучается вклад цинка в молекулярные механизмы заживления раны.

ЦИНК: ВСАСЫВАНИЕ, ГОМЕОСТАЗ, ТРАНСПОРТ

Цинк (Zn) является одним из самых распространенных микроэлементов в организме че-

* Адрес для переписки:
Лебедева Светлана Анатольевна
E-mail: lebedeva502@yandex.ru

ловека, уступая по количественному содержанию только железу. Эссенциальная роль в метаболизме определяется тем, что он входит в состав более 3000 ферментных систем и выступает в качестве сигнальной молекулы, регулирующей множество метаболических путей в самых различных клетках. Поддержание адекватного уровня ионов цинка происходит благодаря приему внутрь пищи или пищевых добавок с цинком. Следовательно, в результате снижения поступления в организм, нарушения всасывания, увеличения потери цинка, повышения потребности организма в нем или в результате развития некоторых заболеваний может развиться цинковая недостаточность.

Всасывание. Наиболее интенсивное всасывание цинка происходит в двенадцатиперстной и тонкой кишке. Поглощение цинка щеточной камеркой энтероцитов происходит с помощью транспортных белков. Затем ионы экскретируются с базолатеральной стороны в кровеносную систему, где связываются преимущественно с альбумином и транспортируются по всему организму.

Гомеостаз. Несмотря на участие во многих физиологических процессах, количество метаболически активного цинка сильно ограничено его токсичностью (Blindauer et al., 2009; Haase et al., 2015). Большая его часть содержится в скелетных мышцах (60%) и костях (30%), и лишь малая доля всего пула (около 10–20 мкмоль) циркулирует в крови. При этом большая его часть находится в связанном состоянии с альбумином и α_2 -микроглобулином. Оставшийся цинк (0,1–2 мкмоль) связывается с аминокислотами (гистидин, цистеин) и анионами органических кислот, преимущественно с цитратами. Этот пул цинка называют «свободным» или «лабильным», так как его связи с аминокислотами и анионами значительно слабее, чем с белками (Taylor et al., 2016).

Билипидная мембрана клеток непроницаема для ионов цинка, и движение ионов внутрь клетки и наружу регулируется Zn-транспортёрами. Внутриклеточный цинк большей частью находится в связанном состоянии с белками металлопротеинами (MT-белки) или хранится в органеллах, везикулах и секреторных гранулах.

ЭТАПЫ РАНОЗАЖИВЛЕНИЯ

Рана – вызванное внешним фактором нарушение анатомической целостности кожи или слизистых оболочек с возможным повреждением более глубоко лежащих тканей. Процесс ранозаживления включает в себя регенерацию эпители-

альной раны и формирование рубца, состоящего из клеток соединительной ткани. После нанесения раны активизируются коагуляционные процессы, в результате которых на ее поверхности происходит формирование сгустка крови из эритроцитов, фибрина, фибронектина и белков системы комплемента. Сгусток крови выступает в качестве барьера, останавливающего кровотечение и миграцию клеток, вызванную выделением факторов роста, цитокинов и хемокинов в месте повреждения кожи.

На начальном этапе ранозаживления происходит выделение фактора эндотелия сосудов (VEGF), который вызывает отек окружающих тканей. После высыхания внешней поверхности сгустка крови образуется струп. Затем, в течение первых 24 ч, на краях раны можно наблюдать скопление нейтрофилов, мигрирующих к образовавшемуся фибриновому сгустку. Они выделяют протеолитические ферменты, при помощи которых начинается очищение раны от клеточного детрита. В период от 24 до 48 ч после нанесения раны эпителиальные клетки с ее краев начинают процессы миграции и пролиферации по поверхности дермы, вновь образуя компоненты базальной мембраны. Затем они перемещаются на среднюю линию образующегося струпа, формируя тонкий, но непрерывный слой, который закрывает рану.

К третьим суткам после нанесения раны нейтрофилы замещаются макрофагами, в область раны начинает проникать грануляционная ткань, а на ее краях появляются хорошо различимые волокна коллагена. Основными клеточными компонентами, которые способствуют ангиогенезу, формированию внеклеточного матрикса, осуществляют процессы репарации тканей, очищения от экстрацеллюлярного детрита, фибрина и прочих инородных компонентов, являются макрофаги. В это время активно продолжают процессы эпителизации, которые ведут к восстановлению нормальной толщины эпидермиса.

К пятым суткам после нанесения раны процесс неоваскуляризации достигает своего пика по мере заполнения пространства раны грануляционной тканью. Новообразовавшиеся сосуды становятся проницаемы для протеинов плазмы крови и жидкости, которые легко переходят в экстраваскулярное пространство, что вызывает отечность ткани. Миграция фибробластов в пространство раны и их последующая пролиферация происходит под влиянием хемокинов, фактора некроза опухолей (TNF), тромбоцитарного фак-

тора роста (PDGF), трансформирующего ростового фактора (TGF- β) и фактора роста фибробластов (FGF), а также при помощи цитокинов: интерлейкина-1 (IL-1) и TNF. Основным источником этих факторов являются макрофаги. Фибробласты начинают продуцировать протеины, составляющие экстрацеллюлярный матрикс, а также волокна коллагена в больших количествах. После прохождения дифференциации поверхностных клеток начинается процесс образования зрелой архитектуры эпидермиса с кератинизацией (ороговением) его поверхности.

В течение второй недели продолжается процесс аккумуляции коллагена и пролиферации фибробластов. В это время уменьшается инфильтрация области раны лейкоцитами, спадает отек, уменьшается процесс васкуляризации. В результате накопления волокон коллагена внутри образующегося рубца, а также снижения количества сосудов, рана начинает выглядеть белее.

К концу первого месяца рубец состоит из соединительной ткани, в которой отсутствуют воспалительные клетки. Несмотря на то, что рубец покрыт нормальным эпидермисом, придатки кожи, разрушенные в процессе нанесения раны, не восстанавливаются. С течением времени происходит увеличение механической устойчивости на растяжение образовавшегося рубца.

Таким образом, заживление ран – сложный и динамичный процесс, который можно разделить на ряд фаз:

- 1) гемостаз с образованием коагулирующего фибринового сгустка (от нескольких секунд до одного часа);
- 2) воспалительная реакция (от нескольких минут до нескольких дней);
- 3) пролиферация клеток, реэпителизация;
- 4) грануляция и ангиогенез (начинается через 18–24 ч после ранения и длится от нескольких дней до недель);
- 5) ремоделирование матрикса и образование рубцов (в течение нескольких месяцев).

В этих процессах участвуют ионы металлов, что связано, в первую очередь, с их влиянием на ферментативную активность. Цинк, являющийся эссенциальным микроэлементом человеческого организма, играет крайне важную роль в физиологии кожи и ее придатков. Дефицит цинка и нарушения его метаболизма являются патогенетическим звеном ряда кожных болезней (Gupta et al., 2014; Maxfield et al., 2021).

В коже человека содержится примерно 20% цинка от его общего содержания в организме, уступая только мышечным волокнам и костной ткани (Легонькова и др., 2018). В течение первых суток от момента получения травмы содержание цинка в ране увеличивается на 15–20%, достигая своего максимума 30% в период интенсивного формирования грануляционной ткани и пролиферации эпидермиса (с 8 ч после операции до 3 суток). В поздние стадии заживления происходит снижение содержания цинка, что говорит об уменьшении митотической активности и созревании рубцовой ткани.

РОЛЬ ЦИНКА В РАНОЗАЖИВЛЕНИИ

На каждом из описанных выше этапов ранозаживления цинк выполняет важную биологическую роль.

1. Гемостаз

Система гемостаза основана на поддержании равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами. При повреждении сосудов происходит активация свертывающей системы, важным элементом которой являются тромбоциты.

Изначально роли цинка в активации тромбоцитов уделялось незначительное внимание. Исследования в большей степени были сфокусированы на изучении роли ионов кальция. Однако уже несколько десятилетий известно, что цинк также способствует повышению активности и агрегации тромбоцитов. Более того, есть основания рассуждать о возможности синергетической взаимосвязи ионов кальция и цинка, но доказательств этой теории пока не предоставлено (Watson et al., 2016).

1.1. α -Гранулы

Ионы цинка участвуют в биогенезе тромбоцитов из мегакариоцитов, однако эти процессы плохо изучены (Mammadova-Bach et al., 2019). Ген цинкового пальца (ZNF266, HZF) мегакариоцитов кодирует белок, содержащий три цинковых пальца C2H2-типа. Он необходим для нормального синтеза α -гранул, упаковки в них веществ и биогенеза тромбоцитов. Для поддержания необходимого уровня цинка в мембране мегакариоцитов расположены различные ZIP/ZnT-транспортеры (Kimura et al., 2016; Fukada, 2016; Bin et al., 2018). Известно о шести видах ZIP-белков (ZIP 1, 4, 6, 7, 9, 10) и о пяти видах ZnT-белков (ZnT-1, 5, 6, 7, 9) (Kimura et al., 2002).

Кроме этого, значительная часть ионов цинка входит в состав α -гранул и с ними попадает в тромбоциты. Предположение о наличии цинка в α -гранулах основывается на том, что цинк имеет высокое сродство к фибриногену, альбумину, богатому гистицином гликопротеину и фактору XIII, которые входят в состав содержимого α -гранул. Также оно подтверждается тем фактом, что концентрации цинка в сыворотке значительно выше, чем в плазме крови, что может быть обусловлено выходом цинка из гранул при формировании тромба (Lin et al., 2017).

1.2. Активация тромбоцитов

Помимо α -гранул, цинк содержится в цитозоле тромбоцитов в связанном с МТ-белками или в свободном состоянии. Известно, что цинк участвует в регуляции функции тромбоцитов, однако все его эффекты и механизмы до сих пор полностью не изучены. Так, результатом исследования К.А. Taylor и N. Pugh (2016) стало представление модели, которая описывает механизмы активации тромбоцитов, на которые оказывают свое влияние ионы цинка.

Согласно данной модели, после повреждения сосудов и первичной активации тромбоцитов коллагеном, внутриклеточная концентрация ионов цинка значительно увеличивается. Предполагается, что это происходит в результате работы мембранных ионных каналов и транспортеров (ZnT). Также часть ионов высвобождается из внутренних хранилищ. Лабильный цинк действует как агонист тромбоцитов: в низких концентрациях он потенцирует реакцию тромбоцитов на другие агонисты, а в высоких – стимулирует агрегацию (Watson et al., 2016).

Ионы цинка повышают сродство рецептора GpVI к коллагену, таким образом индуцируя первичную активацию тромбоцитов (Watson et al., 2016). Также ионы цинка взаимодействуют с протеинкиназой C, активируя фосфорилирование тирозина сигнальных белков и последующее изменение конформации гликопротеина $\alpha\text{IIb}\beta_3$. Активированные рецепторы гликопротеинов $\alpha\text{IIb}\beta_3$ приобретают способность к связыванию с фибрином, индуцируя формирование тромба.

Цинк также является регулятором биогенеза и высвобождения гранул тромбоцитов. В α -гранулах содержатся фибриноген, протромбин, факторы свертывания V, XI, XIII, фактор фон Виллебранда, фибронектин, Р-селектин, тромбоцитарный и эпидермальный факторы роста, β -тромбоглобулин, альбумин, калликреин, α -2-анти-

плазмин (Taylor et al., 2016). Плотные гранулы содержат аденозинтрифосфат (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ), гуанозиндифосфат (ГДФ), серотонин, кальций и неорганические фосфаты. Содержимое гранул усиливает агрегацию тромбоцитов, поддерживает целостность и стимулирует восстановление сосудистой стенки и соединительной ткани. Цинк, с одной стороны, является регулятором высвобождения α -гранул, с другой – участвует в секреции плотных гранул (Ahmed et al., 2019). Также цинк способствует повышению сродства рецептора GPVI к его лиганду, что в итоге усиливает образование тромбоксана A2 и высвобождение α -гранул (Watson et al., 2016).

Активация тромбоцитов зависит от быстрого фосфорилирования и дефосфорилирования ключевых сигнальных белков, особенно остатков тирозина. Известно, что даже незначительное увеличение внутриклеточной концентрации цинка способно ингибировать активность многих тирозинфосфатаз и поддерживать фосфорилирование белков тромбоцитов (Taylor et al., 2016). Также активируются тирозинкиназы, которые регулируют фосфорилирование тирозина белков уже после активации тромбоцитов.

Важную роль в регуляции активации тромбоцитов играет изменение внутриклеточного уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического ГМФ (цГМФ). Согласно исследованиям, цинк препятствует дальнейшему синтезу цАМФ, изменяя конформацию аденилатциклазы (Klein et al., 2004). Посредством взаимодействия с фосфодиэстеразой ионы цинка модулируют уровень цГМФ (Wätjen et al., 2001). Снижение уровней цАМФ и цГМФ приводит к уменьшению влияния отрицательной регуляции в процессе активации тромбоцитов.

Тем не менее данная модель все еще остается неполной. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на выяснение путей поступления ионов в цитозоль тромбоцитов и сигнальных путей, индуцированных цинком.

1.3. Формирование тромба

Как уже было упомянуто, при повреждении сосудов местное увеличение концентрации ионов цинка может достигать 30% от исходного количества. Цинк, высвобожденный из α -гранул тромбоцитов, наравне с ионами кальция участвует в формировании фибринового сгустка. Основопологающей реакцией здесь является превращение растворимого фибриногена в нерастворимые фибриновые волокна посредством удаления

фибринопептида А тромбином. Фибриновые волокна полимеризуются в протофибриллы, связь которых, в свою очередь, образует фибриновое волокно. Скопление фибриновых волокон формирует сеть внутри сгустка крови, которая впоследствии является основой тромба.

На процесс образования, структуру и свойства фибрина и, как следствие, фибриновой сети, влияют многие факторы, такие как ионная сила, рН среды, различные экзогенные вещества и ионный состав среды (концентрация кальция и цинка). Усиление активности тромбина приводит к образованию сети, состоящей из более тонких волокон фибрина, которые, в свою очередь, формируют более разветвленную сеть с меньшим диаметром пор. Такая сеть будет более жесткой, что значительно повышает шансы на отделение тромба и последующее развитие тромбоэмболии, в то время как снижение активности тромбина приводит к образованию более толстых волокон и менее разветвленной сети с большим диаметром пор. В данном случае образуется более пластичный тромб, способный изменить форму под воздействием внешних механических факторов и сохранить свою функцию (Weisel et al., 2017).

Основным модулятором механической жесткости является фактор XIII, который совместно с ионами цинка из активированных тромбоцитов способствует уплотнению волокон фибрина и формированию эластичной сети (Weisel et al., 2017). Более ранние исследования показали, что при повышенных концентрациях ионов цинка связывание тромбина с фибрином и отщепление фибринопептида А снижалось (Нормеиер et al., 1990; Marx et al., 1986). Сообщалось, что при повышенной концентрации цинка связывание тромбина с фибриногеном снижалось по градиенту концентрации во времени. Соответственно при пониженных концентрациях ионов адсорбция тромбина усиливалась (Нормеиер et al., 1990). Таким образом, можно сделать вывод, что участие ионов цинка в формировании фибринового сгустка концентрируется не на стимуляции образования фибрина, а на последующих его трансформациях и формировании фибриновой сети.

1.4. Активация внутреннего пути свертывания крови

Тромбин является важнейшим компонентом системы свертывания крови. Активации тромбина и его последующему связыванию с фибриногеном предшествует целый ряд реакций с соответствующим названием – коагуляционный кас-

кад. В рамках этого каскада выделяют два пути, инициирующих реакции образования фибрина: внешний и внутренний. Соответственно, свертывание по внутреннему пути реализуется, когда коллаген поврежденной стенки сосуда вступает в контакт с различными искусственными поверхностями и заряженными полимерами. Внешний путь инициируется тканевым тромбопластином, высвобожденным из поврежденных тканей и сосудистой стенки. Оба пути тесно взаимосвязаны и с момента образования активного фактора X имеют общие пути реализации (Smith et al., 2015).

Активация внутреннего пути свертывания крови определяется взаимодействием фактора свертывания XII (фактор Хагемана; фXII) и плазменного прекалликреина.

Взаимодействие крови и/или плазмы с искусственными поверхностями индуцирует конформационные изменения в фXII. В результате автоактивации образуется малое количество активного фXII (фXIIa). Под действием фXIIa плазменный прекалликреин расщепляется до калликреина, который, в свою очередь, активирует значительно большее количество фXII до фXIIa. При достижении определенной концентрации фXIIa, он активирует фактор XI и запускает дальнейший каскад реакций, приводящих к образованию тромбина. Стоит также отметить роль высокомолекулярного кининогена и неферментативного кофактора, необходимых для эффективного образования калликреина (Wang et al., 2019).

Помимо искусственных веществ и полимеров важным активатором внутреннего пути являются полифосфаты. Согласно исследованию Y. Wang et al. (2019), полифосфаты разной длины вместе с высокомолекулярным кининогеном и ионами цинка способны модулировать основные реакции, активирующие внутренний путь. Так, более длинные полифосфаты способствовали автоактивации фXII. В это же время более короткие полифосфаты размером с тромбоцит ускоряли активацию фXII калликреином и активацию плазменного прекалликреина посредством фXIIa. Касательно влияния цинка, обнаружено, что микромолярные концентрации $ZnCl_2$ значительно усиливали ферментативные реакции, в которых субстратом является фXII (т.е. автоактивация и активация фXII под действием калликреина). Стоит отметить, что на фXII находится, по меньшей мере, два сайта связывания цинка (наличие еще двух находится под вопросом), локализованных в домене фибронектина II типа его

тяжелой цепи. Это указывает на то, что роль ионов цинка в усилении реакций заключается в связывании и последующем конформационном изменении фХII, который теперь уже способен подвергнуться автоактивации (Chaudhry et al., 2020; Stavrou et al., 2010).

Помимо активации внутреннего пути свертывания, фХII также индуцирует калликреин-кининовую систему. В результате происходит высвобождение и накопление брадикинина на поверхности эндотелиальных клеток, что способствует адгезии воспалительных иммунных клеток.

1.5. Нейтрализация антикоагулянтов

Гепарансульфат, дерматансульфат и гепарин являются ключевыми антикоагулянтами. Так как они препятствуют свертыванию крови, при необходимости свертываемости такие вещества должны быть нейтрализованы или инактивированы. Ионы цинка связываются с такими нейтрализующими белками, как фибриноген, высокомолекулярный кининоген и богатый гистидином гликопротеин, усиливая их сродство к антикоагулянтам (Sobczak et al., 2018).

2. Воспаление

Стадия воспаления – сложный процесс, включающий в себя координацию между разнообразными клетками. Основными продуцентами цитокинов являются макрофаги и другие иммунные клетки. В многочисленных исследованиях показано, что цинк влияет на продукцию цитокинов. В частности, в экспериментах *in vitro* показано, что цинк снижает активацию NF-κB (Voelkl et al., 2018).

Семейство транскрипционных факторов Rel/NF-κB играет центральную роль в работе иммунной системы, регулируя экспрессию многих генов, участвующих в иммунных, воспалительных реакциях и других биологических процессах (Liu et al., 2017). Активация NF-κB может быть вызвана различными внешними и внутренними факторами. Например, бактериальными и вирусными инфекциями, воспалительными цитокинами, УФ- и γ-излучением, физиологическими состояниями (ишемия, гиперосмотический шок) и окислительным стрессом, например, активными формами кислорода. Семейство факторов транскрипции NF-κB состоит из пяти белков: p65 (RelA), RelB, c-Rel, p105/p50 (NF-κB1) и p100/52 (NF-κB2). Связываясь друг с другом, они образуют около 15 различных транскрипционно активных гомо- и гетеродимерных комплексов. В клетках димеры NF-κB находятся в комплексе с инги-

бирующим белком IκB, что позволяет им в норме оставаться неактивными. Однако при активации сигнального пути эти комплексы фосфорилируются комплексом киназы IκB (IKK), что приводит к активации NF-κB димера, его ядерной транслокации и индукции транскрипции генов-мишеней. Активация NF-κB сигнального пути индуцирует образование молекул и медиаторов, посредством которых регулируется синтез иммунорегуляторных белков (сывороточный амилоид, компонент системы комплемента C3, VCAM, ICAM, TCR α,β, MNC-1), цитокинов (TNFα, IL-1, IL-6, IL-12), IκB киназ (IκBα, c-Rel, p105), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и регуляторов апоптоза (Bcl-XL, IAPs) (Oeckinghaus et al., 2009).

Известно, что цинк участвует в регуляции NF-κB пути, однако, согласно исследованиям, влияние ионов цинка на регуляцию довольно противоречиво. Так, некоторые авторы сообщают, что цинк необходим для связывания NF-κB с ДНК в очищенных или рекомбинантных линиях NF-κB p50 или Т-хелперных клеток (Prasad et al., 2001; Zabel et al., 1991). Кроме того, исследование Haase et al. (2008) сообщает, что цинк является необходимым элементом индуцированной липополисахаридами (ЛПС) активации NF-κB пути. С другой стороны, все больше исследований подтверждают отрицательное влияние цинка на развитие воспаления.

Основным механизмом подавления воспаления, вызванного цинком, является увеличение экспрессии цинк-содержащих белков A20 и PPAR-α. Белок цинкового пальца A20 (также известный как TNFAIP3) является центральным негативным регулятором NF-κB. Способность цинка регулировать A20 определяется наличием в его С-концевом домене семи «цинковых пальцев» (Opirari et al., 1990). A20 регулирует NF-κB пути, инициированные активацией рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR) и toll-подобного рецептора (TLR) через деубиквитинизацию TRAF6 и RIPK1, что приводит к прекращению передачи сигналов и снижению выработки нижестоящих медиаторов (Shembade et al., 2010; Vereecke et al., 2009). Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPAR), – это семейство ядерных рецепторов, в строении ДНК-связывающего домена которых находятся два цинковых пальца (Shi et al., 2020). Увеличение концентрации ионов цинка способствует увеличению экспрессии этих белков, тем самым подавляя синтез цитокинов и других молекул.

Цинк способен ингибировать фосфодиэстеразу, что увеличивает клеточное содержание цГМФ и перекрестно активирует протеинкиназу А, которая влияет на ЛПС-индуцированный NF- κ B сигнальный путь, приводя к снижению транскрипции TNF- α (von Bülow et al., 2007).

Важную роль в заживлении ран играет иммунная система, которая особенно чувствительна к изменению уровня цинка.

Дефицит цинка снижает адгезию моноцитов к эндотелию (Lee et al., 2012), выработку цитокинов гранулоцитами, фагоцитоз макрофагов, активность цитокинов, секретируемых Т-клетками и макрофагами, активность NK-клеток, дифференцировку Т-клеток и высвобождение определенных интерлейкинов и антител, высвобождение и грануляция нейтрофилов (Kuźmicka et al., 2020).

Ионы цинка являются важным компонентом тимулина, тимопоэтического гормона, необходимого для пролиферации и дифференцировки Т-хелперных клеток (Prasad et al., 1988; Prasad, 2020). Кроме этого, дефицит цинка отрицательно влияет на экспрессию IL-2 и IFN- γ из Т1-хелперных клеток. В свою очередь, дефицит IL-2 снижает литическую активность NK-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов, а дефицит IFN- γ ингибирует функции макрофагов (Prasad, 2020; Tarazoglou et al., 1985). Дефицит цинка также увеличивает выработку провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α (Wessels et al., 2013).

Было показано, что В-лимфоциты способствуют очищению ран, а также продуцируют антитела, обнаруживающие поврежденную ткань. Дефицит цинка, вызванный нарушением транспорта ионов белком ZnT7, ингибирует стимулированное CD145 фосфорилирование p38 MAPK, что, в конечном итоге, приводит к ингибированию активации В-лимфоцитов, опосредованной Т-клетками.

Цинксодержащий фермент щелочная фосфатаза является маркером ранних стадий ангиогенеза, характерных для посттравматического воспаления и пролиферации соединительной ткани. Щелочная фосфатаза дефосфорилирует АМФ с образованием аденозина, который обладает выраженным противовоспалительным действием и важен для прерывания фазы воспаления раневого процесса (Gallo et al., 1997).

3. Стадия роста (пролиферации) тканей

При заживлении раны важно вовремя подавить воспалительный процесс и не дать ему перейти в хроническую форму. Так, регуляторные

Т-лимфоциты (Трег) помогают устранить воспаление, способствуют повторной эпителизации и сокращению раны (Nosbaum et al., 2016). Rosenkranz, Maywald et al. (2017) в своих исследованиях обнаружили, что добавки цинка, регулируя сигнальные пути Трег, способствуют их индукции и стабильности (Rosenkranz et al., 2017; 2016; Maywald et al., 2017a). Под действием коллагеназ, активаторов плазминогена и цинкзависимой матриксной металлопротеиназы (ММП) происходит деградация фибринового сгустка, обеспечивается пространство для роста клеток, миграции и ангиогенеза.

Индуктируется повторная эпителизация, то есть размножение эпителиальных клеток и последующее заселение и закрытие ими раны. Известен X-связанный белок цинкового пальца (zinc-finger X-linked protein; ZFX) дополнительно способствующий пролиферации и миграции клеток кератиноцитов (Feng et al., 2020). Цинк является необходимым кофактором для нормальной работы SMAD белков, являющихся основными преобразователями сигнальных молекул к рецепторам трансформирующего фактора роста β (TGF- β). Таким образом индуцируется отложение коллагена и внеклеточного матрикса и затем формируется грануляционная ткань (Lin et al., 2017; Maywald, 2017b).

4. Ангиогенез

Одновременно с повторной эпителизацией эндотелиальные клетки мигрируют и размножаются в местах раны, образуя новые кровеносные сосуды. Таким образом новые клетки обеспечиваются кислородом и питательными веществами, необходимыми для поддержания их жизни и роста. Известно, что экспрессия цинкзависимого белка ZEB2 повышена в поврежденных кардиомиоцитах. При введении терапевтической дозы ZEB2 в кардиомиоциты индуцируется ангиогенез и увеличивается плотность новообразовавшейся сети сосудов, что приводит к снижению образования рубцов и сохранению сердечной функции (Gladka et al., 2021). В то же время известно, что дефицит цинка стимулирует миграцию эндотелиальных клеток микрососудов человека (Morand et al., 2019). Изучение роли переносчика цинка Slc39a5 в венозном ангиогенезе на модели эмбрионов *Danio rerio* показывает, что его уничтожение приводит к системному накоплению цинка и задержке роста и развития вен. В целом точная роль ионов цинка и его переносчиков в регуляции ангиогенеза остается мало изученной.

5. Ремоделирование матрикса

Деградация коллагена является важным процессом в ремоделировании и восстановлении тканей. Деградация осуществляется различными видами протеаз, однако основными являются матриксные металлопротеиназы – цинкзависимые эндопептидазы, секретирующие различные типы клеток: воспалительные, кератиноциты, эндотелиальные клетки и фибробласты. ММП способны гидролизовать практически все белки внеклеточного матрикса и обуславливают структурную организацию и регенерацию дермы и эпидермиса (Sternlicht et al., 2001).

Все члены семейства ММП содержат общие домены, из которых цинк необходим в каталитическом домене для протеолитической активации белка. Активацию ММП запускают такие процессы, как повреждение тканей, окислительный стресс, воспалительные цитокины, гормоны, факторы роста, УФ-излучение. ММП участвуют в ремоделировании сосудистой ткани, росте клеток, пролиферации, миграции и дифференциров-

ке, а также в инвазии и васкуляризации тканей (Jabłońska-Trypuć et al., 2016).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия проведена огромная работа по исследованию вклада цинка в процессы ранозаживления. Несмотря на наличие большого количества «белых пятен», накоплено достаточно много интересных данных по этой теме. Нам известно, что значительная часть влияния цинка опосредована цинксодержащими белками, так что глубокое понимание их роли в механизмах ранозаживления остается одной из приоритетных задач.

За все время изучения цинка как эссенциального элемента в ранозаживлении было собрано значительное количество данных о его роли в поддержании гемостаза и регуляции воспаления. Однако все еще не до конца изучены механизмы, посредством которых происходит пролиферация тканей и ангиогенез. Таким образом, изучение ранозаживляющих свойств цинка остается перспективным направлением в медицине.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Легонькова Т.И., Штыкова О.Н., Войтенкова О.В., Степина Т.Г. Клиническое значение цинка: результаты проспективного наблюдения за детьми в течение 14 лет. МС. 2018; 11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskoe-znachenie-tsinka-rezultaty-prospektivnogonablyudeniya-za-detmi-v-techenie-14-let> (date of application: 31.08.2021) (Legonkova T.I., Shtykova O.N., Voitenkova O.V., Stepina T.G. Clinical significance of zinc: results of prospective follow-up of children for 14 years. MS. 2018; 11 [in Russ.])
- Ahmed N.S., Lopes Pires M.E., Taylor K.A., Pugh N. Agonist-Evoked Increases in Intra-Platelet Zinc Couple to Functional Responses. *Thromb. Haemost.* 2019; 119(1): 128–139. doi: 10.1055/s-0038-1676589.
- Bin B-H., Seo J., Kim S.T. Function, structure, and transport aspects of ZIP and ZnT Zinc transporters in immune cells. *J. Immunol. Res.* 2018; 2018: 1–9. doi:10.1155/2018/9365747.
- Blindauer C.A., Harvey I., Bunyan K.E., et al. Structure, properties, and engineering of the major zinc binding site on human albumin. *J. Biol. Chem.* 2009; 284(34): 23116–23124. doi:10.1074/jbc.M109.003459.
- Chaudhry S.A., Serrata M., Tomczak L., Higgins S., Ryu J., Laprise D., Enjyoji K., Bekendam R., Kaushik V., Flaumenhaft R., Bendapudi P.K. Cationic zinc is required for factor XII recruitment and activation by stimulated platelets and for thrombus formation in vivo. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(9): 2318–2328. doi: 10.1111/jth.14964.
- Feng X., Zhou S., Cai W., Guo J. The miR-93-3p/ZFP36L1/ZFX axis regulates keratinocyte proliferation and migration during skin wound healing. *Mol. Ther. Nucleic. Acids.* 2020; 26: 23: 450–463. doi: 10.1016/j.omtn.2020.11.017. PMID: 33473330; PMCID: PMC7803633.
- Fukada T. Zinc transporters and signaling in physiology and pathogenesis. *Arch. Biochem. Biophys.* 2016; 611: 43–50. doi: 10.1016/j.abb.2016.06.020.
- Gallo R.L., Dorschner R.A., Takashima S., Klagsbrun M., Eriksson E., Bernfield M. Endothelial cell surface alkaline phosphatase activity is induced by IL-6 released during wound repair. *J. Invest. Dermatol.* 1997; 109(4): 597–603. doi: 10.1111/1523-1747.ep12337529.
- Gladka M.M., Kohela A., Molenaar B., Versteeg D., Kooijman L., Monshouwer-Kloots J., Kremer V., Vos H.R., Huibers M.M.H., Haigh J.J., Huylebroeck D., Boon R.A., Giacca M., van Rooij E. Cardiomyocytes stimulate angiogenesis after ischemic injury in a ZEB2-dependent manner. *Nat. Commun.* 2021; 12(1): 84. doi: 10.1038/s41467-020-20361-3.
- Gupta M., Mahajan V.K., Mehta K.S., Chauhan P.S. Zinc therapy in dermatology: A review. *Dermatol. Res. Pract.* 2014; 1–11. doi: 10.1155/2014/709152.
- Haase H., Hebel S., Engelhardt G., Rink L. The biochemical effects of extracellular Zn (2+) and other metal ions are severely affected by their speciation in cell culture media. *Metallomics.* 2015; 7(1): 102–111. doi: 10.1039/c4mt00206g.
- Haase H., Ober-Blöbaum J.L., Engelhardt G., Hebel S., Heit A., Heine H., Rink L. Zinc signals are essential for lipopolysaccharide-induced signal transduction in monocytes. *J. Immunol.* 2008; 181(9): 6491–6502. doi: 10.4049/jimmunol.181.9.6491.
- Hopmeier P., Halbmayer M., Fischer M., Marx G. Zinc modulates thrombin adsorption to fibrin. *Thromb. Res.* 1990; 58(3): 293–301. doi: 10.1016/0049-3848(90)90099-x.

- Jabłońska-Trypuć A., Matejczyk M., Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2016; 31(sup1): 177–183. doi: 10.3109/14756366.2016.1161620.
- Kimura T., Kambe T. The functions of metallothionein and ZIP and ZnT transporters: an overview and perspective. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 336. doi:10.3390/ijms17030336.
- Kimura Y., Hart A., Hirashima M., Wang C., Holmyard D., Pittman J., Pang X.L., Jackson C.W., Bernstein A. Zinc finger protein, Hzf, is required for megakaryocyte development and hemostasis. *J. Exp. Med.* 2002; 195(7): 941–952. doi: 10.1084/jem.20011522.
- Klein C., Heyduk T., Sunahara R.K. Zinc inhibition of adenylyl cyclase correlates with conformational changes in the enzyme. *Cell Signal.* 2004; 16(10): 1177–1185. doi: 10.1016/j.cellsig.2004.03.008.
- Kuźmicka W., Manda-Handzik A., Cieloch A., Mroczek A., Demkow U., Wachowska M., Ciepiela O. Zinc Supplementation Modulates NETs Release and Neutrophils' Degranulation. *Nutrients.* 2020; 13(1): 51. doi: 10.3390/nu13010051.
- Lee S., Eskin S.G., Shah A.K., Schildmeyer L.A., McIntire L.V. Effect of zinc and nitric oxide on monocyte adhesion to endothelial cells under shear stress. *Ann. Biomed. Eng.* 2012; 40(3): 697–706. doi: 10.1007/s10439-011-0434-y.
- Lin P.H., Sermersheim M., Li H., Lee P.H.U., Steinberg S.M., Ma J. Zinc in Wound Healing Modulation. *Nutrients.* 2017; 10(1): 16. doi: 10.3390/nu10010016.
- Liu T., Zhang L., Joo D., Shao-Cong Sun S-C. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2017; 2. doi: 10.1038/sigtrans.2017.23.
- Mammadova-Bach E., Braun A. Zinc Homeostasis in Platelet-Related Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(21): 5258. doi: 10.3390/ijms20215258.
- Marx G., Hopmeier P. Zinc inhibits FPA release and increases fibrin turbidity. *Am. J. Hematol.* 1986; 22(4): 347–353. doi: 10.1002/ajh.2830220403.
- Maxfield L., Shukla S., Crane J.S. Zinc Deficiency. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 29630283.
- Maywald M., Meurer S.K., Weiskirchen R., Rink L. Zinc supplementation augments TGF- β 1-dependent regulatory T cell induction. *Mol. Nutr. Food. Res.* 2017a; 61(3). doi: 10.1002/mnfr.201600493.
- Maywald M., Rink L. Zinc supplementation induces CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ antigen-specific regulatory T cells and suppresses IFN- γ production by upregulation of Foxp3 and KLF-10 and downregulation of IRF-1. *Eur. J. Nutr.* 2017b; 56(5):1859–1869. doi: 10.1007/s00394-016-1228-7.
- Morand J., Briançon-Marjollet A., Lemarie E., Gonthier B., Arnaud J., Korichneva I., Godin-Ribuot D. Zinc deficiency promotes endothelin secretion and endothelial cell migration through nuclear hypoxia-inducible factor-1 translocation. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2019; 317(2): C270–C276. doi: 10.1152/ajpcell.00460.2018.
- Nosbaum A., Prevel N., Truong H.A., Mehta P., Ettinger M., Scharschmidt T.C., Ali N.H., Pauli M.L., Abbas A.K., Rosenblum M.D. Cutting Edge: Regulatory T Cells Facilitate Cutaneous Wound Healing. *J. Immunol.* 2016; 196(5): 2010–2014. doi: 10.4049/jimmunol.1502139.
- Oeckinghaus A., Ghosh S. The NF-kappa B family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009; 1(4): a000034. doi:10.1101/cshperspect.a000034.
- Opipari A.W. Jr., Boguski M.S., Dixit V.M. The A20 cDNA induced by tumor necrosis factor alpha encodes a novel type of zinc finger protein. *J. Biol. Chem.* 1990; 265(25): 14705–14708.
- Prasad A.S. Lessons Learned from Experimental Human Model of Zinc Deficiency. *J. Immunol. Res.* 2020; 2020: 9207279. doi: 10.1155/2020/9207279.
- Prasad A.S., Bao B., Beck F.W., Sarkar F.H. Zinc activates NF-kappa B in HUT-78 cells. *J. Lab. Clin. Med.* 2001; 138(4): 250–256. doi: 10.1067/mlc.2001.118108.
- Prasad A.S., Meftah S., Abdallah J., Kaplan J., Brewer G.J., Bach J.F., Dardenne M. Serum thymulin in human zinc deficiency. *J. Clin. Invest.* 1988; 82(4): 1202–1210. doi: 10.1172/JCI113717.
- Rosenkranz E., Hilgers R.D., Uciechowski P., Petersen A., Plümäkers B., Rink L. Zinc enhances the number of regulatory T cells in allergen-stimulated cells from atopic subjects. *Eur. J. Nutr.* 2017; 56(2): 557–567. doi: 10.1007/s00394-015-1100-1.
- Rosenkranz E., Metz C.H., Maywald M., Hilgers R.D., Weßels I., Senff T., Haase H., Jäger M., Ott M., Aspinall R., Plümäkers B., Rink L. Zinc supplementation induces regulatory T cells by inhibition of Sirt-1 deacetylase in mixed lymphocyte cultures. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016; 60(3): 661–671. doi: 10.1002/mnfr.201500524.
- Shembade N., Ma A., Harhaj E.W. Inhibition of NF-kappa B signaling by A20 through disruption of ubiquitin enzyme complexes. *Science.* 2010; 327(5969): 1135–1139. doi: 10.1126/science.1182364.
- Shi Y., Zou Y., Shen Z., Xiong Y., Zhang W., Liu C., Chen S. Trace Elements, PPARs, and Metabolic Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(7): 2612. doi: 10.3390/ijms21072612.
- Smith S.A., Travers R.J., Morrissey J.H. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2015; 50(4): 326–336. doi: 10.3109/10409238.2015.1050550.
- Sobczak A.I.S., Pitt S.J., Stewart A.J. Influence of zinc on glycosaminoglycan neutralisation during coagulation. *Metallomics.* 2018; 10(9): 1180–1190. doi: 10.1039/c8mt00159f.
- Stavrou E., Schmaier A.H. Factor XII: what does it contribute to our understanding of the physiology and pathophysiology of hemostasis & thrombosis. *Thromb. Res.* 2010; 125(3): 210–215. doi: 10.1016/j.thromres.2009.11.028.
- Sternlicht M.D., Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* 2001; 17: 463–516. doi: 10.1146/annurev.cellbio.17.1.463.

- Tapazoglou E., Prasad A.S., Hill G., Brewer G.J., Kaplan J. Decreased natural killer cell activity in patients with zinc deficiency with sickle cell disease. *J. Lab. Clin. Med.* 1985; 105(1): 19–22.
- Taylor K.A., Pugh N. The contribution of zinc to platelet behaviour during haemostasis and thrombosis. *Metallomics*. 2016; 8(2): 144–155. doi: 10.1039/c5mt00251f.
- Vereecke L., Beyaert R., van Loo G. The ubiquitin-editing enzyme A20 (TNFAIP3) is a central regulator of immunopathology. *Trends Immunol.* 2009; 30(8): 383–391. doi: 10.1016/j.it.2009.05.007.
- Voelkl J., Tuffaha R., Luong T.T.D., Zickler D., Masyout J., Feger M., Verheyen N., Blaschke F., Kuro-O M., Tomaschitz A., Pilz S., Pasch A., Eckardt K.U., Scherberich J.E., Lang F., Pieske B., Alesutan I. Zinc Inhibits Phosphate-Induced Vascular Calcification through TNFAIP3-Mediated Suppression of NF- κ B. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 29(6): 1636–1648. doi: 10.1681/ASN.2017050492.
- von Bülow V., Dubben S., Engelhardt G., Hebel S., Plümäkers B., Heine H., Rink L., Haase H. Zinc-dependent suppression of TNF-alpha production is mediated by protein kinase A-induced inhibition of Raf-1, I kappa B kinase beta, and NF-kappa B. *J. Immunol.* 2007; 179(6): 4180–4186. doi: 10.4049/jimmunol.179.6.4180.
- Wang Y., Ivanov I., Smith S.A., Gailani D., Morrissey J.H. Polyphosphate, Zn²⁺ and high molecular weight kininogen modulate individual reactions of the contact pathway of blood clotting. *J. Thromb. Haemost.* 2019; 17(12): 2131–2140. doi: 10.1111/jth.14612.
- Wätjen W., Benders J., Haase H., Schwede F., Jastorff B., Beyersmann D. Zn²⁺ and Cd²⁺ increase the cyclic GMP level in PC12 cells by inhibition of the cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Toxicology*. 2001; 157(3): 167–175. doi: 10.1016/s0300-483x(00)00370-x.
- Watson B.R., White N.A., Taylor K.A., Howes J.M., Malcor J.D., Bihan D., Sage S.O., Farndale R.W., Pugh N. Zinc is a transmembrane agonist that induces platelet activation in a tyrosine phosphorylation-dependent manner. *Metallomics*. 2016; 8(1): 91–100. doi: 10.1039/c5mt00064e.
- Weisel J.W., Litvinov R.I. Fibrin Formation, Structure and Properties. *Subcell Biochem.* 2017; 82: 405–456. doi: 10.1007/978-3-319-49674-0_13.
- Wessels I., Haase H., Engelhardt G., Rink L., Uciechowski P. Zinc deficiency induces production of the proinflammatory cytokines IL-1 β and TNF α in promyeloid cells via epigenetic and redox-dependent mechanisms. *J. Nutr. Biochem.* 2013; 24(1): 289–297. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.06.007.
- Zabel U., Schreck R., Baeuerle P.A. DNA binding of purified transcription factor NF-kappa B. Affinity, specificity, Zn²⁺ dependence, and differential half-site recognition. *J. Biol. Chem.* 1991; 266(1): 252–260.

MOLECULAR ASPECTS OF THE WOUND HEALING EFFECT OF ZINC AS AN ESSENTIAL TRACE ELEMENT

S.A. Lebedeva¹, P.A. Galenko-Yaroshevsky (Jr.)², V.O. Rychka¹,
Yu.V. Zharov¹, D.S. Zavorina¹, S.V. Kozin¹

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

² "Leningrad Central District Hospital" of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory,
353740, Krasnodar Territory, Leningradsky district,
Leningradskaya stanitsa, 302 Divisii str., 24

ABSTRACT. Over 3000 unique zinc proteins are currently known to play an important role in numerous physiological processes, including skin repair and regeneration. The process of wound healing includes several phases: hemostasis, inflammation, cell proliferation, reepithelialisation, granulation and angiogenesis, matrix remodelling and scar formation. The physiological role of zinc in all these phases is beyond any doubt. In the multicomponent cascade mechanism of wound healing the anti-inflammatory, membrane stabilizing and epithelializing effect of zinc is crucially important. Currently, the role of this trace element in thrombocytic and vascular hemostasis has been studied and shown that, along with calcium ions, zinc increases platelet activity and aggregation and is involved in the formation of the fibrin clot. Numerous studies demonstrate the involvement of zinc in the immune system, as well as its effect on cytokine production by reducing the activation of nuclear factor kappa B (NF- κ B), but the mechanisms of regulation of the NF- κ B pathway are not fully researched. Thus, although the dermatotropic effects of zinc are obvious, its role in skin repair is not fully studied and has many "white spots". This review presents an analysis of scientific works that investigate the involvement of zinc in the molecular mechanisms of wound healing. The role of zinc was shown to be mediated by zinc-containing proteins, the understanding of which remains one of the priority tasks relevant to the therapy of wound skin injuries.

KEYWORDS: inflammation, hemostasis, skin, tissue proliferation, wound, wound healing, matrix remodeling, zinc.

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

ENVIRONMENTAL IMPACTS OF HUMANITY'S CARELESSNESS

PART I:

EXTINCTION, CLIMATE CHANGE AND POLLUTION

Ranjit Rajesh¹, A.V. Galchenko²

¹ Department of oncology, radiology and nuclear medicine in Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklay Street 6, Moscow, Russian Federation, 117198

² Department of rehabilitative diet therapy, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Ustinsky proezd, 2/14, Moscow, Russian Federation, 109204

ABSTRACT. The process by which the natural environment is compromised in such a way that reduces biological diversity and the general health of the ecosystem is called environmental degradation. This process can occur naturally, or it can be caused by uncontrolled human activities. Many studies consider that environmental degradation, which has been caused by humanity, is one of the greatest threats to our planet. Since the Earth provides a habitat for all living beings, the irreversibly compromised environment could end the existence of human beings. Environmental degradation, if progresses with the current speed, will definitely make life of all the life forms, including human beings extremely terrible. Many studies have revealed that due to the excessive overuse of natural resources, the environment is being deteriorated rapidly. Some examples of the resources are water, air, soil, plants, animals etc. Basically, all living forms of life on the planet are interlinked in such a way that a change in one parameter triggers a domino effect on all the other aspects that depend on it. This could eventually destroy the ecosystem and collapse wildlife.

KEYWORDS: biodiversity, biogeochemistry, biohazard, ecosystem, deforestation, greenhouse, industrial waste.

INTRODUCTION

Although it is hard to exactly quantify how the choices made by an individual affect the environment, it is crystal clear that our modern lifestyles, usage of plastics, the demand for more land and energy are weakening the environment. It has been evaluated that since 1750, more than 571 plants and animals have collapsed from existence due to the sole day-to-day activities of human beings (The Guardian, 2019).

While human beings particularly do not care about extinct animals like the Barbary lion, the St. Helena olive, or the passenger pigeon (Black et al., 2013), other living organisms still depend on them for their survival in the ecosystem. Each aspect of our environment is constructed in such a way that it helps us by purifying water, converting exhaled CO₂ into O₂ that could be inhaled, and growing all the nutrition we consume on the daily basis. In this way, keeping the environment well-functioning is an issue

not only for organisms who live on it but also for human beings who depend upon the environment for several things that they cannot fulfil themselves.

Now, let us dig deeper into how human's actions could affect the ecosystem that is needed for our survival. It has been reiterated several times that tempering with the biosphere could lead to several catastrophes like pollution, global warming, deforestation, desertification, extinction of wildlife and more. However, critics might question their role in pushing the already unstable system beyond their tipping point.

FUNCTIONS OF THE ECOSYSTEM

There are four different functions of the ecosystem which we take for granted. They're the facilities that we human beings can't replicate or workaround even with our modern lofty technology.

Firstly, only a healthy ecosystem is capable of performing functions like recycling compounds that are necessary for life. Similarly, for properly running

* Corresponding author:

Galchenko Alexey Vladimirovich

E-mail: gav.jina@gmail.com

the carbon, nitrogen and phosphorus cycles, and for the replenishment of the Earth's biological system, the ecosystem should be intact. Some of the ecosystems are more efficient than others in performing these jobs, but their performance is only as good as their integrity.

Secondly, ecosystems also provide us with a platform by generating the raw materials needed to continue life. For instance, we get fish from the ocean and water from rivers and aquifers. Fibres, that we use for clothing also come at the cost of plants' and animals' life. And most importantly, sources of fuel in the form of wood, hydropower, wind or petrol, are provided by the environment.

In the same way, the ecosystem also governs services and moderates numerous systems of the Earth that can become dangerous if not controlled properly. For instance, the decomposition of dead organisms takes place in presence of fungi. Similarly, the water we drink, and the air we breathe are filtered by the plants. Furthermore, they also influence the climate by absorbing all the CO₂ exhaled by living organisms during respiration (Chinese Academy of Sciences, 2019).

Finally, the last function of the ecosystem is less tangible, nevertheless still an important aspect. A stable ecosystem provides us with a place where we can be inspired by the picturesque view of nature, where we can live and discover things about it. It is just nice to be amid flora and fauna.

In terms of economy, if we calculate the monetary value of the ecosystem provided to humanity, it easily overweighs the global economy. For example, if we had to pay for the services provided by the nature, it would cost humanity \$145 trillion/year (Costanza et al., 2014). Clearly, we will be unable to reduplicate the ecosystem's functions as the global economic output is limited to \$75.59 trillion/year (Worldbank, 2019). Therefore, we must be grateful that we are getting it free of cost and the ecosystem until now does not require reciprocity for its generosity.

IMPORTANCE OF BIODIVERSITY IN AN ECOSYSTEM

Ecosystems can only provide us with required materials provided that every cog of the ecosystem is functioning properly. Or, to be more precise, the biodiversity has to be healthy as they are the building block of the biosphere and the ecosystem, which collaborates with different living and non-living things of nature.

It is crucial for the ecosystem to be resilient against the hindrances that it encounters every day, so it needs its biodiversity to be intact. Ecosystems with diverse organisms are drastically more resilient to the loss of some of their entities than those with low biodiversity. In a high-biodiversity system, the extinction of one species is less likely to cause the whole ecosystem to collapse.

Let us take an example of the Amazonian rainforest. A little patch of 10000 m² of the Amazonian rainforest consists of more diverse flora and fauna than in all of Europe. So, the ecosystem remains unimpaired even if one species goes missing from the system, as there will be other organisms to carry out the pending task done by the missed species. The same thing might not be said in the case of an ecosystem with less bio-diversity like in Sonoran Desert as there might not be enough organisms to compensate for the functions carried out by the lost species (U.S. National Park Service, 2019). This could result in a disturbance of the whole ecosystem.

So, the healthiness of biodiversity is directly linked with the way we treat it. But, unfortunately, our activities have been advertently affecting the environment which is putting some of the highest biodiversities of our planet at risk. Some of the activities are directly impacting the organisms whereas some are creating few changes in the ecosystem that eventually create a domino effect and harm all the living things.

NON-NATIVE AND INVASIVE SPECIES

Biodiversity can be affected by human beings when they introduce a non-native species. For instance, kudzu in North America (Blaustein, 2001) and cane toads in Australia (WWF-Australia, 2019) were migrated from their natural habitat by human beings. These invasive species had some specific traits that could out-compete or even eat native species. Such invasive species could jeopardise the existence of an entire ecosystem.

A species is considered to be invasive when it arrives in an area and gets successful in establishing and populating itself by competing with native species. Such flourishing species are capable of impacting an ecosystem much more than other species. Most of the immigrant new species incur no threat to the native species, it is only some of them that turn out to be invasive. But when they have a disproportionate effect, they can have larger impacts on the environment. For example, lots of new garden plants

are introduced in every part of the world, and even if they sometimes grow uncontrollably, they are unable to achieve a big population and threaten the survival of the native species. Such species pose no threat to surroundings, are harmless; so they are named as non-native species. But the species that cause problems are the ones that turn into invasive forms. There are several ways how the invasive species impact native species: modification of habitat, competition with local species for food and resources, predation of native species, herbivory on native plants, the introduction of pathogens and hybridization with natives.

One of the pertinent examples will be the introduction of European Marram Grass (*Ammophila arenaria*) to Samoa Dunes on the coast of California, Oregon and Washington in the 1800s. They were brought to normalize the ever-shifting dunes, which actually worked perfectly. But, European Marram Grass grew into stands of tall and itchy grass which in turn provided an extra cover for predators, preventing them to hunt seabirds and native plants. In this way, it hindered the natural ecosystem (Delgado De La Flor et al., 2020).

Likewise, the eastern side of the USA has been affected by an Asian balsam woolly adelgid (*Adelges piceae*). These insects are used to sucking out the sap off the tree. During the process, it has killed almost 99% of Fraser fir trees in Washington and in the Appalachians (McManamay et al., 2011).

Invasive species can be pathogens as well. *Cryphonectria parasitica* can be taken as one of the examples. The disease that it causes was named "chestnut blight" because it was first reported on American chestnut in New York City in 1904. Since then, it has been wildly spreading and has become a major cause of the decline of European chestnut (Rigling et al., 2018).

And sometimes, when a species mates with closely related species, its genetic materials can be dramatically modified. The modified genetic material can be less adaptive in the given environment. Endemic species, that are reluctant in moving from one place to another are more vulnerable to these changes. An example of this phenomenon is North American mallards (*Anas platyrhynchos*). They have been taken to places like Florida, Hawaii and even to New Zealand and Africa and they were freely allowed to mate with other lock ducks. Hence, North American mallards are on the brink of extinction (Simberloff, 2013).

DEFORESTATION AND DESERTIFICATION

Firstly, let us consider one of the most resilient ecosystems on our planet, i.e. the Amazonian rainforest. Despite being one of the robust ecosystems, human beings are continuing to incur serious damaging effects on it by chopping down the trees at the startling rate of $323 \cdot 10^6$ m² of forest land per day (One Tree Planted, 2020) to gather woods for furniture and to graze cattle for meat. When we cut down a piece of rainforest, the number of inhabitants of the place sharply decrease which triggers different things. For starters, this does not only affect the current ecosystem but also impairs the neighbouring ecosystem. For example, trees help to prevent soil erosion. When the rain falls, trees absorb some of the rainfall which slows down the runoff of the water. In this way, they prevent the rainwater from seeping into the soil before making their journey into the ocean through streams and rivers. If there had not been trees, the rainwater would have directly hit the land, causing soil erosion during the process. Similarly, erosion washes chemicals and minerals to the ocean which is harmful to aquatic life. In this way, one action can have a cascade effect on an entirely different ecosystem. Indeed, environmental degradation is one of the ten threats for human beings as per High-Level Threat Panel of the United Nations (Globalpolicy, 2020), other issues being poverty, terrorism, civil war and so on. This clearly highlights how close we are heading towards the disaster.

Deforestation can cause not only flooding but also desertification, resulting in dry and unproductive land. A simple act of cutting down the trees will not convert a forest into a desert. For desertification to occur, some additional factors have to be accompanied by other processes like overgrazing and over-irrigation. Turning a piece of land into a desert by over-watering initially seems to be counterintuitive, but, when the groundwater is used for irrigation, the natural underground salt slowly builds over the soil and makes the soil so salty that nothing can be grown over there. Actually, this is exactly what China has been suffering for a century. Due to overgrazing and high water demand, the Gobi Desert is growing in size by $36 \cdot 10^8$ m² every year (Johansen E Bruce, 2019).

These two phenomena hamper the biodiversity of a properly functioning ecosystem. Since the function of purifying the air by converting CO₂ into O₂ is disrupted by deforestation, the next domino to fall is the climate.

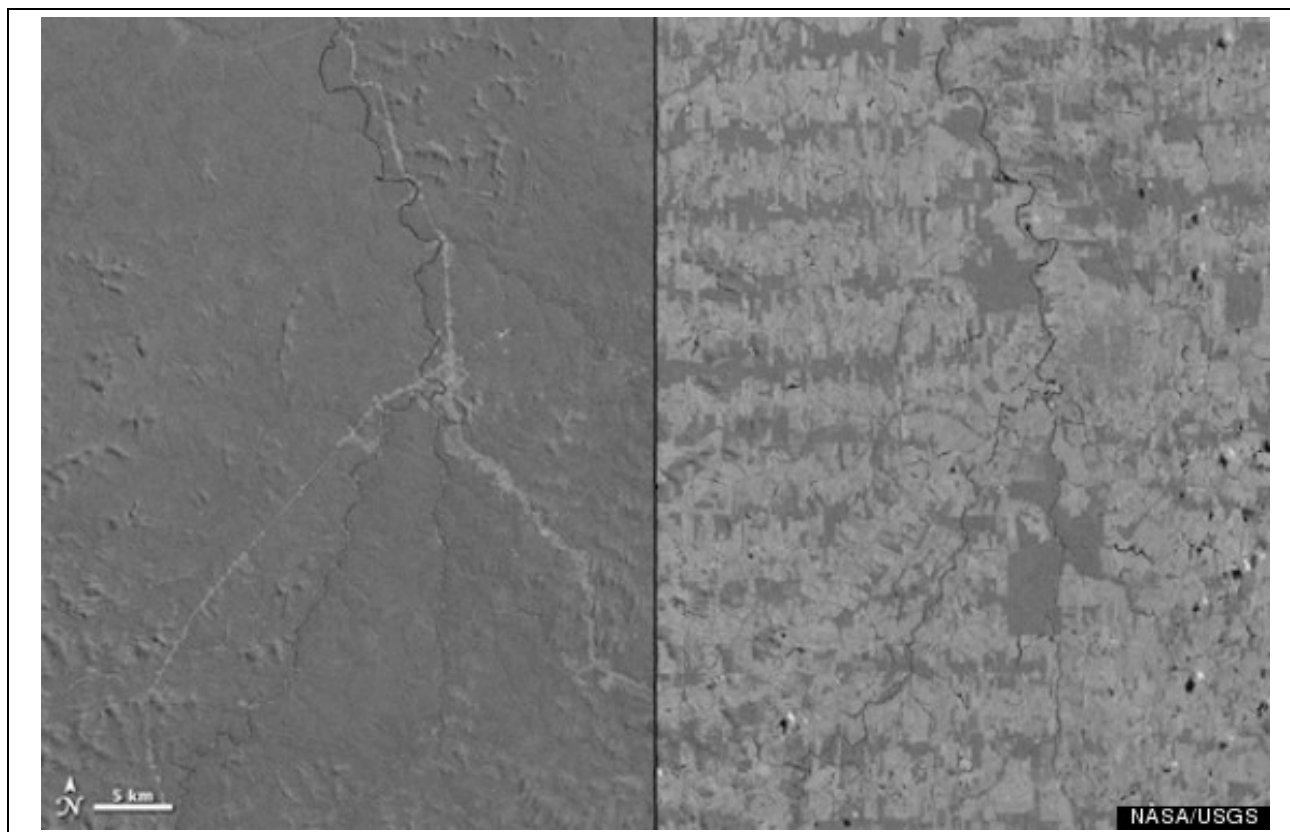


Image 1. Picture of Amazon in 1975 and 2012 (HuffPost, 2017)

GREENHOUSE GASES AND CLIMATE CHANGE

CO₂ is a potent greenhouse gas that covers the Earth (U.S. Environment Protection Agency, 2018). So it is pretty clear that with the increase of this gas in the atmosphere, the temperature of Earth will increase. But unfortunately, we are not only increasing its concentration in the atmosphere by burning fossil fuel but also parallelly cutting down the trees which are responsible for converting this greenhouse gas into oxygen. This creates a double-whammy effect that is currently driving global warming. Global warming is presenting itself as decreased levels of polar sea ice.

This is shrinking the habitat of native animals like polar bears and seals. In the same way, it is causing the migration of animals towards the poles in search of a favourable temperature for their body (Ogilvie, 2016). Similarly, a hotter and drier climate is one of the causes of more bush fires in the forest (Center for Climate and Energy Solutions, 2020). Critics may argue that climate has changed many times in past, but it is to be noted that those climate changes took centuries to occur, providing animals with enough time to adapt or move (Kemp et al., 2015). But the current climate changes are occurring

within our lifetime, which can lead to dire consequences.

Another problem caused by shrinking polar ice is highly unprecedented. The white polar ice is an excellent surface for reflecting incoming solar rays, which indirectly prevents the Earth from “overheating” and checks the temperature of Earth under control (National Snow and Ice Data Center, 2020). The absence of polar ice then adds an additional factor for global warming (Earth observatory, 2007).

Secondly, the melted ice thus changes into water and finally makes its way to the oceans, which consequently increases the sea level. The increased sea level creates havoc on the seashore by causing destructive erosion, eroding habitats of fish, birds, plants and animals; and damaging human infrastructures.

Let us see one of the pertinent and recent examples of global warming. When Australia suffered from a huge bush fire in 2019, the media snubbed another natural disaster, i.e. flooding in East Africa, which is actually intricately interrelated to each other. In 1974, fires burned $3.5 \cdot 10^{10} \text{ m}^2$ of the forest, and in 2003, another $2 \cdot 10^{10} \text{ m}^2$ of the forest was lost to fire. But the fires that started in 2019 was even worse, the inferno engulfed more than $4.9 \cdot 10^{10} \text{ m}^2$ of the forest (The Guardian, 2020).

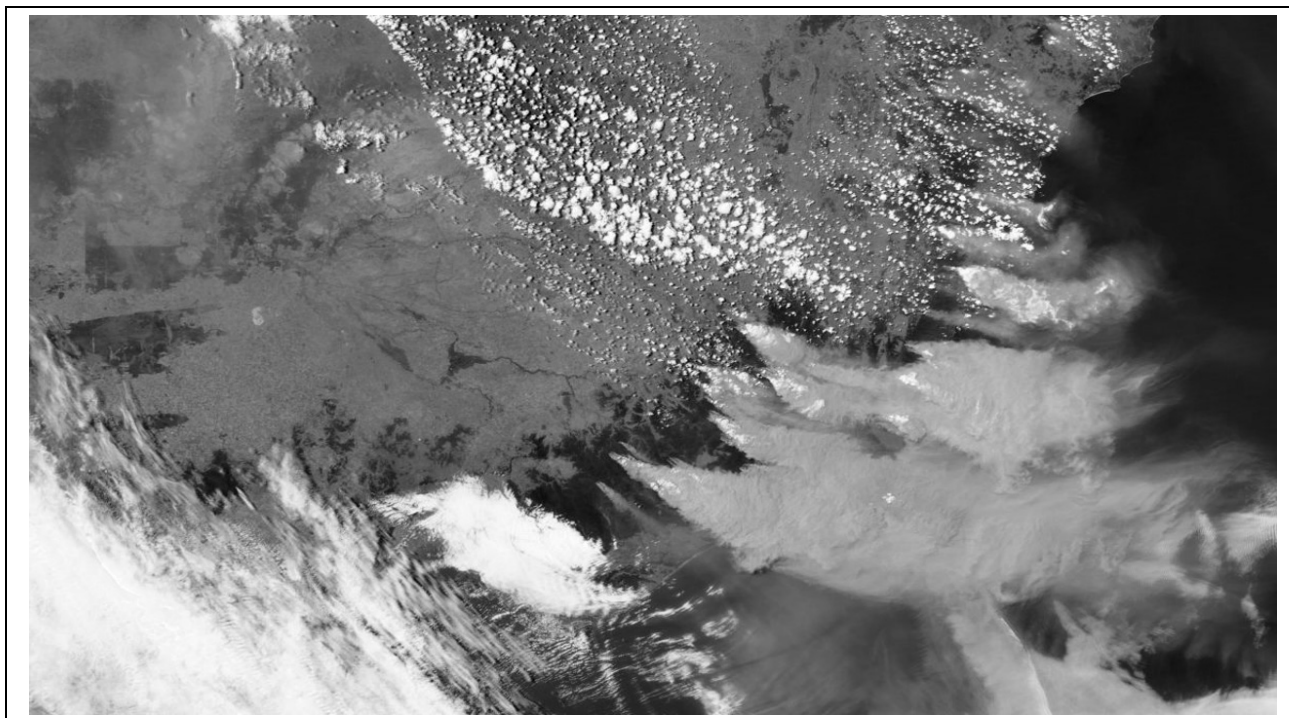


Image 2. This satellite image provided by NASA showing wildfires in Victoria and New South Wales, Australia (Larson, 2020)

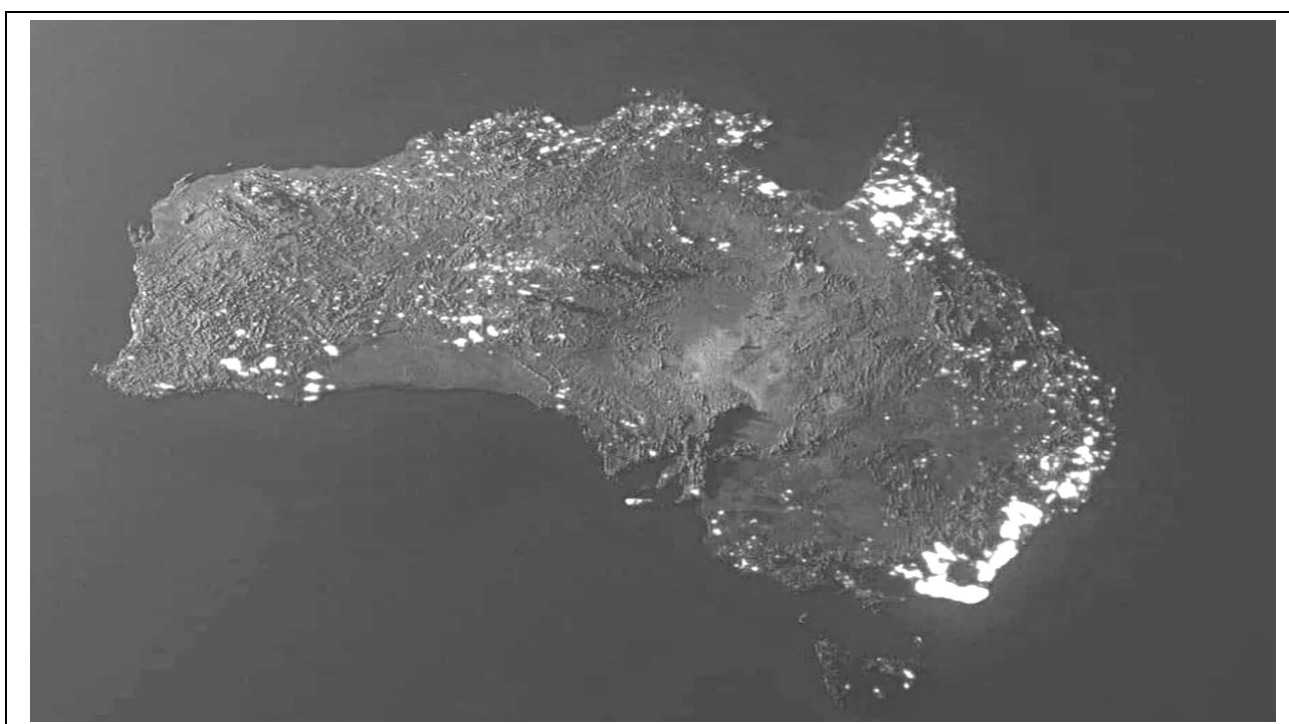


Image 3. A 3D visualization of bush fire of Australia (True scale of bushfires across Australia, 2020)

Initially, due to the effect of global warming, Australia is also getting warmer. It has been recorded that 2019 was its hottest year, as some parts of the country hit up to 45 °C in December (Australian Government - Bureau of Meteorology, 2020a). Analogically, 2019 was also its driest year causing historic droughts in some places of the country. The two conditions were suitable for bushfires to start and spread speedily. Besides them, there are other several factors that drive Australia's weather, and its likeliness to burn. But one of the most significant factors is the Indian Ocean Dipole (IOD). The IOD is a big temperature gradient that affects the temperature of the Indian sea, ranging from the eastern

edge of Africa to the western edge of Australia. Meteorologists have been keeping an eye on those temperature shifts for decades and have found three phases: positive, neutral and negative. IOD is considered to be neutral when the surface water in the Indian Ocean is evenly warm from eastern Africa to western Australia. A negative phase is when strong wind flows from east Africa to west Australia, shifting warmer water towards Australia. Warmer water results in more evaporation, which leads to more rain. So, Australia gets heavy rain, and sometimes even gets flooded. But on the other side, the colder water near East Africa prevents it from getting enough rain, finally resulting in a rough drought.

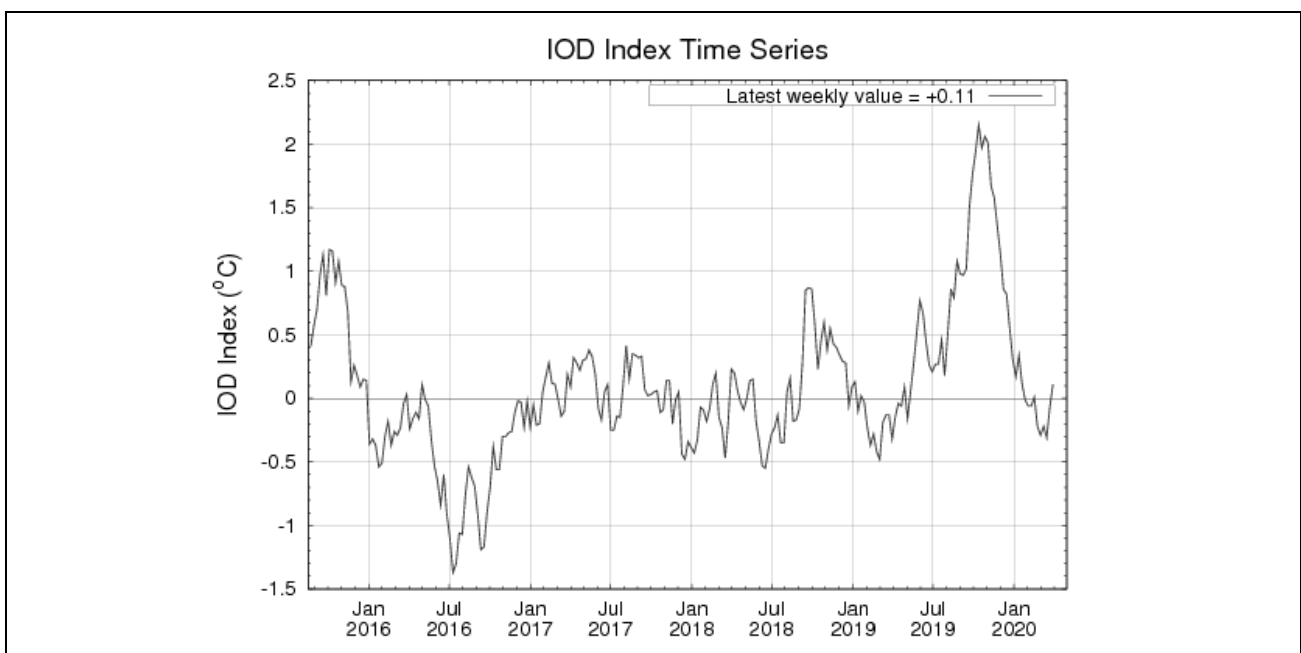


Image 4. IOD from 2016 to 2020
(Australian Government - Bureau of Meteorology, 2020b)

In 2019, a strong positive phase was observed in these countries. The strong winds from west Australia blew the warm water towards eastern Africa. This was the main culprit in causing floods in Africa and drought in Australia simultaneously. The entire process of shifting water temperature from east to west or vice versa is natural, but the gradient was extreme in 2019. The positive IOD was one of the strongest in history, reaching slightly over 2 °C (Australian Government - Bureau of Meteorology, 2020a), which unusually increased the water temperature difference between Africa and Australia. Hence, extreme bush fires in Australia, but also heavy rainfall in Africa, pouring rain more than three times their annual rainfall in just four days. The good news is that IOD finally shifted to neutral,

which brought less of an ordeal to Australia and Africa in early 2020 (Australian Government - Bureau of Meteorology, 2020b). But, as global warming is continuing, scientists have become wary on how that might affect weather phenomena like the IOD. One study predicts positive IODs, like what we recently saw in Australia, could happen more frequently as global temperatures rise and warm the Indian Ocean (Cai et al., 2009). If the global temperature keeps on increasing, these types of bush fires in one place and floods in another place could soon be a new normal.

By now, it is clear to apprehend how a damaged aspect of an ecosystem can take down the whole biodiversity. Even more, it is hard to ignore other immediate impacts that humans are having on the environment.

OVERHARVESTING NATURAL RESOURCES

Probably overharvesting certain organisms has the most influential direct impact on the ecosystem. With the increase of the world's population, people have turned into overfishing to replenish the increasing demand for fish like tuna. On the other hand predators like wolves are being killed on land to save livestock from being hunted. Similarly, people are hunting wild animals for fun or for poaching, taking predators at the point of extinction. As they occupy the apex of the food chain, their disappearance can result in catastrophic failure of the ecosystem down the food chain. This also decreases the diversity of organisms present in the ecosystem, which in turn again hurts the surrounding environment. An example of unregulated commercial fisheries can be found in the western Atlantic ocean, where cod had been fished uncontrollably. 400 years ago, it was a highly productive business. But modern factory trawlers were introduced in the 1980s. With the availability of new modern instruments, the aquatic ecosystem could not bear the toll and it simply collapsed. Later on, political and economical interests were accused for the disaster (Frank et al., 2016).

Next, hunting for recreation and entertainment is popular, especially in Africa and some parts of Asia. But this form of entertainment may come at a great cost as it is threatening a number of species to extinction. Initially, due to poverty, animals were hunted for bushmeat to feed the families. However, due to globalization, the same bushmeat is now increasingly commercially available in grocery stores because it is considered to be tastier and more nutritious than usual meat. Furthermore, agriculture alone is unable to cope with the additional protein demand of the increased population. Therefore, the population of mammals in the Congo basin is getting dangerously below their normal threshold due to the increased demand for bushmeat (Ripple et al., 2016).

AIR AND SOIL POLLUTION

There is a bunch of effects on the ecosystem when certain chemicals or contaminants are introduced into the natural environment that causes adverse change. In short, such chemicals or contaminants are called pollutants and the process is called pollution.

If pollution is currently impalpable, then it is considered to be the most dangerous one because it quietly takes place unnoticed by human beings. And sometimes it is too late to correct ourselves by the time people encounter its effects. While some pollutions are not deadly, some naturally occurring chemicals and some of their synthetic forms can be deadly.

There are several human behaviours that lead to altering concentrations of these naturally occurring compounds. But one of the most significant actions is by tempering with the biogeochemical cycles. The carbon cycle is one of the pertinent examples, where humans are clearly intervening with the naturally occurring processes. The cycle works by transferring carbon from rocks to the atmosphere and through living bodies. The cycle runs at its own pace, with a perfect balance. But the system now is being overloaded by introducing more carbon into it, way more than it can handle safely. Humans are adding more carbon into the atmosphere by burning coal and gas for fueling the energy demand of the 21st century. The extra carbon loiters in the atmosphere as a greenhouse gas, further insulating our planet and increasing the global temperature (Skeptical Science, 2015).

Nitrogen and phosphorus cycles are no exception to it. They are also facing similar effects. Nitrogen and phosphorus are key elements for the growth of plants and animals (Galchenko et al., 2019). But the biosphere could not handle them if produced in an enormous amount.

The main ingredients of the fertilizers are phosphates and nitrates. But besides fertilizers, phosphates are chemical ingredients of detergents as well (Kogawa et al., 2017). Therefore, when wastewater from our houses or waste from farms with those elements mix with rivers, they provide nutrition to the algae. As algae get extra nutrition, they rapidly grow and absorb all the oxygen of the water, choking other plants and animals in the process. But that's not the end of it. After all the phosphorous and nitrogens are consumed, the algae finally die and are decomposed by the bacteria. But the process also requires oxygen which decomposers absorb from the water which is already poor in oxygen. In this way they put a final nail in the coffin, further plummeting the oxygen level in the water and killing every oxygen requiring organism in it. In this way, dead zones are created by the pollution of nitrogen and phosphorous (Chislock et al., 2013). This even can now be visually observed in the Gulf of Mexico. The Dead-Zone in the Gulf of Mexico covers $18 \cdot 10^9$ m² of river delta and coastline, which was created by deoxygenated water influenced by nitrogen and phosphorous rich Mississippi River (Desonie, 2007). It has been noticed that the size of the dead-zone fluctuates seasonally, depending upon farmers' fertilizer usage. So, pollution is not just synthetic compounds but sometimes they are just imbalances of chemicals that are required for our survival.

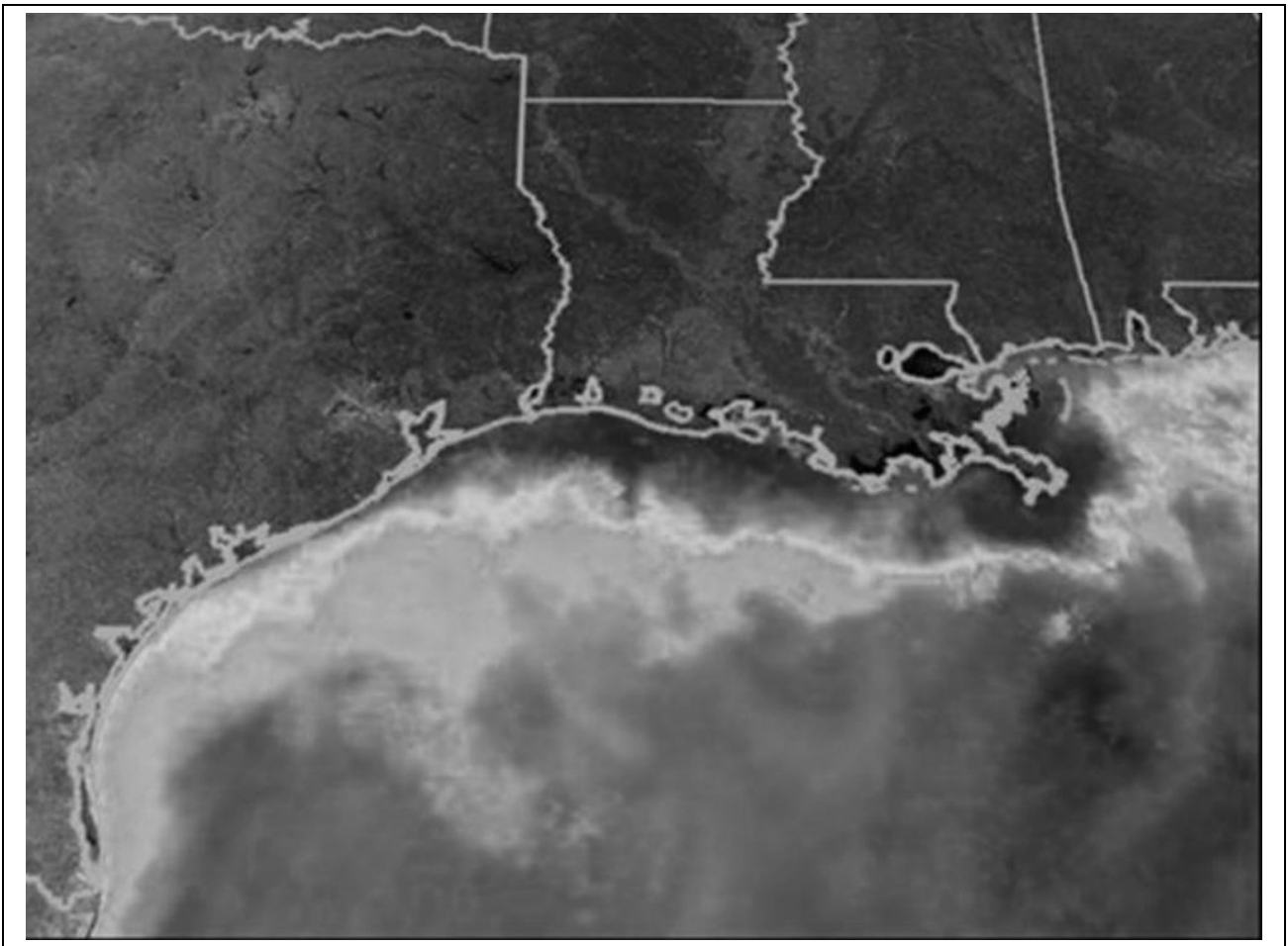


Image 5. The dead zone in the Gulf of Mexico is indicated in red (NOAA, 2011)

However, not every natural chemical has a positive impact on growth and development. In fact, our ecosystem sometimes comes up with some of the most toxic chemicals humanity has ever seen. Cyanide is one of the chemicals. We do not much come in contact with this chemical in everyday life. A small amount of cyanide is contained in lima beans, spinach and seed of apples (Taylor, 2010). Cyanide in plants works as a primitive form of insecticide because it causes molecular asphyxiation. This prevents the bug's cells from using oxygen and finally deters them. It is obvious that an apple seed would not kill a person as it would need a lot more cyanide to finish off a human, but people have found a way to accumulate a lot of cyanides because they are useful in the extraction of gold. Cyanide is useful in separating gold, silver and other precious metals from ore (Rubo et al., 2006). In the process of metal extraction, the ground-up ore is mixed with cyanide solution to dissolve all the metals contained in the ore. Then the solution is filtered out from the slag. The solution then underscores a series of processes for extracting the metals dissolved on it. After all the

metals have been extracted, a huge pile of economically invaluable cyanide-laced powder is formed which is hazardous to the environment. Mines do their best to reduce the concentration of cyanide in these byproducts by using a process called tailings, which converts toxic cyanide into a less-toxic form – cyanate. However, even after the conversion, the toxin is never fully eliminated from the ecosystem (Franks et al., 2011; Nagaraj, 2005). Hence, it keeps leaking into the groundwater supply.

Finally, sulphur dioxide and nitrogen dioxide are two more naturally occurring compounds that we keep releasing into the environment inappropriately. Naturally, they occur in volcanic eruptions and as a waste of some algae and bacteria (Air pollution, 2020). But burning coal and other fossil fuels have a major contribution in releasing them into the environment. Once they are released, they become part of the earth's atmosphere and begin to react with water vapours. The chemical reaction produces acids like sulphuric acid and nitric acid which falls back into the Earth's surface through acid rain (United States Environment Protection Agency, 2020).



Image 6. A forest in the Black Triangle in Europe after acid rain (Lovecz, 2006).

The acids then can have a number of effects depending upon where they fall. These acids can react with soil and release aluminium. They also reduce the fertility of the soil. Similarly, they change the pH of the water and poison aquatic life. Furthermore, they can prevent animals' eggs to hatch, and absorb nutrients out of the plants (United States Environment Protection Agency, 2020).

That's how human beings are responsible for increasing natural chemicals to the level where it begins to be toxic. But we are also producing chemicals that naturally do not occur, and they wreak their own set of havoc. Endocrine disruptors are a separate class of chemicals that are found in a variety of products, ranging from plastics to pesticides and drugs. They have even penetrated the agricultural and industrial sectors. Endocrine disruptors, like 4,4'-Isopropylidenediphenol, which is also known as bisphenol A (BPA), is present in plastics. As bottled waters are packed in plastic bottles, they continue to release themselves into the drinks we drink. Similarly, the same chemicals are found to be present in some pharmaceuticals as well (Facts about BPA, 2018). Eventually, they get mixed with water sources and enter into animals' bodies when they drink the contaminated water. Endocrine disruptors, as the name suggests, go after the endocrine system, which controls different functions of the organism via hormonal control. And as the level of endocrine disruptors has increased, malfunction of the repro-

ductive organs of fish has been spotted (Faheem et al., 2017). Unfortunately, people are also drinking the same water. Actually, people of all ages groups are vulnerable to endocrine disruptors, but the studies so far have indicated that infants are at higher risk as their immune system is still immature. It is paramount to deeply study the reproductive and developmental consequences of these chemicals on human beings.

CONCLUSION

Overall, without any forestall, the action of uncontrolled chopping down of trees leads to deforestation, abtaining the ecosystem from recuperating the damage caused by humans, and leading to the brink of extinction of living things. Several consequences of global warming, one being extreme climate change can also impede human's prosperity. Demanding more than nature can provide might as well result in the disbalance of the ecosystem, which ultimately has the potential to eradicate human beings.

Foundation

The research was carried out by the Federal State Budgetary Institution of Nutrition, Biotechnology and Food Safety with the support of subsidy for accomplishing the governmental assignment.

Conflict of interest

Authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

- Air pollution. The Key Air Pollutants, 2020. (Accessed on 21.12.2020), Available from: <http://www.air-quality.org.uk/04.php>.
- Australian Government - Bureau of Meteorology. Australia's official weather forecasts & weather radar, 2020a. (Accessed on 29.11.2020), Available from: <http://www.bom.gov.au/>.
- Australian Government - Bureau of Meteorology. Climate monitoring graphs, 2020b. (Accessed on 2020), Available from: <http://www.bom.gov.au/climate/enso/indices.shtml?bookmark=ioc>.
- Black S.A., Fellous A., Yamaguchi N., Roberts D.L. Examining the Extinction of the Barbary Lion and Its Implications for Felid Conservation. *PLoS One*. 2013, 8(4).
- Blaustein R.J. Kudzu's invasion into Southern United States life and culture. IUCN, Gland, Switzerland and Cambridge, UK, 2001, 55-62p.
- Cai W., Sullivan A., Cowan T. Climate change contributes to more frequent consecutive positive Indian Ocean Dipole events. *Geophys Res Lett*. 2009, 36(23):23704.
- Center for Climate and Energy Solutions. Wildfires and Climate Change, 2020. (Accessed on 02.11.2020), Available from: <https://www.c2es.org/content/wildfires-and-climate-change/>.
- Chinese Academy of Sciences. How much carbon can the land absorb with more carbon dioxide in the atmosphere? 2019. (Accessed on 09.11.2020), Available from: <https://phys.org/news/2019-09-carbon-stomach-dioxide-air.html>.
- Chislock F.M., Doster E., Zitomer R.A., Wilson A.E. Eutrophication: Causes, Consequences, and Controls in Aquatic Ecosystems. *Nat Educ Knowl*. 2013, 4(4):10.
- Costanza R., de Groot R., Sutton P., van der Ploeg S., Anderson S.J., Kubiszewski I., Farber S., Turner R.K. Changes in the global value of ecosystem services. *Glob Environ Chang*. 2014, 26(1):152–8.
- Delgado De La Flor Y.A., Johnson M.D. Influence of Invasive European Beachgrass on Mesopredator Activity in the Coastal Dunes of Northern California, 2020. (Accessed on 24.12.2020), Available from: <http://www.fws.gov/refuge/>.
- Desonie D. Oceans : how we use the seas. 1st ed. Chelsea House Publishers; 2007.
- Earth observatory. Arctic Reflection: Clouds Replace Snow and Ice as Solar Reflector, 2007. (Accessed on 25.12.2020), Available from: https://earthobservatory.nasa.gov/features/ArcticReflector/arctic_reflector2.php.
- Facts about BPA. Products with Bisphenol-A (BPA), 2018. (Accessed on 11.12.2020), Available from: <https://www.factsaboutbpa.org/bpa-overview/products-bpa>.
- Faheem M., Khaliq S., Lone K.P. Disruption of the Reproductive Axis in Freshwater Fish, Catla catla , After Bisphenol-A Exposure . *Zoolog Sci*. 2017, 34(5):438–44.
- Frank K.T., Petrie B., Leggett W.C., Boyce D.G. Large scale, Synchronous variability of marine fish populations driven by commercial exploitation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016, 113(29):8248–53.
- Franks D.M., Boger D. V., Côte C.M., Mulligan D.R. Sustainable development principles for the disposal of mining and mineral processing wastes. *Resour Policy*. 2011, 36(2):114–22.
- Galchenko A.V., Nazarova A.M. Macroelements in nutrition of vegetarians and vegans (review). *Trace Elem Med*. 2019, 20(2):3–17 (in Russian).
- Globalpolicy. High Level Panel on Threats, Challenges and Change, 2020. (Accessed on 15.12.2020), Available from: <https://www.globalpolicy.org/empire/32369-high-level-panel-on-threats-challenges-and-change.html>.
- HuffPost. Amazon Deforestation: NASA Images Show The Great Rainforest Disappearing, 2017. (Accessed on 17.12.2020), Available from: https://www.huffpost.com/entry/amazon-deforestation-nasa-photos_n_1748759.
- Johansen E Bruce. Examining energy and the environment around the world. ABC-CLIO; 2019.
- Kemp D.B., Eichenseer K., Kiessling W. Maximum rates of climate change are systematically underestimated in the geological record. *Nat Commun*. 2015, 6(1):1–6.
- Kogawa A.C., Cernic B.G., do Couto L.G.D., Salgado H.R.N. Synthetic detergents: 100 years of history. *Saudi Pharm J*. 2017, 25(6):934–8.
- Larson C, 2020. Hotter climate upped risk of Australia's record fires by 30%. (Accessed on 18.01.2021). Available at: <https://www.washingtontimes.com/news/2020/mar/4/hotter-climate-upped-risk-of-australias-record-fir/>
- Lovecz, Acid Rain. Forests and other vegetation. (Accessed on 01.04.2021). Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Acid_rain
- McManamay R.H., Resler L.M., Campbell J.B., McManamay R.A. Assessing the Impacts of Balsam Woolly Adelgid (*Adelges piceae* Ratz.) and Anthropogenic Disturbance on the Stand Structure and Mortality of Fraser Fir [*Abies fraseri* (Pursh) Poir.] in the Black Mountains, North Carolina. *Castanea*. 2011, 76(1):1–19.
- Nagaraj D.R. Minerals Recovery and Processing. Kirk-Othmer Encycl. Chem. Technol., Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2005.
- National Snow and Ice Data Center. Thermodynamics: Albedo, 2020. (Accessed on 25.11.2020), Available from: <https://nsidc.org/cryosphere/seaice/processes/albedo.html>.
- NOAA. Dead Zone - National Geographic Society, 2011. (Accessed on 02.10.2020), Available from: <https://www.nationalgeographic.org/encyclopedia/dead-zone/>.
- Ogilvie F. Climate change driving species to the Earth's poles faster than predicted, scientists say. Aust Broadcast Corp., 2016. (Accessed on 12.12.2020), Available from: <https://www.abc.net.au/news/2016-02-09/climate-change-driving-species-to-the-poles-scientists-say/7152682>.

- One Tree Planted. Tree Facts, 2020. (Accessed on 24.11.2020), Available from: <https://onetreeplanted.org/pages/tree-facts>.
- Rigling D., Prospero S. *Cryphonectria parasitica*, the causal agent of chestnut blight: Invasion history, population biology and disease control. *Mol Plant Pathol.* 2018, 19(1):7–20.
- Ripple W.J., Abernethy K., Betts M.G., Chapron G., Dirzo R., Galetti M., Levi T., Lindsey P.A., Macdonald D.W., Machovina B.N., Thomas M., Peres C.A., Wallach A.D., Wolf C. Bushmeat hunting and extinction risk to the world's mammals. *R Soc Open Sci.* 2016, 3(10).
- Rubo A., Kellens R., Reddy J., Steier N., Hasenpusch W. Alkali Metal Cyanides. *Ullmann's Encycl. Ind. Chem.*, Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2006.
- Simberloff D. *Invasive species : what everyone needs to know*. New York: Oxford University Press, 2013.
- Skeptical Science. How do human CO2 emissions compare to natural CO2 emissions? 2015. (Accessed on 08.11.2020), Available from: <https://www.skepticalscience.com/human-co2-smaller-than-natural-emissions.htm>.
- Taylor J. *Toxicological Profile for Cyanide (Update)*. U.S. Department of Health & Human Services: DIANE Publishing, 2010.
- The Guardian. 'Frightening' number of plant extinctions found in global survey, 2019. (Accessed on 05.12.2020), Available from: <https://www.theguardian.com/environment/2019/jun/10/frightening-number-of-plant-extinctions-found-in-global-survey>.
- The Guardian. Record-breaking 4.9m hectares of land burned in NSW this bushfire season, 2020. (Accessed on 21.11.2020), Available from: <https://www.theguardian.com/australia-news/2020/jan/07/record-breaking-49m-hectares-of-land-burned-in-nsw-this-bushfire-season>.
- True scale of bushfires across Australia, 2020. (Accessed on 15.02.2021). Available at: http://www.dailymirror.lk/caption_story/True-scale-of-bushfires-across-Australia/110-180876
- U.S. Environment Protection Agency. Greenhouse Gas Emissions. Overview of Greenhouse Gases, 2018. (Accessed on 13.10.2020), Available from: <https://www.epa.gov/ghgemissions/overview-greenhouse-gases>.
- U.S. National Park Service. Sonoran Desert Network Ecosystems, 2019. (Accessed on 27.11.2020), Available from: <https://www.nps.gov/im/sodn/ecosystems.htm>.
- United States Environment Protection Agency. What is Acid Rain? 2020. (Accessed on 07.11.2020), Available from: <https://www.epa.gov/acidrain/what-acid-rain>.
- Worldbank. Gross domestic product, 2019. (Accessed on 11.12.2020), Available from: <https://databank.worldbank.org/data/download/GDP.pdf>.
- WWF-Australia. 10 Facts about cane toads, 2019. (Accessed on 17.11.2020), Available from: <https://www.wwf.org.au/news/blogs/10-facts-about-cane-toads#gs.1u47c0>.

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ БЕЗОТВЕТСТВЕННОСТИ ЧАСТЬ I. ВЫМИРАНИЕ, ИЗМЕНЕНИЕ КЛИМАТА И ЗАГРЯЗНЕНИЕ

Ранджит Раджеш¹, А.В. Гальченко²

¹ Российский университет дружбы народов (РУДН),
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, Российская Федерация, 117198

² ФИЦ Питания, биотехнологии и безопасности пищи,
Устьинский проезд, дом 2/14, Москва, Российская Федерация, 109204

РЕЗЮМЕ. Деградация окружающей среды - это процесс, в результате которого природа различными путями угнетается, что приводит к уменьшению биоразнообразия и ухудшению общего состояния экосистем. Происхождение этих процессов может быть естественным, а может быть вызванным или ускоренным человеческой деятельностью. Многочисленные исследования показывают, что угнетение окружающей среды под влиянием человека – это одна из самых больших угроз, с которой когда-либо сталкивалась наша планета. Разрушение окружающей среды неизбежно отразится на всех формах жизни, включая людей. Крупные исследования показывают, что деградация окружающей среды происходит с угрожающей скоростью. Существование многих видов растений и животных на Земле уже стало невозможным. Человек эксплуатирует все аспекты природы – воду, воздух, флору, фауну, почву и др. Но жизнь на Земле настолько сильно зависит от огромного множества мелочей, что даже незначительное, с точки зрения человека, воздействие может вызвать и вызывает эффект домино, что приводит к разрушению экосистем и исчезновению дикой природы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биоразнообразие, биогеохимия, биологические угрозы, экосистемы, вырубка, парниковый, промышленные отходы.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ОЦЕНКА ОБЕСПЕЧЕННОСТИ БИОЭЛЕМЕНТАМИ, ВХОДЯЩИМИ В СОСТАВ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ЗВЕНА АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЗАЩИТЫ, У ПОЖИЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ ХАНТЫ-МАНСИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА

Т.Я. Корчина, Е.М. Терникова, В.И. Корчин

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

РЕЗЮМЕ. Охрана здоровья населения Российской Федерации, в том числе жителей Ханты-Мансийского автономного округа (ХМАО), входящего в состав Тюменской области, включая разработку мер по его сбережению и укреплению, является базовой медико-социальной проблемой. Повышение в общей популяции населения пожилых людей обуславливает актуальность изучения обеспеченности пожилого населения северного региона биоэлементами с антиоксидантным спектром действия. Целью данной работы явилось изучение содержания в волосах у пожилых жителей ХМАО меди, цинка и селена: биоэлементов с антиоксидантным спектром активности. Обследовано 85 пожилых граждан северного региона (60–74 гг.), 33 (38,8%) мужчин и 52 (61,2%) женщин. В волосах содержание химических элементов устанавливали с использованием метода масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Средние величины меди, цинка и селена, входящих в активный центр ферментов-антиоксидантов, соответствовали референтным значениям, но находились ближе к минимальному пределу. Выявлен дефицит различной степени выраженности: меди – у 40%, цинка – у 25,9%, селена – более чем у 42,4% обследованных лиц пожилого возраста ХМАО.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: северный регион, лица пожилого возраста, окислительный стресс, биоэлементы-антиоксиданты.

ВВЕДЕНИЕ

Ханты-Мансийский автономный округ (ХМАО), входя в состав Тюменской области, относится к территориям, приравненным к Крайнему Северу, и является важнейшей ресурсной базой России, в первую очередь, нефтегазодобывающей. Для данной территории характерны экстремальные природно-климатические условия: продолжительный холодный период, дефицит ультрафиолетового излучения, резкие перепады параметров метеоусловий, высокий электромагнитный фон, сухой воздух, экстремально низкий уровень ионизации воздуха и др. (Никитин и др. 2015).

В контексте крупномасштабных задач освоения Севера охрана здоровья ее населения, включая разработку мер по его сбережению и укреплению, является базовой медико-социальной проблемой. Приоритетность ее решения от-

мечена в «Стратегии пространственного развития Российской Федерации на период до 2025 года» (Распоряжение Правительства РФ, 2019).

Рост продолжительности жизни на фоне уменьшения рождаемости в цивилизованных государствах обоснованно приводит к повышению в общей популяции населения пожилых людей. Среди населения РФ в настоящее время доля пожилого населения составляет около 1/3 (Демографический ежегодник России, 2017).

Воздействие на человеческий организм всевозможных негативных факторов различного происхождения чрезмерно усиливают процессы перекисного окисления липидов. В норме сохранено равновесие между производством свободных радикалов и их нейтрализацией – это физиологический метаболический процесс. Избыточное аутоокисление подвержено ингибированию,

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

слагается из двух звеньев: ферментативного и неферментативного. Исследованиями установлено, что в активный центр антиоксидантных ферментов входят микроэлементы медь, цинк, селен и др. Эти биоэлементы локализованы преимущественно внутри клеток и обладают способностью к разрушению свободных радикалов. Отмечено снижение ферментов антиоксидантной защиты с возрастом (Чанчаева и др., 2013), что еще больше усугубляется дисбалансом микроэлементного статуса и нарушением минерального обмена, характерным для физиологии пожилых людей (Горбачев и др., 2016). В этой связи актуальность изучения обеспеченности пожилого населения северного региона биоэлементами с антиоксидантным спектром действия несомненна (Belkin et al., 2012; Депутат и др., 2017; Савинов и др., 2018).

Ц е л ь р а б о т ы – изучить содержание в волосах у лиц пожилого возраста, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе, меди, цинка и селена: биоэлементов с антиоксидантным спектром активности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 85 пациентов пожилого возраста 60–74 лет (Возрастные категории и группы по данным ВОЗ, 2020) из числа некоренного населения, более 10 лет проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе (города Ханты-Мансийск, Сургут, Лянтор, Когалым и Сургутский район). Среди них мужчин – 33 (38,8%) и женщин – 52 (61,2%). В Центре биотической медицины (Москва) в волосах обследованных лиц проведена оценка концентрации меди (Cu), цинка (Zn) и селена (Se) методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной аргонной плазмой (АЭС) и масс-спектрометрии (МС) (МУК 4.1.1482-03, МУК 4.1.1483-03). Исследование выполняли с помощью атомно-эмиссионного спектрометра Optima DV 2000 (PerkinElmer Corp., США) и масс-спектрометра ELAN 9000 (PerkinElmer – Sciex, Канада), а также системы микроволнового разложения Multiwave 3000 (PerkinElmer – A. Paar, Австрия). Полученные результаты сравнивали с физиологически оптимальными значениями (Скальный, 2003; Skalny et al., 2015).

Исследование проведено с соблюдением принципов, изложенных в Хельсинской декларации WMA, и одобрено этическим комитетом Ханты-Мансийской государственной медицинской академии № 157 от 18.11.2020.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ Statistica 6 и MS Excel. С использованием критерия Шапиро–Уилка определяли нормальность распределения. При ненормальном распределении наряду с определением среднего арифметического значения (M), среднеквадратического отклонения (σ), медианы (Me) высчитывали 25-й и 75-й перцентили.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из наиболее конструктивно развивающихся теорий старения в настоящее время является свободнорадикальная. Данная теория затрагивает не только непосредственно сам механизм возрастных изменений при старении, но и обширный круг связанных с ним патологических процессов. Базовое положение данной теории: всеохватывающей причиной старения является свободнорадикальное окисление клеточных структур. При этом мнение ученых совпадают в том, что основополагающее место в патогенезе многих заболеваний занимает оксидативный стресс (Чанчаева и др., 2013).

В табл. 1 и 2 представлены показатели концентраций Cu, Zn, Se и распределение их концентраций по степени обеспеченности данными биоэлементами в волосах у обследованных лиц старшей возрастной группы ХМАО. Средние величины содержания концентраций Cu, Zn и Se в биосубстрате лиц старшей возрастной группы ХМАО соответствовали референтным значениям, но находились значительно ближе к нижней их границе (табл. 1). Обращает на себя внимание широкая распространенность среди пожилых граждан северного региона недостаточной обеспеченности организма микроэлементами, входящими в состав ферментов антиоксидантной системы защиты: неглубокий дефицит Cu 1–2-й степени обнаружен у 34 (40,0%) обследованных лиц, недостаточность Zn 1–2-й степени характеризовала элементный статус более чем четвертой части взрослых некоренных жителей ХМАО пожилого возраста. Однако хуже всего оказалась обеспеченность организма некоренных граждан ХМАО старшей возрастной группы: дефицит различной степени выраженности был выявлен у 36 (42,4%) обследованных лиц (табл. 2).

В результате исследования была установлена широко распространенная недостаточность биоэлементов с антиоксидантным спектром действия у лиц пожилого возраста, длительное время проживающих в условиях северного региона.

Таблица 1. Концентрация хрома, меди, цинка и селена в волосах у пожилых жителей Ханты-Мансийского автономного округа (мкг/г)

Химический элемент	Жители Ханты-Мансийского автономного округа пожилого возраста (n = 85)		
	M±σ	Me	25↔75
Медь	13,1±0,9	12,2	9,8↔19,7
Цинк	159,7±41,2	161,8	129,7↔392,4
Селен	0,28±0,04	0,24	0,13↔0,61

Таблица 2. Распределение пожилых граждан Ханты-Мансийского автономного округа по степени обеспеченности организма хромом, медью, цинком и селеном (абс./%)

Химический элемент	Жители Ханты-Мансийского автономного округа пожилого возраста (n = 85)		
	Норма	Дефицит 1–2 ст.	Дефицит 3–4 ст.
Медь	51/60,0	34/40,0	–
Цинк	63/74,1	22/25,9	–
Селен	49/57,6	32/37,7	4/4,7

Исследованиями, проведенными ранее в северных регионах, выявили ведущую роль свободнорадикальных процессов в развитии преждевременного старения у некоренных жителей Севера (Хаснулин и др., 2006; Hasnulin et al., 2006; Ермолин, 2014; Депутат и др., 2017). В ряде исследований говорится о связи преждевременного старения с активацией атеросклеротических процессов и ускоренным развитием сердечно-сосудистой патологии (Хаснулин и др., 2006; Duffy et al., 2013). Это, безусловно, приведет к увеличению доли кардиоваскулярной патологии в структуре заболеваемости: примерно 80% смертных случаев приходится на возраст 65 лет и старше (Odden et al., 2011; Nichols et al., 2014).

Эссенциальные микроэлементы Cu и Zn входят в активный центр антиоксидантного фермента – супероксиддисмутазы (CuZnСОД), принимающей активное участие в нейтрализации свободных радикалов кислорода (Michlska-Mosiej et al., 2016). Дефицит Cu приводит к патологическим состояниям со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем, костно-суставного аппарата и др. Цинк, помимо участия в антиоксидантной защите организма человека, активирует около 200 ферментных систем, регулирующих деление и созревание клеток, деятельность иммунной системы, синтез мужских половых гормонов, инсулина и др. (Gammoh et al., 2017; Скальный, 2018; Сальникова и др., 2019).

В нашем исследовании наихудшим оказалась обеспеченность пожилых жителей ХМАО

главным биоэлементом антиоксидантной системы защиты организма – Se: средние показатели его содержания в волосах обследованных лиц находились у самого нижнего предела физиологически допустимых значений (табл. 1) и самым широко распространенным дефицитом различной степени выраженности из всех исследуемых микроэлементов (табл. 2). Проведенное исследование подтверждает доказанное ранее формирование так называемых «элементных дыр»: возникновение глубокого дефицита наиболее значимых микроэлементов и, в первую очередь, Se. Доказано, что селеновая недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста потенцирует развитие сердечно-сосудистой патологии, злокачественных новообразований, иммунодефицитных и йоддефицитных состояний, а также уменьшает продолжительность жизни (Кудрин и др. 2007; Одинаев, 2007; Michlska-Mosiej et al., 2016).

Установлено, что особенностью пожилых граждан является сочетание различных факторов риска у одного пациента, которые потенцируются как в случае сочетания друг с другом, так и под воздействием негативных факторов среды обитания (условия северного региона) (Панин, 2010; Levy et al., 2016; Попова и др., 2020).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными задачами, определенными в национальном проекте «Демография», являются увеличение продолжительности жизни и повы-

шение ее качества у граждан старшего поколения (Демин и др., 2020). Однако воздействие неблагоприятных климатогеографических факторов Севера на здоровье человека пожилого возраста изучена недостаточно.

Доказано, что биоэлементы участвуют в функционировании всех систем организма, являются морфофункциональной основой жизни, определяют здоровье человека, защиту от негативных факторов среды обитания, продолжительность жизни, ее качество и демографические показатели населения в целом. В этой связи элементный гомеостаз предполагает высокую устойчивость индивидуума к экологическому прессингу (Агаджанян и др., 2013; Горбачев, 2019). Северные территории весьма условно можно назвать адекватной средой обитания для человека, так как они являются экстремальной средой, где человек подвергается сочетанному воздействию неблагоприятных природно-климатических факторов. Помимо этого, для северных регионов характерны бедные минеральными веществами подзолистые почвы и слабоминерализованные поверхностные источники питьевой воды.

Вместе с тем природная недостаточность биоэлементов у населения Севера усугубляется акклиматизационным дефицитом эссенциальных химических элементов, в первую очередь Se (Панин, 2010). Доказано, что дисбаланс химических элементов в организме человека и развитие мета-

болических нарушений в пожилом и старческом возрасте являются процессами взаимосвязанными и протекающими параллельно. В этой связи оптимизация элементного гомеостаза может явиться одним из лечебно-профилактических средств предупреждения болезней старения (Горбачев и др., 2016).

Образующиеся в результате окислительного стресса активные формы кислорода являются предикторами развития множества сопряженных в возрастном заболевании, в первую очередь, кардиоваскулярных, онкологических, метаболических и др. Причем окислительные процессы в организме усиливаются в случае недостаточной обеспеченности природных антиоксидантов: витаминов А, Е, С, D; биоэлементов Cu, Zn, Se, флавоноидов и пр. Исследованиями установлено, что оптимальная обеспеченность организма антиоксидантами способна обеспечить защиту от окислительного стресса и замедлить старение (Одинаев, 2007; Горбачев и др., 2016).

С целью увеличения продолжительности жизни и повышения ее качества, гражданам старшего поколения, проживающим в северных регионах России, после исследования обеспеченности организма химическими элементами, рекомендована точечная коррекция элементного статуса монопрепаратами с содержанием определенных биоэлементов, а также использование в пищу обогащенных ими пищевых продуктов.

ЛИТЕРАТУРА

- Агаджанян Н.А., Скальный А.В., Детков В.Ю. Элементный портрет человека: заболеваемость, демография и проблема управления здоровьем нации. *Экология человека*. 2013; 11: 3–12.
- Возрастные категории и группы по данным ВОЗ. 2020. <https://www.youtube.com/watch?v=ytdevru>. Дата обращения 21.01.2021.
- Горбачев А.Л., Луговая Е.А., Степанова Е.М. Микроэлементный профиль людей старческого возраста Европейского и Азиатского Севера России. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(5): 432–439.
- Горбачев А.Л. Биогеохимическая характеристика северных регионов России. Человек на Севере: системные механизмы адаптации: сб. трудов, посвященный 90-летию основания Магадана. Под ред. акад. Н.Н. Беседновой. Магадан: «Экспресс-полиграфия», 2019; 3: 68–79.
- Демографический ежегодник России: статистический сборник. Росстат, 2017; 265 с.
- Демин А.В., Гудков А.Б., Чашин В.П., Попова О.Н. Постуральный баланс и качество жизни женщин 70–74 лет. *Экология человека*. 2020; 6: 58–64. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-6-58-64.
- Депутат И.С., Дерябина И.Н., Нехорошкова А.Н., Грибанов А.В. Влияние климатоэкологических условий Севера на процессы старения. *Журнал медико-биологических исследований*. 2017; 5 (3): 5–17. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.3.5.
- Ермолин С.П. Характеристики гемодинамических показателей и физической работоспособности у военнослужащих в Арктике в контрастные сезоны года. *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: естественные науки*. 2014; 4: 75–80.
- Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007; 543 с.
- Никитин Ю.П., Хаснулин Ю.В., Гудков А.Б. Итоги деятельности полярной медицины и экстремальной экологии человека за 1995–2015 года: современные проблемы северной медицины и усилия ученых по их решению. *Медицина Кыргызстана*. 2015; 1(2): 8–14.
- Одинаев Ш.Ф. Селен и профилактика старения. *Микроэлементы в медицине*. 2007; 8(4): 61–63.
- Панин Л.Е. Гомеостаз и проблемы приполярной медицины: (методологические аспекты адаптации). *Бюллетень СО РАМН*. 2010; 3(3): 6–11.

- Попова Е.К., Архипова Н.С., Попов И.О. Преди́кторы риска ише́мической болезни сердца у мужчин старшей возрастной группы, проживающих в условиях Крайнего Севера. *Экология человека*. 2020; 2: 4–11.
- Распоряжение Правительства РФ от 13 февраля 2019 г. №207-п. URL: <http://static.government.ru/media/files/UVA1qUt08o60RktoOX122JjAe7irNxc.pdf> (дата обращения 30.01.2021)
- Савинов Л.И., Бистяйкина Д.А., Соловьева Т.В. Старение населения и новые задачи социальных служб. *Вестник НИИ гуманитарных наук при Правительстве Республики Мордовия*. 2018; 2: 155–165.
- Сальникова Е.В., Бурцева Т.И., Скальный А.В. Микроэлементный статус Оренбургской области. *Экология человека*. 2019; 1: 10–14.
- Скальный А.В. Референтные значения концентрации химических элементов в волосах, полученных методом ИСП-АЭС (АНО ЦБМ). *Микроэлементы в медицине*. 2003; 4(1): 55–56.
- Скальный А.В. Микроэлементы. Изд. 4-е, переработанное. Фабрика блокнотов. 2018; 295 с.
- Хаснулин В.И., Четчикова И.И., Хаснулин П.В., Собакин А.К. Экологически обусловленный стресс и старение человека на Севере. *Экология человека*. 2006; 4 (1): 16–21.
- Чанчаева Е.А., Айзман Р.И., Герпсев А.Д. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека. *Экология человека*. 2013; 7: 50–58.
- Belkin V., Korostishevsky M., Batsevich V., Pavlovsky O., Volkov-Dubrovin V., Kobylansky E. Morpho-Physiological Features of Human Populations in the Context of Climatic-geographical Conditions. *Coll. Antropol.* 2012; 36(3): 729–743.
- Duffy L., Gerlach C., Ebbesson S., Young K., Dewailly E., Bjerregaard P., Dunlap K.L., Godduhn A., Reynolds A.J. Arctic Medical Health, Disease and Nutrition: The Challenges and Joys. *Int. J. Circumpolar Health*. 2013; 72: 841.
- Gammoh N.Z., Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients*. 2017; 17: 9-60.
- Hasnulin V., Kulikov V., Sobakin A., Hasnulina A., Chechetkina I., Selyatitskaya V., Polyuhovich V., Kim I. Premature Aging Processes in the North. *Proc. 13th Int. Congr. Circumpolar Health*, Novosibirsk, 12–16 June 2006. Novosibirsk, 2006. URL: http://www.ict.nsc.ru/ws/show_abstract.dhtml?en+125+9105 (дата обращения: 29.01.2021).
- Levy S.B., Leonard W.R., Tarskaia L.A., et al. Lifestyle mediates seasonal changes in metabolic health among the yakut (sakha) of northeastern Siberia. *American Journal of Human Biology*. 2016; 28(6): 868–878.
- Michalska-Mosiej M., Socha K., Soroczynska J., Karpinska E., Lazarczyk B., Borawska M.H. Selenium, Zinc, Copper, and Total Antioxidant Status in the Serum of Patients with Chronic Tonsillitis. *Biological trace element research*. 2016: 1–5.
- Nichols M., Townsend N., Scarborough P., et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014; 35(42): 2950–2959.
- Odden M.C., Coxson P.G., Moran A., et al. The impact of the aging population on coronary heart disease in the United States. *Am J Med*. 2011; 124(9): 827–833.
- Skalny A.V., Tinkov A.A., Skalnaya M.G., Demidov V.A. Hair concentration of essential trace elements in adult non-exposed Russian population. *Environmental monitoring and assessment*. 2015; 187 (11): 1–8.

ASSESSMENT OF BIOELEMENTS SUPPLY INCLUDED IN THE ENZYMATIVE LINK OF THE ANTIOXIDANT PROTECTION SYSTEM IN THE ELDERLY RESIDENTS OF THE KHANTY-MANSIYA AUTONOMOUS AREA

T.Ya. Korchina, E.M. Ternikova, V.I. Korchin

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

ABSTRACT. Khanty-Mansiysk Autonomous Region (KhMAO), being part of the Tyumen Region, belongs to the territories equated to the Far North, and is the most powerful resource base in Russia, primarily oil and gas production. This territory is characterized by extreme natural and climatic conditions: a long cold period, a shortage of ultraviolet radiation, sharp changes in the parameters of meteorological conditions, a high electromagnetic background, dry air, an extremely low level of air ionization, etc. In the structure of the population of the Russian Federation, the share of the elderly population is currently about 1/3. One of the main hypotheses of aging is the theory of oxidative stress. Purpose of the work: to study the content of Cu, Zn and Se in the hair of elderly people living in the KhMAO: trace elements with an antioxidant spectrum of action. Objective: 85 elderly patients (60–74 years old). Among them, 33 (38,8%) are men and 52 (61,2%) are women were examined. The concentration of trace elements in the hair was determined by inductively coupled plasma mass spectrometry. Elderly residents of the North have a Cu deficit of 40%, Zn - 26%, Se - 42% of cases. In order to increase life expectancy and improve its quality in older citizens living in the northern regions of Russia, after the elemental analysis of hair, it is necessary to carry out a point correction of the elemental status using special monopreparations containing the appropriate trace elements and food products enriched with them.

KEYWORDS: northern region, elderly people, oxidative stress, antioxidant elements.

REFERENCES

- Agadzhanian N.A., Skalny A.V., Detkov V.Yu. Elemental portrait of a person: morbidity, demography and the problem of managing the health of the nation. *Human Ecology*. 2013; 11: 3-12 (in Russ).
- Age categories and groups according to WHO. 2020. <https://www.youtube.com/watch?v=ytdevru>. Date of treatment 01.21.2021 (in Russ).
- Gorbachev A.L., Lugovaya E.A., Stepanova E.M. Microelement profile of senile people in the European and Asian North of Russia. *Hygiene and Sanitation*. 2016; 95(5): 432-439 (in Russ).
- Gorbachev A.L. Biogeochemical characteristics of the northern regions of Russia. *Man in the North: systemic mechanisms of adaptation: collection of articles. works dedicated to the 90th anniversary of the founding of Magadan*. ed. acad. N.N.Besednova. Magadan: "Express-printing", 2019; 3: 68-79 (in Russ).
- Demographic Yearbook of Russia: statistical collection. Rosstat, 2017; 265 p. (in Russ).
- Demin A.V., Gudkov A.B., Chashchin V.P., Popova O.N. Postural balance and quality of life of women 70-74 years old. *Human Ecology*. 2020; 6: 58-64. DOI: 10.33396. 1728-0869-2020-6-58-64 (in Russ).
- Deputy I.S., Deryabina I.N., Nekhoroshkova A.N., Gribov A.V. Influence of climatic and ecological conditions of the North on aging processes. *Journal of medical and biological research*. 2017; 5 (3): 5-17. DOI: 10.17238. ISSN2542-1298.2017.5.3.5 (in Russ).
- Ermolin S.P. Characteristics of hemodynamic parameters and physical performance in servicemen in the Arctic during contrasting seasons of the year. *Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University. Series: natural sciences*. 2014; 4: 75-80 (in Russ).
- Kudrin A.V., Gromova O.A. Trace elements in immunology and oncology. M.: "GEOTAR-Media", 2007; 543 p. (in Russ).
- Nikitin Yu.P., Khasnulin Yu.V., Gudkov A.B. Results of the activity of polar medicine and extreme human ecology for 1995-2015: modern problems of northern medicine and efforts of scientists to solve them. *Medicine of Kyrgyzstan*. 2015; 1(2): 8-14 (in Russ).
- Odinaev Sh.F. Selenium and prevention of aging. *Microelements in medicine*. 2007; 8(4): 61-63 (in Russ).
- Panin L.E. Homeostasis and problems of circumpolar medicine: (methodological aspects of adaptation). *Bulletin of the SB RAMS*. 2010; 3(3): 6-11 (in Russ).
- Popova E.K., Arkhipova N.S., Popov I.O. Predictors of the risk of coronary heart disease in older men living in the Far North. *Human Ecology*. 2020; 2: 4-11 (in Russ).
- Order of the Government of the Russian Federation of February 13, 2019 No. 207-r. URL: <http://static.government.ru/media/files/UVAIqUt08o60RktoOX122JjAe7irNxc.pdf> (access date 01/30/2021) (in Russ).
- Savinov L.I., Bistyaykina D.A., Solovieva T.V. Population aging and new tasks of social services. *Bulletin of the Research Institute of Humanities under the Government of the Republic of Mordovia*. 2018; 2: 155-165 (in Russ).
- Salnikova E.V., Burtseva T.I., Skalny A.V. Trace element status of the Orenburg region. *Human ecology*. 2019; 1: 10-14 (in Russ).
- Skalny A.V. Reference values of the concentration of chemical elements in the hair obtained by the ISP-AES (ANO CBM). *Trace elements in medicine*. 2003; 4(1): 55-56 (in Russ).
- Skalny A.V. *Microelements*. Ed. 4th, revised. Factory of notebooks. 2018: 295 p. (in Russ).
- Khasnulin V.I., Chechetkina I.I., Khasnulin P.V., Sobakin A.K. Environmentally caused stress and human aging in the North. *Human Ecology*. 2006; 4 (1): 16-21 (in Russ).
- Chanchaeva E.A., Aizman R.I., Gerpsev A.D. Modern understanding of the antioxidant system of the human body. *Human Ecology*. 2013; 7: 50-58 (in Russ).
- Belkin V., Korostishevsky M., Batsevich V., Pavlovsky O., Volkov-Dubrov V., Kobylansky E. Morpho-Physiological Features of Human Populations in the Context of Climatic-geographical Conditions. *Coll. Antropol.* 2012; 36(3): 729-743.
- Duffy L., Gerlach C., Ebbesson S., Young K., Dewailly E., Bjerregaard P., Dunlap K.L., Godduhn A., Reynolds A.J. Arctic Medical Health, Disease and Nutrition: The Challenges and Joys. *Int. J. Circumpolar Health*. 2013; 72: 841.
- Gammoh N.Z., Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients*. 2017; 17: 9-60.
- Hasnulin V., Kulikov V., Sobakin A., Hasnulina A., Chechetkina I., Selyatitskaya V., Polyuhovich V., Kim I. Premature Aging Processes in the North. *Proc. 13th Int. Congr. Circumpolar Health*, Novosibirsk, 12-16 June 2006. Novosibirsk, 2006. URL: http://www.ict.nsc.ru/ws/show_abstract.dhtml?en+125+9105 (дата обращения: 29.01.2021).
- Levy S.B., Leonard W.R., Tarskaia L.A., et al. Lifestyle mediates seasonal changes in metabolic health among the yakut (sakha) of northeastern Siberia. *American Journal of Human Biology*. 2016; 28(6): 868-878.
- Michlska-Mosiej M. Socha K., Soroczynska J., Karpinska E., Lazarczyk B., Borawska M.H. Selenium, Zinc, Copper, and Total Antioxidant Status in the Serum of Patients with Chronic Tonsillitis. *Biological trace element research*. 2016: 1-5.
- Nichols M., Townsend N., Scarborough P., et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014; 35(42): 2950-2959.
- Odden M.C., Coxson P.G., Moran A., et al. The impact of the aging population on coronary heart disease in the United States. *Am J Med*. 2011; 124(9): 827-833.
- Skalny A.V., Tinkov A.A., Skalnaya M.G., Demidov V.A. Hair concentration of essential trace elements in adult non-exposed Russian population. *Environmental monitoring and assessment*. 2015; 187 (11): 1-8.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ КОНЦЕНТРАЦИЙ ОЛОВА И СУРЬМЫ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

**В.В. Юрасов, Г.Д. Морозова¹, А.Р. Садыков, Е.Д. Намиот²,
Алмасри Раша³, Ю.Н. Лобанова³**

¹ ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. С.Н. Голикова ФМБА России»,
192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

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

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

РЕЗЮМЕ. Изучение влияния токсичных металлов на развитие патологических процессов – важное и необходимое направление исследований. Сурьма и олово, являясь токсичными металлами, могут оказывать нежелательные эффекты на организм человека и вызывать развитие заболеваний. Целью данного исследования являлось изучение возможного влияния олова и сурьмы на развитие воспалительных реакций. Были оценены корреляции между концентрациями этих элементов и показателями С-реактивного белка (как основного маркера воспаления) в сыворотке крови. Также были рассчитаны референсные значения концентраций олова и сурьмы в сыворотке крови по методу Хоффмана. Исследование проведено на основании базы данных лабораторных анализов людей в возрасте от 18 до 80 лет. Были проанализированы уровни олова и сурьмы методом МС-ИСП, а также уровень С-реактивного белка иммунотурбидиметрическим методом в сыворотке крови. В ходе исследования было выявлено, что сурьма имеет слабые, но статистически значимые корреляции с С-реактивным белком ($r < 0,200$, $p < 0,01$) и в общей выборке, и среди мужчин и женщин по отдельности. При разделении по возрасту в группе обследованных от 18 до 25 лет корреляции с С-реактивным белком наблюдались как у сурьмы, так и у олова. При этом сурьма демонстрировала отрицательные корреляции ($p < 0,05$), а олово – положительные ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что концентрации олова и сурьмы в сыворотке крови не являются специфичными маркерами воспалительного процесса, однако их следует учитывать при обследовании лиц, контактирующих с указанными металлами, для предупреждения развития патологических процессов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: олово, сурьма, С-реактивный белок, МС-ИСП, токсичные металлы, воспаление, патологический процесс.

ВВЕДЕНИЕ

Токсическое воздействие различных факторов загрязнения окружающей среды является вредным для организма человека (Wasi et al., 2013). Сурьма (Sb) – один из токсичных металлов, чья роль в патологических процессах приобретает всё большую значимость за счёт стремительного развития различных производств. Чаще всего накопление сурьмы в организме и дальнейшее развитие патологических процессов происходит у людей, связанных с промышленностью (различные соединения сурьмы входят в

состав полупроводников, диодов) (Li et al., 2018). Также сурьма обнаруживается и в природе: в почве, морских водах и рыбе, в овощах. Перечисленные факторы создают необходимость более детального рассмотрения механизмов воздействия сурьмы на организм человека и развития токсических эффектов (Cooper et al., 2009; Li et al., 2018; Jiang et al., 2021).

Выраженность воздействия сурьмы на организм человека зависит от дозы металла в организме, длительности контакта, возраста человека и наличия сопутствующих патологий, а также от

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

конкретного соединения самого металла, так, Sb(III) более токсична, чем Sb(V). По некоторым данным, хроническое воздействие сурьмы в концентрации не более чем 9 мг/м^3 уже приводит к вредному воздействию на кожные покровы и лёгкие (Li et al., 2018). Авторы говорят о том, что даже малые дозы сурьмы в организме способны вызывать диспепсические явления, нарушения работы сердца, а также гематурию и мышечные боли. Оксид сурьмы (III), содержащийся в больших количествах в пыли, способен вызывать развитие пневмокониоза (Cooper et al., 2009; Jiang et al., 2021). Существуют предположения, что сурьма способна выступать в качестве канцерогена, но этот эффект практически не был изучен *in vivo*. Однако исследования *in vitro* указывают на участие сурьмы в окислительном повреждении ДНК и нарушении структуры хромосом (Sunder et al., 2010).

В диагностических целях концентрацию сурьмы чаще оценивают либо в продуктах и воде, либо в образцах волос человека (Wu et al., 2011).

Соединения олова (Sn) широко распространены в окружающей среде. Они используются в промышленности и сельском хозяйстве в качестве инсектицидов, фунгицидов, а также средств для защиты поверхностей лодок. Применение соединений олова наибольший урон наносит водным объектам (Zhang et al., 2021). Присутствие олова в пресноводных и морских экосистемах может являться токсичным и для водных организмов, и для человека (Окого et al., 2011). Этот химический элемент негативно воздействует на эндокринную систему, углеводный и жировой обмен. Помимо этого, у олова выделяют иммуно-токсические, нейротоксические и гепатоксические эффекты. Так, нейротоксическое действие олова заключается в развитии тремора и когнитивных нарушений (Adeyemi et al., 2018; Tinkov et al., 2019; Tinkov et al., 2021). Также известно, что соединения олова нарушают стероидогенез, ингибируя действие ароматазы (Nakanishi, 2008).

С экологической точки зрения интересен вопрос, существует ли связь между оловом и сурьмой и развитием воспалительных реакций в организме человека. В настоящее время одним из наиболее частых лабораторных маркёров воспалительного процесса является уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови.

С-реактивный белок – это гликопротеин, вырабатываемый печенью и относящийся к белкам острой фазы воспаления. Он может синтези-

роваться не только в печени, но и в некоторых других тканях, включая жировую, а также может вырабатываться лейкоцитами (Ridker et al., 2020). С-реактивный белок играет важную роль в иммунном ответе организма на инфекцию, участвуя в активации системы комплемента, фагоцитозе, высвобождении оксида азота, а также в продукции провоспалительных цитокинов (Shetelig et al., 2018; Sproston et al., 2018). Уровень СРБ способен меняться не только в связи с воспалительным процессом, но и под действием других факторов, таких как возраст, курение, наличие лишнего веса, уровень липидов, а также уровень артериального давления (Chandrasekhar et al., 2020; Schwuchow-Thonke et al., 2021). Уровень С-реактивного белка значительно меняется в зависимости от времени получения сыворотки. Период полужизни СРБ составляет не более чем двое суток, что нужно учитывать на момент исследования плазмы крови (Sproston et al., 2018).

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я – установление референсных значений концентраций олова и сурьмы в сыворотке крови и изучение связи концентраций этих элементов с показателями С-реактивного белка в сыворотке крови с помощью оценки корреляций между ними.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на основании базы данных лабораторных анализов, сданных с 2012 по 2015 гг. в разных регионах Российской Федерации. Измеряли следующие показатели: С-реактивный белок, а также олово и сурьму в сыворотке.

Количество людей, сдавших кровь для лабораторного анализа на С-реактивный белок, составило 2147, из них 1431 (67%) женщина и 716 (33%) мужчин в возрасте от 18 до 80 лет. Возраст участников выборки, медиана (25–75%):

Возраст мужчин (лет) 35 (27–47)

Возраст женщин (лет) 35 (28–45)

Количество лабораторных анализов на элементы варьируется (табл. 1).

Таблица 1. Выборка анализов на олово и сурьму по полу

Элемент	Число анализов (N)		
	Мужчины	Женщины	Всего
Олово	2440	7552	10074
Сурьма	3270	9985	13256

Оценку уровня СРБ в сыворотке крови проводили иммунотурбидиметрическим методом (нижний предел обнаружения – 0,1 мг/л).

Для определения уровня химических элементов в исследовании использовали образцы сыворотки крови обследуемых. Для получения сыворотки образцы цельной крови из локтевой вены центрифугировали при 1600 g в течение 10 мин. Далее использовали только образцы, не имеющие признаков гемолиза. До момента проведения анализа образцы хранились при –70 °С. В процессе пробоподготовки образцы сыворотки крови разводили подкисленным дилуентом (рН = 2,0), в состав которого входила деионизированная вода, 0,1% Тритон X-100 (Sigma-Aldrich, Co., St. Louis, США), 1%-ный бутанол-1 (Merck KGaA, Darmstadt, Германия), 0,07%-ная азотная кислота (Sigma-Aldrich, Co., St. Louis, США).

Оценку концентрации химических элементов в сыворотке крови выполняли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной аргонной плазмой (МС-ИСП) на приборе NexION 300D (Perkin Elmer, США), оснащённом автосеплером ESI SC-2 DX4 (Elemental Scientific Inc., Omaha, NE 68122, США). Калибровку МС-ИСП проводили с помощью стандартных растворов химических элементов, приготовленных на основе Data Acquisition Standards Kit (Perkin Elmer, США). Для внутренней стандартизации использовали растворы иттрия и родия Pure Single-Element Standards (Perkin Elmer, США).

Для контроля качества лабораторных анализов применяли сертифицированные референтные (CRM) образцы плазмы крови ClinChek Plasma Control (RECIPE Chemicals + Instruments GmbH, Германия).

Статистическую обработку всех полученных в процессе исследования данных проводили с помощью языка программирования R и среды разработки RStudio 3.5.1. Выборку по каждому элементу разделяли по полу (мужчины и женщины) и далее по возрастным группам (18–25 лет, 26–35 лет, 36–45 лет, 46–55 лет, 56+ лет). Базовыми характеристиками для каждой выборки считали её размер (N), медиану, среднее арифметическое, стандартную ошибку среднего, стандартное отклонение, коэффициент вариации, перцентили (2,5; 5; 25; 50; 75; 95; 97,5%).

Для проверки гипотез о нормальности распределения, выборки оценивали по критериям Колмогорова–Смирнова и Андерсона–Дарлинга. Вследствие большого объёма выборок критерий Шапиро–Уилка в оценке данных не использовался. Оба критерия ни разу не подтвердили гипотезу о том, что распределения нормальные ни до, ни после логарифмирования, поэтому в дальнейшем использовали только критерии и методы непараметрической статистики. Для попарного сравнения выборок применяли критерии Манна–Уитни и Хи-квадрат Пирсона. Корреляционный анализ проводили с помощью критерия Спирмена, указывали коэффициент корреляции, p -значение и объём выборки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе исследования по репрезентативной выборке обследованных пациентов были определены референсные значения олова и сурьмы в сыворотке крови по методу Хоффмана. Данный метод относится к непрямым методам определения референсных интервалов и является ретроспективным (табл. 2).

Таблица 2. Референсные значения олова и сурьмы в сыворотке крови, мкг/мл

Элемент	Пол	Медиана	Нижняя граница	Верхняя граница
Олово	М	0,0002	0,00003	0,001
	Ж	0,0002	0,00005	0,0008
	Все	0,0002	$4,50 \times 10^{-5}$	0,0008
Сурьма	М	0,005	0,003	0,008
	Ж	0,005	0,003	0,007
	Все	0,005	0,003	0,008

Таблица 3. Корреляции концентрации сурьмы (мкг/мл) и С-реактивного белка (мг/л) в сыворотке

Мужчины	Женщины	Мужчины + женщины
$r = -0,192, p = 0,0008$	$r = -0,113, p = 0,004$	$r = -0,128, p = 0,00008$

Таблица 4. Корреляции концентраций олова и сурьмы (мкг/мл) и С-реактивного белка (мг/л) в сыворотке в зависимости от возраста

Возраст	Химический элемент	
	Олово	Сурьма
18–25	$r = 0,237, p = 0,03$	$r = -0,218, p = 0,03$
36–45	–	$r = -0,136, p = 0,03$
46–55	–	$r = -0,178, p = 0,02$

Была проведена оценка корреляций показателей СРБ с показателями олова, сурьмы в общей выборке и в группах, различающихся по полу и возрасту.

При анализе всей совокупности данных обследованных пациентов было выявлено, что сурьма имеет слабую ($r < 0,200$) отрицательную, но статистически значимую корреляцию с С-реактивным белком в общей выборке (табл. 3). Тогда как корреляции концентрации олова с содержанием СРБ не наблюдались.

При разделении всех обследованных по половому признаку установлено, что корреляции уровня сурьмы и С-реактивного белка в сыворотке крови мужчин была более выражена, чем у женщин. При этом обнаружено, что в более молодом возрасте (18–25 лет) корреляция с СРБ более выраженная как у сурьмы, так и у олова (табл. 4).

Также были выявлены различия между группой мужчин и группой женщин. Среди женщин при разделении на возрастные подгруппы не было выявлено значимых корреляций, тогда как у мужчин они были умеренно ($0,3 < r < 0,5$) выраженными ($r = 0,390, p = 0,03$ для олова, $r = -0,457, p = 0,02$ для сурьмы), но только в молодом возрасте (18–25 лет). Таким образом, в отличие от олова у сурьмы связь с показателями СРБ более выражена, и она отрицательная.

При сравнении полученных в исследовании результатов с данными других авторов были выявлены противоречия. В литературе описываются случаи применения соединений сурьмы в терапевтических целях при лечении лейшманиоза (Garza-Tovar et al., 2020), что согласуется с полу-

ченными нами результатами. Однако необходимо отметить, что терапия препаратами сурьмы может вызывать побочные эффекты: головокружение, артралгию, тошноту, диспепсию (Berbert et al., 2018). Интересно, что терапия препаратами сурьмы эффективна и при псориазе, благодаря иммуномодулирующим и антипролиферативным свойствам (Gendrisch et al., 2021). Важно упомянуть, что благоприятные эффекты соединений сурьмы при воспалительных заболеваниях кожи возможны при применении именно субтоксических доз (Steinborn et al., 2017). Однако исследователи также говорят и о неблагоприятном действии сурьмы на различные системы организма: сердечно-сосудистую, респираторную, репродуктивную, пищеварительную (Sundar et al., 2010). Кроме того, этот химический элемент может вызывать окислительный стресс, оказывая генотоксический эффект (Boreiko et al., 2021).

В литературе не было найдено достоверных подтверждений влияния олова на развитие воспалительного процесса. Исследователи говорят об этом элементе чаще как об эндокринном дизрапторе (Nakanishi, 2008). В дальнейших исследованиях требуется изучить влияние олова и сурьмы на развитие воспалительной реакции в привязке к данным анамнеза обследуемых и к уровню этих элементов в других субстратах (волосы, моча).

ВЫВОДЫ

Результаты исследования показали, что повышенные концентрации олова и сурьмы в сыворотке крови не являются специфичными мар-

кёрами воспалительного процесса, однако можно сделать вывод о том, что нахождение олова в организме способно оказывать умеренное провоспалительное действие, а сурьмы – противовоспалительное.

Полученные результаты дают основание предполагать, что выявленные эффекты олова и сурьмы следует учитывать при обследовании лиц, контактирующих в быту и на производствах с указанными металлами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Adeyemi, Jerry O., and Damian C. Onwudiwe. Organotin (IV) dithiocarbamate complexes: Chemistry and biological activity. *Molecules*. 2018; 23(10): 2571.
- Berbert T.R.N., Mello T.F.P., Nassif W. P., Mota C.A., Silveira A.V., Duarte G.C., Demarchi I.G., Aristides S.M.A., Londerdoni M.V.C., Vieira Teixeira J.J. and Silveira, T.G.V. Pentavalent Antimonials Combined with Other Therapeutic Alternatives for the Treatment of Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review. *Dermatology Research and Practice*. 2018; 2018: 1–21.
- Boreiko, C.J., Hendriks, G., Derr, R., Huppert, M. and Rossman, T.G. Mode of action assessment of the genotoxic properties of antimony and its compounds evaluated in the ToxTracker assay. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2021; 865: 503333.
- Chandrasekhar, Jaya, and Sarah Zaman. Associations Between C-Reactive Protein, Obesity, Sex, and PCI Outcomes: The Fat of the Matter. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020; 13(24): 2893–2895.
- Cooper, Ross G., and Adrian P. Harrison. The exposure to and health effects of antimony. *Indian journal of occupational and environmental medicine*. 2009; 13(1): 3.
- Garza-Tovar, T.F., Sacriste-Hernández, M.I., Juárez-Durán, E.R. and Arenas, R. An overview of the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Faculty Reviews*. 2020; 9: 28
- Gendrisch F., Haarhaus B., Christoph M Schempp, Wölfl U. AntiPsoriatic Effects of Antimony Compounds in Vitro. *Molecules*. 2021; 25;26(19): 5814.
- Jiang Jiali, et al. Characteristics, accumulation, and potential health risks of antimony in atmospheric particulate matter. *ACS omega*. 2021; 6(14): 9460–9470.
- Li J., Zheng B., He Y., Zhou Y., Chen X., Ruan S., Yang Y., Dai C. and Tang L. Antimony contamination, consequences and removal techniques: A review. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2018; 156: 125–134.
- Nakanishi T. Endocrine disruption induced by organotin compounds; organotins function as a powerful agonist for nuclear receptors rather than an aromatase inhibitor. *The Journal of Toxicological Sciences*. 2008; 33(3): 269–276.
- Okoro H.K., Fatoki O.S., Adekola F.A., Ximba B.J., Snyman R.G., Opeolu B. Human exposure, biomarkers, and fate of organotins in the environment. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2011; 213: 27–54.
- Ridker, Paul M., et al. Comparison of interleukin-6, C-reactive protein, and low-density lipoprotein cholesterol as biomarkers of residual risk in contemporary practice: secondary analyses from the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial. *European heart journal*. 2010; 41(31): 2952–2961.
- Schwuchow-Thonke S., Göbel S., Emrich T., Schmitt V.H., Fueting F., Klank C., Escher F., Schultheiss H.P., Münzel T., Keller K. and Wenzel P. Increased C reactive protein, cardiac troponin I and GLS are associated with myocardial inflammation in patients with non-ischemic heart failure. *Scientific Reports*. 2021; 11(1).
- Shetelig C., Limalanathan S., Hoffmann P., Seljeflot I., Gran J.M., Eritsland J. and Andersen G.Ø. Association of IL-8 With Infarct Size and Clinical Outcomes in Patients with STEMI. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 72(2): 187–198.
- Sproston N.R. and Ashworth J.J. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in Immunology*. 2018; 9(754).
- Steinborn C., Diegel C., Garcia-Käufer M., Gründemann C. and Huber R. Immunomodulatory effects of metal salts at sub-toxic concentrations. *Journal of Applied Toxicology*. 2016; 37(5): 563–572.
- Sundar Shyam, Jaya Chakravarty. "Antimony toxicity." *International journal of environmental research and public health*. 2010; 7(12): 4267–4277.
- Tinkov A.A., Aschner M., Ke T., Ferrer B., Zhou J.-C., Chang J.-S., Santamaría A., Chao J.C.-J., Aaseth J. and Skalny A.V. Adipotropic effects of heavy metals and their potential role in obesity. *Faculty Reviews*. 2021; 10.
- Tinkov A.A., et al. Organotins in obesity and associated metabolic disturbances. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2019; 191: 49–59.
- Wasi Samina, Tabrez Shams, Ahmad Masood. Toxicological effects of major environmental pollutants: an overview. *Environmental Monitoring and Assessment*. 2013; 185(3): 2585–2593.
- Wu Fengchang, et al. Health risk associated with dietary co-exposure to high levels of antimony and arsenic in the world's largest antimony mine area. *Science of the Total Environment*. 2011; 409(18): 3344–3351.
- Zhang S., Li P., Li Z.-H. Toxicity of organotin compounds and the ecological risk of organic tin with co-existing contaminants in aquatic organisms. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*. 2021; 246: 109054

STUDY OF THE RELATIONSHIP OF TIN AND ANTIMONY CONCENTRATIONS WITH THE CRP IN BLOOD SERUM

V.V. Yurasov, G.D. Morozova¹, A.R. Sadykov, E.D.
Namiot², Almasry Rasha³, Yu.N. Lobanova³

¹FSBI "Scientific and Clinical Center of Toxicology named after S.N. Golikov FMBA of Russia"

1, Bekhtereva str., 192019, St. Petersburg, Russia

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

³Peoples Friendship University of Russia,
6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

ABSTRACT. The study of the effect of toxic metals on the development of pathological states is an important and necessary area of research. Antimony and tin, being toxic metals, can have undesirable effects on the human body and cause the further development of diseases. The purpose of this study was to investigate the possible effect of tin and antimony on the development of inflammatory reactions. Correlations between the concentrations of these elements and the levels of C-reactive protein in blood serum (as the main marker of inflammation) were evaluated. Reference values of serum tin and antimony concentrations were also calculated using the Hoffman method. The study was conducted on the basis of laboratory tests of people aged 18 to 80 years. The levels of tin and antimony were analyzed by the ICP-MS method, as well as the level of C-reactive protein by the immunoturbidimetric method in the blood serum. The study revealed that antimony has weak but statistically significant correlations with C-reactive protein ($r < 0.200$, $p < 0.01$) both in the general sample and among men and women separately. When dividing by age in the group of people from 18 to 25 years old, correlations with C-reactive protein were observed in both antimony and tin. In this case, antimony showed negative correlations ($p < 0.05$), and tin - positive ones ($p < 0.05$). The results obtained indicate that the concentrations of tin and antimony in the blood serum are not specific markers of the inflammatory process, but they should be taken into account when examining patients in contact with these metals in order to prevent the development of various pathological processes.

KEYWORDS: tin, antimony, CRP, ICP-MS, toxic metals, inflammation, pathology.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ОЦЕНКА ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ЯГЕЛЯ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ИСТОЧНИКА МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ПИТАНИЯ

С.В. Нехорошев, А.В. Нехорошева, М.Ф. Кот, А.Б. Сабутова

БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»,
628010, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40

РЕЗЮМЕ. Слоевища лишайников рода *Cladonia*, благодаря своим антимикробным свойствам, возможно использовать в качестве ценного биосырья для получения серии биоэкстрактов, используемых в косметологии и пищевой промышленности. Проведено исследование на определение содержания токсичных и биогенных 25 элементов: алюминия (Al), бора (B), ванадия (V), железа (Fe), йода (I), калия (K), кадмия (Cd), кальция (Ca), кобальта (Co), кремния (Si), лития (Li), магния (Mg), марганца (Mn), меди (Cu), мышьяка (As), натрия (Na), никеля (Ni), олова (Sn), ртути (Hg), свинца (Pb), селена (Se), стронция (Sr), фосфора (P), хрома (Cr), цинка (Zn) в пробах лишайников и их экстрактов (Ханты-Мансийский автономный округ – Югра). Экстракты из образцов растительного сырья изготавливали методом мацерации, с применением в качестве экстрагентов глицерина, оливкового масла, рапсового масла, используемые производителем для приготовления биоэкстрактов, при температурах, 40 и 90 °С, время экстракции – 24 ч. Выявлено, что в образцах лишайников содержание токсичных элементов и тяжелых металлов в сотни раз ниже ПДК для этих элементов в пищевых продуктах. Представлены аналитические данные об определении некоторых биогенных элементов в лишайниках. Установлено, что представленные для анализа региональным производителем биоэкстрактов образцы ягеля и получаемые из них экстракты при их применении человеком не могут рассматриваться в качестве значительного источника поступления жизненно важных элементов в организм человека.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: слоевища лишайников, тяжелые металлы, биогенные элементы, токсичность, биоэкстракты.

ВВЕДЕНИЕ

Для обширной территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры (ХМАО-Югры) характерны обширные болотные и озерные экосистемы, а также лесные массивы темнохвойных и сосновых таежных лесов. Эти территории, кроме прочего, богаты и лишайниками, состав которых представлен 958 видами из 199 родов и 72 семейств (Иванова, 2015; Мингалимова и др., 2016; Yingshu Zhao et al., 2021). При этом наибольшее разнообразие лишайников принадлежит роду *Cladonia* (31,9%) (Толпышева, 2021). В настоящее время данный биоресурс региона используется лишь частично, но имеет большие перспективы в качестве ценного биосырья для получения биоэкстрактов. Благодаря антимикробным свойствам, его можно широко применять в средствах личной гигиены и косметике, пищевой

и фармацевтической промышленности (Yingshu Zhao et al., 2021). Основным требованием, предъявляемым к самому биосырию, является их экологическая чистота, так как известно, что нативные талломы, произрастающие на площадях, загрязненных тяжелыми металлами и/или радионуклидами способны их эффективно сорбировать и накапливать (Седельникова, 2011). Изменение содержания металлов в лишайниках определяется: а) динамикой содержания металлов в атмосферной пыли, изменением геохимических условий, атмосферной миграцией и накоплением металлов (Liu et al., 2016; Zakrzewska, Klimek, 2018; Galanty et al., 2021); б) видовой принадлежностью лишайника; в) местом сбора пробы (Nieboer et al., 1978; Wilkie, La Farge, 2011); г) временным интервалом между отборами проб (Insarova, 1983; Podterob, 2010; Biazrov L., Pel, 2016).

* Адрес для переписки:

Нехорошева Александра Викторовна
E-mail: Eav.nehorosheva@hmgma.ru

Цель работы – анализ содержания токсичных (Cd, Pb, Hg, As), биогенных (Se, Ca, Mg, P, K, Na, Li и т.д.) элементов в образцах растительного сырья, в масляных и глицериновом экстрактах лишайников рода *Cladonia*, полученных региональным производителем биоэкстрактов.

В работе проводились лабораторные исследования на определение содержания в исходных образцах лишайников, а также в специально приготовленных экстрактах 25 макро- и микроэлементов (алюминий (Al), бор (B), ванадий (V), железо (Fe), йод (I), калий (K), кадмий (Cd), кальций (Ca), кобальт (Co), кремний (Si), литий (Li), магний (Mg), марганец (Mn), медь (Cu), мышьяк (As), натрий (Na), никель (Ni), олово (Sn), ртуть (Hg), свинец (Pb), селен (Se), стронций (Sr), фосфор (P), хром (Cr), цинк (Zn)) методом масс-спектрометрии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись слоевища лишайников рода *Cladonia rangiferina* (L.) Wed.

(ягель). Сбор лишайников производили на территории их типичных мест обитания, с двух фоновых участков Сургутского района, в 30 км севернее г. Сургута в летний период времени (июль–август) с 2020 г. Районы сбора являются потенциальными местами заготовки сырья. Для проведения исследований отбирали только живые части слоевищ усредненных образцов. Готовое лишайниковое сырье было собрано, высушено и стандартизировано в соответствии с ГОСТ 13727-68. Экстракты в количестве шести образцов были подготовлены в октябре 2020 г. (табл. 1) в соответствии с ТУ производственного процесса методом мацерации, с применением в качестве экстрагентов глицерина, оливкового масла, рапсового масла, при температурах 40 и 90 °С, время экстракции 24 ч. Также готовили контрольные образцы экстрагентов при аналогичных температурных и временных условиях. Выбор экстрагентов был определен техническими условиями производственного процесса производителя экстрактов.

Таблица 1. Перечень образцов, предоставленных региональным производителем для анализа

Растительный объект (род <i>Cladonia</i>)	Экстракт
Образец № 1	Глицериновый экстракт
	Масляный экстракт (рапсовое масло)
	Масляный экстракт (оливковое масло)
Образец № 2	Глицериновый экстракт
	Масляный экстракт (рапсовое масло)
	Масляный экстракт (оливковое масло)

Таблица 2. Условия работы прибора Nex ION 300D

Параметр	Значение
Мощность	1500 Вт
Охлаждающий поток	18 л/мин
Вспомогательный поток	1,6 л/мин
Распыляющий поток	0,98 л/мин
Система ввода	Концентрический распылитель ESISTPFA и фторопластовая распылительная камера ESIPFA (Elemental Scientific Inc., Omaha, NE 68122, США)
Материал пробоотборных конусов	Платина
Инжектор	ESI, кварцевый, внутренний диаметр 2,0 мм
Поток образца	637 мкл/мин
Поток внутреннего стандарта	84 мкл/мин
Время пребывания на массе и режим сканирования	10–100 мс, прыжки по пикам для всех масс
Циклов сканирования на цикл чтения	1
Циклов чтения на реплику	10
Число реплик	3

Методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС) в пробах растительного сырья, экстрактах из растительного сырья и в контрольных образцах растворителей определяли содержание следующих 25 элементов: Al, B, V, Fe, I, K, Cd, Ca, Co, Si, Li, Mg, Mn, Cu, As, Na, Ni, Sn, Hg, Pb, Se, Sr, P, Cr, Zn. Твердые и жидкие пробы растворяли в тefлоновых автоклавах в 10 мл 7%-ной азотной кислоты при температуре 180 °С с помощью микроволновой системы пробоподготовки и полученные растворы разбавляли в 10 раз деионизированной водой. Анализ образца проводили на приборе Nex ION 300D, (Perkin Elmer Inc., Shelton, CT 06484, США), оснащенном газонаполняемой ячейкой системы DRC для удаления интерференций и семипортовым дозирующим клапаном FAST, а также автодозатором ESISCDX4 (Elemental Scientific Inc., Omaha, NE 68122, США). Условия работы прибора представлены в табл. 2.

Систему ИСП-МС подготавливали к работе согласно заводским спецификациям и калибровали путем внешней калибровки по многоэлементным стандартам. Стандарты, содержащие по 0,5, 5, 10 и 50 мкг/л, полный спектр определяемых элементов, готовили перед началом работы из набора опорных растворов Universal Data Acquisition Standards Kit (#N9306225, Perkin Elmer Inc.) путем разбавления в дистиллированной деионизированной воде, подкисленной 1% HNO₃. Для учета неполного соответствия матриц образцов и калибровочных растворов по кислотности и вязкости, при анализе применяли внутреннюю стандартизацию «online» по изотопу иттрий-89. Внутренний стандарт, содержащий 10 мкг/л Y, готовили из опорного стандарта иттрия (#N9300167, Perkin Elmer Inc.) на матрице, содержащей 8% 1-бутанол (#1.00988, Merck KGaA), 0,8% Тритон X-100 (Sigma #T9284 Sigma-Aldrich, Co.), 0,02 % гидроксид тетраметил аммония (#20932, Alfa-Aesar, Ward Hill, MA 01835 USA) и 0,02% ЕДТА (Sigma#431788 Sigma-Aldrich, Co). Относительная ошибка определения элементов не превышает 10%.

Полученные данные обрабатывали с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 7.0

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования образцов растительного сырья (образцы №№ 1 и 2), в масляных и

глицериновом экстрактах, полученных при температуре 90 °С (образец № 1), а также в примененных для экстракции образцах глицерина, рапсового и оливкового масла представлены в табл. 3.

Определено, что в образце ягеля № 2 большинство определяемых элементов содержатся в больших количествах, чем в образце № 1. Из всех определяемых элементов в ягеле в наибольшей концентрации обнаружены Ca (1753 мкг/г), K (1122 мкг/г), P (269 мкг/г), Mg (267 мкг/г), Na (221 мкг/г) и Fe (191 мкг/г), а в наименьших концентрациях (0,010 мкг/г и менее) – Li, Hg, Se, Sn, Co и Cd.

Расчет степени концентрирования отдельных элементов в масляных и глицериновом экстрактах, полученных при температуре 90 °С из образца № 1, по сравнению с исходными экстрагентами (табл. 4) показал, что максимальное извлечение элементов из ягеля и их концентрирование в экстрагенте при заданной температуре происходит при использовании глицерина. При экстракции рапсовым маслом концентрирование некоторых элементов в экстрагенте происходит в значительно меньшей степени, а оставшихся – вообще не наблюдается. При экстракции оливковым маслом концентрирование элементов в экстрагенте вообще не происходит и наблюдается снижение их концентрации в экстрагенте, то есть они адсорбируются на ягеле (Nelson et al., 2016; Tabbabi, Karmous, 2016).

Рассмотрим более подробно значение элементов (Корчина, Корчин, 2014; Grimm et al., 2021) и их распределение, в объектах исследования. Важнейшие тестируемые индикаторные катионы внутренней среды организма – ионы Na⁺, K⁺, Ca²⁺ и Mg²⁺. В 1 г ягеля содержится 0,1–0,2% Ca, 0,1–0,5% K, 0,1% Mg, 0,005–0,01% Na от суточной потребности человека в этих элементах. В экстрактах содержание указанных элементов находится значительно ниже, угроза превышения порога токсичности отсутствует.

Наибольшее общее содержание Si (1557 мкг/г) обнаружено в объекте № 1. В легкоусвояемой водорастворимой форме находится менее 10% кремния, а в спирторастворимой – более 70%.

Результаты определения As, Sr, Cd, Pb и Hg свидетельствуют, что угрозы превышения ПДК по данным элементам как в нативных объектах, так и в их экстрактах отсутствуют.

**Таблица 3. Результаты определения элементов
в образцах растительного сырья №№ 1 и 2,
в масляных и глицериновом экстрактах,
полученных при температуре 90 °С из образца № 1,
а также в примененных для экстракции образцах глицерина,
рапсового и оливкового масла**

Элемент	Содержание элемента $\frac{C}{A}$, мкг/г							
	Образец № 1	Образец № 2	Глицерин	Глицериновый экстракт, образец № 1	Рапсовое масло	Масляный экстракт (рапс.), образец № 1	Оливковое масло	Масляный экстракт (оливк.), образец № 1
Al	105 10,3	132 13,0	0,22 0,02	0,79 0,07	0,32 0,03	0,45 0,04	1,05 0,10	0,35 0,03
As	0,27 0,03	0,23 0,02	0,001 0,0001	0,003 0,0003	0,0007 0,00007	0,001 0,0001	0,003 0,0003	0,003 0,0003
Ca	1753 169,5	1631 159,1	5,44 0,54	68,63 6,63	14,04 1,4	23,87 2,11	122 12,1	11,7 1,11
Cd	0,1 0,01	0,11 0,01	0,00048 0,000044	0,001 0,0001	0,00048 0,000045	0,001 0,0001	0,002 0,0002	0,00048 0,000041
Co	0,05 0,0045	0,07 0,0065	0,00039 0,000038	0,0007 0,00007	0,001 0,0001	0,0004 0,00004	0,005 0,0005	0,001 0,0001
Cr	1,02 0,10	0,89 0,085	0,03 0,003	0,08 0,0077	0,04 0,004	0,11 0,011	0,9 0,09	0,05 0,005
Cu	2,44 0,24	2,32 0,23	0,4 0,04	0,4 0,04	0,02 0,002	0,04 0,004	0,28 0,026	0,16 0,014
Fe	186 16,7	191 19,1	0,69 0,07	1,65 0,16	1,0 0,1	1,16 0,11	2,94 0,27	0,74 0,07
Hg	0,02 0,002	0,03 0,003	0,0036 0,00035	0,0036 0,00035	0,0036 0,00035	0,0036 0,00035	0,004 0,0004	0,0036 0,00035
I	0,28 0,028	0,58 0,055	0,05 0,005	0,11 0,011	0,08 0,008	0,17 0,016	0,07 0,007	0,05 0,005
K	232 23,1	1122 112,1	1,16 0,11	10,87 1,06	1,05 0,1	0,9 0,09	13,37 1,33	1,92 0,19
Li	0,014 0,0014	0,11 0,011	0,002 0,0002	0,005 0,0005	0,003 0,0003	0,003 0,0003	0,004 0,0004	0,004 0,0004
Mg	267 26,5	254 25,3	0,32 0,03	7,06 0,71	1,78 0,1	0,14 0,01	2,44 0,22	0,64 0,06
Mn	19,87 1,97	34,06 3,39	0,02 0,002	0,16 0,015	0,05 0,005	0,04 0,004	0,04 0,004	0,03 0,003
Na	80,68 8,05	221 22,1	4,31 0,43	9,62 0,96	1,75 0,17	1,29 0,12	12,71 1,21	1,29 0,12
Ni	0,91 0,09	0,57 0,055	0,009 0,0009	0,02 0,002	0,01 0,001	0,003 0,0003	0,03 0,003	0,02 0,002
P	193 19,1	269 26,7	0,9 0,09	4,31 0,43	8,14 0,81	6,67 0,66	7,38 0,72	0,97 0,09
Pb	1,94 0,19	1,83 0,18	0,004 0,0004	0,01 0,001	0,005 0,0005	0,005 0,0005	0,03 0,003	0,008 0,0008
Se	0,04 0,004	0,11 0,011	0,0039 0,0004	0,006 0,0006	0,01 0,001	0,003 0,0003	0,02 0,002	0,03 0,003
Si	22,7 2,21	24,78 2,22	2,56 0,25	6,54 0,65	5,54 0,54	11,42 1,14	6,09 0,59	3,37 0,32
Sn	0,11 0,01	0,08 0,008	0,003 0,0003	0,02 0,002	0,01 0,001	0,004 0,0004	0,02 0,002	0,003 0,0003
Sr	4,67 0,45	3,03 0,3	0,006 0,0006	0,17 0,017	0,03 0,003	0,03 0,003	0,08 0,008	0,01 0,001
V	0,26 0,03	0,3 0,03	0,0005 0,00005	0,004 0,0004	0,00009 0,000009	0,002 0,0002	0,003 0,0003	0,002 0,0002
Zn	23,92 2,38	85,42 8,53	1,1 0,11	1,49 0,14	1,16 0,11	2,36 0,23	16,53 0,16	1,67 0,16

Таблица 4. **Результаты определения степени концентрирования элемента различными экстрагентами**

Элемент	Экстрагент		
	Степень концентрирования элемента глицерином	Степень концентрирования элемента рапсовым маслом	Степень концентрирования элемента оливковым маслом
Al	3,6	1,4	0,3
As	3,0	1,4	1,0
B	12,0	4,8	1,4
Ca	12,6	1,7	0,1
Cd	2,1	2,1	0,2
Co	1,8	0,4	0,2
Cr	2,7	2,8	0,6
Cu	1,0	2,0	0,6
Fe	2,4	1,2	0,3
Hg	1,0	1,0	0,9
I	2,2	2,1	0,7
K	9,4	0,1	0,1
Li	2,5	1,0	1,0
Mg	22,1	0,1	0,3
Mn	8,0	0,8	0,8
Na	2,2	0,7	0,1
Ni	2,2	0,3	0,7
P	4,8	0,8	0,1
Pb	2,5	1,0	0,2
Se	1,5	0,3	0,4
Si	2,6	2,1	0,6
Sn	6,7	0,4	0,2
Sr	28,3	1,0	0,1
V	8,0	22,2	0,7
Zn	1,4	2,0	0,1

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом можно утверждать, что представленные образцы ягеля и получаемые из них экстракты не представляют угрозы превышения порога токсичности по проанализированным элементам для человека при их внутреннем

или наружном употреблении и применении. В тоже время представленные образцы ягеля и получаемые из них экстракты при их применении человеком не могут рассматриваться в качестве значительного источника поступления жизненно важных элементов в организм человека.

ЛИТЕРАТУРА

- Иванова И.Е. Химический состав лишайников различных районов севера Тюменской области. Электронный научный журнал. 2015; 1 (1): 19–22.
- Инсарова И.Д. Влияние тяжелых металлов на лишайники. Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем. 1983; 6: С. 101–113.
- Корчина Т.Я., Корчин В.И. Витамины и микроэлементы: особенности северного региона. Ханты-Мансийск: Издательский дом «Новости Югры», 2014. 516 с.
- Мингалимова А.И., Скоробогатова О.Н., Конева В.В. Состав лишайников в пойме верховий реки Аган (ХМАО-Югра). Вестник НВГУ. 2016; 2: 17–21.

Подтероб А.П. Закономерности накопления металлов лишайниками Березинского биосферного заповедника. Экологический вестник. 2010; 4(14): 29–36.

Седельникова Н.В. Экологические особенности лишайнофлоры Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. Сибирский экологический журнал. 2011; 2: 203–214.

Толпышева Т.Ю. Лишайники междуречья Тапат-Еган и Керви-Ягун (ХМАО-Югра, Западная Сибирь). Социально-экологические технологии. 2021; 11(1): 33–53.

Biazrov L., Pel L. Composition and ratio of the chemical elements on the surfaces different by height of reindeer lichen podetia *Cladonia rangiferina*. Principles of the Ecology. 2016; 18: 27–42. 10.15393/jl.art.2016.4983.

Galanty Ag., Węgrzyn M., Wietrzyk-Pelka P., Fołta M., Krośniak M., Podolak Ir., Zagrodzki P. Quantitative variations of usnic acid and selected elements in terricolous lichen *Cladonia mitis* Sandst., with respect to different environmental factors – A chemometric approach. Phytochemistry. 2021; 192: 112948; <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.-2021.112948>.

Grimm M., Grube M., Schiefelbein Ul., Zühlke D., Bernhardt Jör., Riedel K. The Lichens' Microbiota, Still a Mystery? Frontiers in Microbiology. 2021; 12: 714. DOI:10.3389/fmicb.2021.623839

Liu H.J., Fang S.B., Liu S.W., Zhao L.C., Guo X.P., Jiang Y.J., Hu J.S., Liu X.D., Xia Y., Wang Y.D., Wu Q.F. Lichen elemental composition distinguishes anthropogenic emissions from dust storm inputs and differs among species: Evidence from Xilinhot, Inner Mongolia, China. Sci Rep. 2016; Oct 4(6): 34694. doi: 10.1038/srep34694. PMID: 27698382; PMCID: PMC5048157.

Nelson E., Kozin A., Ruiz G., Turner T., Langland J.O. Quality Control of Botanical Tinctures: Endogenous Bacterial Flora Present in Botanical Extractions. J Altern Complement Integr Med. 2016; 2: 012. DOI: 10.24966/ACIM-7562/100012

Nieboer E. et al. Mineral Uptake and Release by Lichens: An Overview. The Bryologist. V. 81, №. 2, American Bryological and Lichenological Society, 1978: 226–46, <https://doi.org/10.2307/3242185>.

Tabbabi K., Karmous T. Characterization and Identification of the Components Extracted from 28 Lichens in Tunisia by High Performance Thin-Layer Chromatography (HPTLC), Morphologic Determination of the Species and Study of the Antibiotic Effects of Usnic Acid. Med Aromat Plants. 2016; 5: 253. DOI:10.4172/2167-0412.1000253

Wilkie D., La Farge C. Bryophytes as Heavy Metal Biomonitors in the Canadian High Arctic, Arctic, Antarctic, and Alpine Research. 2011; 43(2): 289–300. DOI: 10.1657/1938-4246-43.2.289

Yingshu Zhao, Mingfu Wang, Baojun Xu. A comprehensive review on secondary metabolites and health-promoting effects of edible lichen, Journal of Functional Foods. 2021; 80: 104283; <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104283>.

Zakrzewska M., Klimek B. Trace Element Concentrations in Tree Leaves and Lichen Collected Along a Metal Pollution Gradient Near Olkusz (Southern Poland). Bull Environ Contam Toxicol. 2018; 100: 245–249. <https://doi.org/10.1007/s00128-017-2219-y>

EVALUATION OF THE ELEMENTAL COMPOSITION OF A LICHEN AS A POTENTIAL SOURCE OF MICRONUTRIENTS

S.V. Nekhoroshev, A.V. Nekhorosheva, M.F. Kot, A.B. Sabutova

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

ABSTRACT. In light of the possible use of the lichen thallus r. *Cladonia* as a valuable biological raw material for a series of bioextracts used in cosmetology and food industry, a study was carried out to determine the content of toxic and biogenic 25 elements: aluminum (Al), boron (B), vanadium (V), iron (Fe), iodine (I), potassium (K), cadmium (Cd), calcium (Ca), cobalt (Co), silicon (Si), lithium (Li), magnesium (Mg), manganese (Mn), copper (Cu), arsenic (As), sodium (Na), nickel (Ni), tin (Sn), mercury (Hg), lead (Pb), selenium (Se), strontium (Sr), phosphorus (P), chromium (Cr), zinc (Zn) in samples of lichens and their extracts (Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra). The production of extracts from samples of plant raw materials was carried out by the maceration method, using glycerin, olive oil, and rapeseed oil as extractants used by the manufacturer for the manufacture of bioextracts at temperatures of 40 and 90 °C, the extraction time is 24 hours. It was determined that in lichen samples the content of toxic elements and heavy metals is hundreds of times lower than the MPC for these elements in food. In addition, the article presents analytical data on the determination of some biogenic elements in lichens. It has been established that reindeer lichen samples presented for analysis by a regional manufacturer of bioextracts and the extracts obtained from them, when used by humans, cannot be considered as a significant source of vital elements entering the human body.

KEYWORDS: lichen thallus, heavy metals, biogenic elements, toxicity, bioextracts.

REFERENCES

- Insarova I.D. Vliyanie tyazhelykh metallov na lishainiki. Problemy ekologicheskogo monitoringa i modelirovaniya ekosistem. L.: Gidrometeoizdat, 1983; 6: 101–113 [In Russ.].
- Ivanova I.E. Khimicheskii sostav lishainikov razlichnykh raionov severa Tyumenskoi oblasti. Elektronnyi nauchnyi zhurnal. 2015; 1(1): 19–22 [In Russ.].
- Korchina T.Ya., Korchin V.I. Vitaminy i mikroelementy: osobennosti severnogo regiona. Khanty-Mansiisk: Izdatel'skii dom «Novosti Yugry», 2014. 516 s. [In Russ.].
- Mingalimova A.I., Skorobogatova O.N., Koneva V.V. Sostav lishainikov v poime verkhovii reki Agan (KhMAO-Yugra). Vestnik NVGU. 2016; 2: 17–21 [In Russ.].
- Podterob A.P. Zakonomernosti nakopleniya metallov lishainikami Berezinskogo biosfernogo zapovednika. Ekologicheskii vestnik. 2010; 4(14): 29–36 [In Russ.].
- Sedel'nikova N.V. Ekologicheskie osobennosti likhenoflory Khanty-Mansiiskogo avtonomnogo okruga – Yugry. Sibirskii ekologicheskii zhurnal. 2011; 2: 203–214 [In Russ.].
- Tolpysheva T.Yu. Lishainiki mezhdurech'ya Tapat-Egan i Kervi-Yagun (KhMAO-Yugra, Zapadnaya Sibir'). Sotsial'no-ekologicheskie tekhnologii. 2021; 11(1): 33–53 [In Russ.].
- Biazrov L., Pel L. Composition and ratio of the chemical elements on the surfaces different by height of reindeer lichen podetia *Cladonia rangiferina*. Principles of the Ecology. 2016; 18: 27–42. 10.15393/j1.art.2016.4983.
- Galanty Ag., Węgrzyn M., Wietrzyk-Pelka P., Fołta M., Krośniak M., Podolak Ir., Zagrodzki P. Quantitative variations of usnic acid and selected elements in terricolous lichen *Cladonia mitis* Sandst., with respect to different environmental factors – A chemometric approach. Phytochemistry. 2021; 192: 112948; <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.-2021.112948>.
- Grimm M., Grube M., Schiefelbein Ul., Zühlke D., Bernhardt Jör., Riedel K. The Lichens' Microbiota, Still a Mystery? Frontiers in Microbiology. 2021; 12: 714. DOI:10.3389/fmicb.2021.623839
- Liu H.J., Fang S.B., Liu S.W., Zhao L.C., Guo X.P., Jiang Y.J., Hu J.S., Liu X.D., Xia Y., Wang Y.D., Wu Q.F. Lichen elemental composition distinguishes anthropogenic emissions from dust storm inputs and differs among species: Evidence from Xilinhot, Inner Mongolia, China. Sci Rep. 2016; Oct 4(6): 34694. doi: 10.1038/srep34694. PMID: 27698382; PMCID: PMC5048157.
- Nelson E., Kozin A., Ruiz G., Turner T., Langland J.O. Quality Control of Botanical Tinctures: Endogenous Bacterial Flora Present in Botanical Extractions. J Altern Complement Integr Med. 2016; 2: 012. DOI: 10.24966/ACIM-7562/100012
- Nieboer E. et al. Mineral Uptake and Release by Lichens: An Overview. The Bryologist. V. 81, №. 2, American Bryological and Lichenological Society, 1978: 226–46, <https://doi.org/10.2307/3242185>.
- Tabbabi K., Karmous T. Characterization and Identification of the Components Extracted from 28 Lichens in Tunisia by High Performance Thin-Layer Chromatography (HPTLC), Morphologic Determination of the Species and Study of the Antibiotic Effects of Usnic Acid. Med Aromat Plants. 2016; 5: 253. DOI:10.4172/2167-0412.1000253
- Wilkie D., La Farge C. Bryophytes as Heavy Metal Biomonitors in the Canadian High Arctic, Arctic, Antarctic, and Alpine Research. 2011; 43(2): 289–300. DOI: 10.1657/1938-4246-43.2.289
- Yingshu Zhao, Mingfu Wang, Baojun Xu. A comprehensive review on secondary metabolites and health-promoting effects of edible lichen, Journal of Functional Foods. 2021; 80: 104283; <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104283>.
- Zakrzewska M., Klimek B. Trace Element Concentrations in Tree Leaves and Lichen Collected Along a Metal Pollution Gradient Near Olkusz (Southern Poland). Bull Environ Contam Toxicol. 2018; 100: 245–249. <https://doi.org/10.1007/s00128-017-2219-y>

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АККУМУЛЯЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ИЗ ПОЧВЫ СЫРЬЕМ ВАЛЕРИАН СОМНИТЕЛЬНОЙ И ВОЛЖСКОЙ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

О.А. Колосова, О.В. Тринеева

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»,
Университетская пл., 1, Воронеж, 394006, Россия

РЕЗЮМЕ. Из цикла валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis* L. s. I.) в Воронежской области произрастают валериана волжская (*Valeriana wolgensis* Kazak.) и валериана сомнительная (*Valeriana dubia* Bunge), которые характеризуются сходными морфологическими признаками. Не только на территории РФ и стан бывшего СССР, но и в Европе очень популярны лекарственные растительные препараты с корнем валерианы для снятия легких симптомов психического стресса и для улучшения сна. В последние годы, актуальным направлением фармакогнозии является комплексное изучение лекарственных растений различных видов, позволяющие обосновать целесообразность заготовки и других органов и частей, не описанных в нормативной документации, с целью рационального природопользования ограниченными растительными ресурсами. Так, перспективным является фармакогностическое изучение надземных органов валерианы исследуемых видов, как потенциального источника биологически активных веществ. Методом масс-спектрометрии проведено исследование элементного состава корневищ с корнями, травы валерианы волжской и валерианы сомнительной, а также почв с мест произрастания. Определено содержание 6 макро- (Al, Ca, K, Mg, Na, P) и 59 микро- и ультрамикроэлементов. Данные свидетельствуют о том, что свинец, мышьяк и кадмий накапливаются в корневищах с корнями более интенсивно по сравнению с травой: в 5–7 раз, в 1,5 раза и в 3,5–4,5 раза соответственно. Ртуть более активно накапливается надземными органами – в 1,5–2,0 раза по сравнению с подземными. Суммарное содержание токсичных элементов в корневищах с корнями валерианы волжской примерно в 6,5 раза выше, чем у аналогичного вида сырья валерианы сомнительной. Содержание токсичных нормированных элементов в почве в 7–9 раз выше, чем в исследованных подземных органах, и почти в 70–90 раз. Ценность лекарственного растительного сырья напрямую зависит от его экологической безопасности. Анализ содержания токсичных элементов в исследуемых образцах показал, что их количество не превышает допустимых норм. Определены значения коэффициентов биологического поглощения элементов для сырья валериан исследуемых видов. По способности накапливать нормируемые токсичные элементы траву изучаемых видов валериан можно отнести к безопасному растительному сырью вне зависимости от района заготовки. Корневища с корнями валерианы сомнительной имеют тенденцию к активному поглощению кадмия из почвы, что свидетельствует о нецелесообразности сбора подземных органов вдоль оживленных автомагистралей и предприятий металлургии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: корневища с корнями, трава, валериана волжская, валериана сомнительная, элементный состав, хромато-масс-спектрометрия, коэффициент биологического накопления.

ВВЕДЕНИЕ

Из цикла валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis* L. s. I.) в Воронежской области произрастают валериана волжская (*Valeriana wolgensis* Kazak.) и валериана сомнительная (*Valeriana dubia* Bunge), которые характеризуются сходными морфологическими признаками (Горбунов, 2002). Корневища с корнями валерианы лекарственной давно используются в медицине (Станишевская,

2015). Не только на территории Российской Федерации (РФ) и стран бывшего СССР, но и в Европе очень популярны лекарственные растительные препараты с корнем валерианы для снятия легких симптомов психического стресса и для улучшения сна (Фурса и др., 1998; Фурса и др., 2006). В последние годы, наряду с углубленным изучением официального сырья валерианы, проводятся исследования ее многочисленных

* Адрес для переписки:

Колосова Ольга Александровна

E-mail: kolosova.o.a@yandex.ru

близкородственных видов (по разным данным от 9 до 11), образующих естественные заросли в различных регионах РФ. В то же время, актуальным направлением фармакогнозии является комплексное изучение лекарственных растений различных видов, позволяющее обосновать целесообразность заготовки других органов и частей растения, не описанных в нормативной документации, с целью рационального природопользования ограниченными растительными ресурсами. Так, перспективным является фармакогностическое изучение надземных органов валерианы исследуемых видов как потенциального источника биологически активных веществ (БАВ).

В последнее время все больший интерес уделяется не только изучению БАВ органической природы, которые содержатся в лекарственном растительном сырье (ЛРС), но и веществам минерального происхождения (Власов и др., 2014). Последние оказывают влияние на ход жизненно важных процессов в организме, принимая участие в различных биохимических реакциях. Такие элементы как Zn, Mn, Ni, Cr, Cu являются жизненно необходимыми для растений, так как входят в состав активных центров различных ферментов (Минкина и др., 2013). Микроэлементы участвуют в процессах обмена веществ, дыхания, фотосинтеза и др. (Протасова, 1998).

Оценка токсического влияния примесей различных элементов, особенно в лекарственных средствах растительного происхождения, является серьезным вызовом для фармацевтической промышленности. Известно, что биохимический состав растений зависит от сорта, места произрастания, времени сбора и способа консервации. Микроэлементный профиль растений несет в себе информацию об экологическом состоянии региона и непосредственно самого растения (Шкроботько и др., 2009). Изучение способности накопления различных химических элементов ЛРС даёт возможность судить о безопасности его использования в медицинских целях.

Изучению элементного состава корневищ с корнями валерианы лекарственной посвящен ряд работ (Шкроботько и др., 2004; Фурса и др., 2010; Колосова и др., 2018). Данное растение в фармацевтической промышленности используется для производства настойки, сухого экстракта, а также моно- и комбинированных лекарственных растительных препаратов на его основе. Помимо официального сырья (корневища с корнями), в народной медицине используют траву

валерианы, обладающую такими же, но менее выраженными фармакологическими свойствами. На сегодняшний день это сырье является отходами при заготовке подземных органов растения, что характеризуется как нерациональное использование природных ресурсов.

Широкая популярность фитотерапии определяет необходимость в повышении уровня качества ЛРС и лекарственных растительных препаратов на его основе. Заготовку сырья валерианы проводят как от культивируемых, так и от дикорастущих растений на различных, в том числе экологически неблагоприятных, территориях РФ. Следовательно, проведение сравнительных исследований по оценке способности накопления элементов, включая токсичные, в различных частях растения является актуальным.

Цель исследования – сравнительное изучение способности к аккумуляции элементов в надземных и подземных органах валериан сомнительной и волжской, произрастающих на территории Воронежской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили корневища с корнями, трава валерианы волжской (ВВ) (*Valeriana wolgensis* Kazak.) и валерианы сомнительной (ВС) (*Valeriana dudia* L.), а также почва с места произрастания. Образцы были заготовлены в Воронежской области в 2019 г на берегу реки Икорец в селе Средний Икорец Лискинского района и в окрестностях села Белогорье Подгоренского района. Сырье заготавливали согласно общепринятым правилам. Подземные органы заготавливали в конце сентября. Траву заготавливали в июне, в период массового цветения. Сушку осуществляли воздушно-теньевым способом. Определение общей золы и золы, не растворимой в кислоте хлористоводородной 10%-ной, проводили в соответствии с ОФС Государственной фармакопеи Российской Федерации, XIV изд. (ГФ РФ XIV изд.). Полученные результаты обрабатывали в соответствии с требованиями ОФС ГФ РФ XIV изд. при использовании пакета прикладных программ обеспечения «Statistica 12.0» и «Microsoft EXCEL» 2016 г.

Анализ элементного состава проводили методом хромато-масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на приборе ELAN-DRC, для чего образцы (траву, корневища с корнями и почву с места произрастания) подвергали кислотному разложению с использованием систем

микроволновой пробоподготовки (Клюев и др., 2002). Пробоподготовка осуществлялась, как описано в МВИ N 002-ХМС-2009 «Методика выполнения измерений массовых долей 62 элементов в почвах, донных отложениях, горных породах и сплавах цветных металлов методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой», а также в МУК 4.1.1483-03 «Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавок методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргонной плазмой».

Для контроля правильности определения использовали метод добавок. Рабочие стандартные растворы готовили путем смешивания нескольких опорных многоэлементных стандартных растворов для масс-спектрометрии, производства Perkin-Elmer или аналогичные, содержащие разные группы элементов. Используемые референс-стандарты для анализа почв: почва

дерново-подзолистая ГСО 5360-90, ООКО-153, почва дерново-подзолистая супесчаная ГСО 2498-83-2500-83, СДПС-1, СДПС-2, СДПС-3. Для анализа проб растительного происхождения: ГСО состава травяно-смеси (Тр-1), ГСО 8922-2007, ГСО состава элодеи канадской (ЗК-1), ГСО 8921-2007, ГСО состава листа березы (ЛБ-1), ГСО 8923-2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакопейные показатели качества в ЛРС, которые могут быть индикаторами техногенного загрязнения сырья, – содержание золы общей и золы, не растворимой в 10%-ной HCl, минеральной примеси (Клемпер, 2013). Содержание золы (табл. 1), характеризующей общую сумму минеральных компонентов, соответствует требованиям ФС.2.5.0009.15 «Валерианы лекарственной корневища с корнями» (ГФ РФ XIV изд.). Однако большие значения получены для корневищ с корнями валерианы волжской, что согласуется с данными элементного состава (табл. 2).

Таблица 1. Числовые значения показателей зольности корневищ с корнями валерианы волжской и валерианы сомнительной

Показатель	Содержание, %		Требования ГФ РФ XIV (ФС.2.5.0009.15)
	Валериана волжская	Валериана сомнительная	
Общая зола	5,81±0,21	4,38±0,20	Не более 14%
Зола, не растворимая в 10%-ной HCL	2,87±0,14	1,97±0,12	Не более 10%

Таблица 2. Элементный состав изучаемого ЛРС и почвы с места произрастания (n=3; p=95%)

№ п/п	Элемент	Содержание, мкг/г					
		Трава ВВ	Трава ВС	Корневища с корнями ВВ	Корневища с корнями ВС	Почва (с. Средний Икорец)	Почва (с. Белогорье)
1	2	3	4	5	6	7	8
1. Макроэлементы							
1	Кальций (Ca)	19406±1746	25337±2280	5416±480	9067±816	5150±463	10240±921
2	Калий (K)	22414±2017	13401±1072	16043±1283	12306±984	9400±752	3300±264
3	Фосфор (P)	4593±321	5556±388	3541±247	4251±255	570±23	250±13
4	Натрий (Na)	693±49	670±54	2827±254	3198±192	1850±93	780±31
5	Магний (Mg)	5378±269	6976±349	1778±89	1803±90	2500±125	900±36
6	Алюминий (Al)	179±9	195±10	724±29	922±55	22500±900	9400±564
2. Микро- и ультрамикроэлементы							
1	Бор (B)	57±5,13	50,8±4,064	18,0±1,602	237±21,33	-	-
2	Бериллий (Be)	0,03±0,0027*	0,03±0,0027*	0,053±0,00318	0,06±0,0047	0,5±0,030	0,3±0,027*
3	Литий (Li)	1,3±0,117*	1,6±0,144	1,13±0,0904	1,3±0,117*	15±0,720	7,0±0,315
4	Скандий (Sc)	0,05±0,0039	0,06±0,0054	0,05±0,002	0,06±0,0035	60±4,980	43±1,247
5	Титан (Ti)	4,28±0,3852	4,9±0,3871	12,6±1,096	15,5±1,395	2000±80,00	1100±74,80
6	Ванадий (V)	0,54±0,0481	0,49±0,042	3,39±0,1356	3,99±0,2793	-	-

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8
7	Хром (Cr)	3,36±0,299	3,67±0,3193	4,74±0,1849	5,44±0,3808	170±12,92	530±13,78
8	Марганец (Mn)	105±9,450	105±9,56	194±15,132	241±9,640	660±33,66	410±28,70
9	Железо (Fe)	375±33,75	347±6,94	1447±86,82	2202±66,06	36600±1793	27200±680
10	Кобальт (Co)	0,42±0,0374	0,48±0,042	0,96±0,0672	1,1±0,067	9,0±0,351	5,0±0,130
11	Никель (Ni)	1,57±0,1397	1,33±0,1064	3,14±0,0628	3,52±0,1619	9,8±0,461	4,8±0,128
12	Медь (Cu)	13,7±1,219	12,9±0,6966	15,9±1,113	17,6±0,704	35±1,680	26±1,846
13	Цинк (Zn)	48,1±4,281	42,2±2,532	37,6±3,271	45,8±3,206	71±5,822	22±0,836*
14	Галлий (Ga)	0,12±0,0108	0,12±0,0084*	0,26±0,0208	0,34±0,0190	5,0±0,340	3,0±0,231
15	Германий (Ge)	0,0001±0,000009*	0,0001±0,000009*	0,0035±0,00032	0,005±0,00048	1,0±0,075*	1,0±0,075*
16	Селен (Se)	0,0005±0,000041	0,0004±0,00003	0,23±0,0207	0,29±0,0133	6,0±0,516*	4,0±0,356
17	Бром (Br)	9,06±0,8154	8,0±0,496	3,86±0,2702	4,83±0,1884	—	—
18	Рубидий (Rb)	34,8±3,097	37,8±1,5876	17,4±0,801	21,4±1,070	43±2,494	16±0,608
19	Стронций (Sr)	94±8,366	88,5±3,540	54±3,186	65,7±4,008	48±2,544	21±0,834*
20	Итрий (Y)	0,15±0,01185	0,12±0,0084*	0,57±0,0456	0,65±0,0325	6,0±0,516*	3,0±0,222
21	Цирконий (Zr)	0,24±0,01896	0,27±0,0035	1,07±0,0524	1,19±0,0583	104±7,072	49±1,911
22	Ниобий (Nb)	0,012±0,0011	0,01±0,0006*	0,062±0,0045	0,08±0,0072	4,7±0,2961	2,3±0,2162
23	Молибден (Mo)	0,37±0,0366	0,29±0,0246	0,35±0,0312	0,39±0,033	2,9±0,261	2,6±0,234
24	Серебро (Ag)	0,011±0,0006*	0,01±0,0006*	0,0084±0,00073	0,009±0,0007	2,6±0,2496	0,9±0,089
25	Торий (Th)	0,053±0,0047	0,04±0,0038	0,19±0,016	0,24±0,0022	3,9±0,298	1,7±0,1956
26	Индий (In)	0,00056±0,00005	0	0,0016±0,00015	0,002±0,00017	0,1±0,006*	0,1±0,006*
27	Олово (Sn)	0,033±0,0026*	0,03±0,0027*	0,11±0,0006*	0,13±0,0117	3,4±0,306	2,4±0,216
28	Сурьма (Sb)	0,033±0,0026*	0,03±0,0027*	0,024±0,0011*	0,031±0,0024	0,8±0,073	0,5±0,049
29	Теллур (Te)	0,001±0,00009	0,0007±0,00006	0,072±0,0064	0,08±0,0072	0,5±0,048	0,4±0,039
30	Йод (I)	0,18±0,0162	0,16±0,0144	0,35±0,0315	0,46±0,032	—	—
31	Цезий (Cs)	0,041±0,0035	0,03±0,0027	0,063±0,0059	0,08±0,0079	1,4±0,116	0,5±0,049
32	Барий (Ba)	37±3,663	44,9±4,445	69,7±6,90	76,9±6,69	240±23,76	120±11,52
33	Гафний (Hf)	0,0026±0,00021	0,002±0,00021	0,02±0,0011*	0,024±0,0022	1,39±0,1376	0,61±0,0604
34	Тантал (Ta)	0,0006±0,000054	0,00072±0,000065	0,0042±0,00038	0,005±0,000465	0,4±0,035	0,2±0,018
35	Вольфрам (W)	0,017±0,0011*	0,02±0,0011*	0,18±0,0011*	0,215±0,0194	1,64±0,1312	0,77±0,0616
36	Рений (Re)	0,00095±0,000086	0,00078±0,00007	0,0001±0,000009	0,0001±0,000009	0,02±0,0018	0,01±0,0006*
37	Платина (Pt)	0,01±0,0006*	0,01±0,0006*	0,01±0,0006*	0,012±0,0007*	0,13±0,0006*	0,10±0,0006*
38	Золото (Au)	0,01±0,0006*	0,01±0,0006*	0,01±0,0006*	0,011±0,0006*	0,06±0,0048	0,04±0,0036
39	Уран (U)	0,032±0,0026	0,03±0,0021	0,14±0,0112	0,18±0,0162	0,8±0,072	0,7±0,061
40	Таллий (Tl)	0,0085±0,00077	0,01±0,0006*	0,078±0,0068	0,09±0,0006*	0,25±0,0125	0,10±0,0006*
41	Висмут (Bi)	0,0087±0,00044	0,01±0,0006*	0,011±0,0005*	0,013±0,0007*	0,10±0,0006*	0,05±0,0045
2.1. Лантаноиды							
2.1.1. Легкие лантаноиды							
42	Лантан (La)	0,19±0,0095	0,15±0,0075	0,75±0,0375	0,87±0,0435	9,0±0,45	4,0±0,20
43	Церий (Ce)	0,4±0,020	0,32±0,016	1,72±0,086	2,0±0,11	26,0±1,31*	12,0±0,63
44	Празеодим (Pr)	0,046±0,0018	0,04±0,0015	0,2±0,008	0,23±0,013	2,8±0,145	1,2±0,06
45	Неодим (Nd)	0,2±0,010*	0,22±0,009	0,75±0,031	0,9±0,459	11,6±0,498	5,0±0,26
46	Самарий (Sm)	0,04±0,0019	0,04±0,0019*	0,15±0,0065	0,19±0,0076*	2,6±0,131	0,9±0,046
47	Европий (Eu)	0,095±0,0038	0,01±0,0005	0,03±0,0011	0,038±0,0015	0,5±0,024	0,2±0,013
2.1.2. Тяжелые лантаноиды							
48	Гольмий (Ho)	0,0061±0,00037	0,01±0,0006*	0,022±0,0009	0,026±0,0012	0,2±0,0053	0,1±0,005*

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8
49	Эрбий (Er)	0,014±0,0007	0,02±0,0011*	0,051±0,0026	0,063±0,0037	1,09±0,075*	0,51±0,026
50	Тулий (Tm)	0,0015±0,00012	0,0012±0,0001	0,0069±0,0006	0,008±0,00047	0,17±0,0011*	0,07±0,0028
51	Иттербий (Yb)	0,01±0,0006*	0,01±0,0006*	0,039±0,0035	0,046±0,0023	0,69±0,0386	0,32±0,0157
52	Лютеций (Lu)	0,0016±0,00007	0,0012±0,0006	0,0065±0,0005	0,008±0,00039	0,11±0,0006*	0,06±0,0029
53	Тербий (Tb)	0,0056±0,0003	0	0,023±0,0012	0,027±0,0011*	0,2±0,0092	0,1±0,006*
54	Диспрозий (Dy)	0,028±0,0022	0,02±0,0011*	0,11±0,0006*	0,132±0,009	1,3±0,078	0,5±0,045
55	Гадолиний (Gd)	0,044±0,015	0,04±0,0036	0,17±0,0153	0,198±0,011	1,6±0,081	0,7±0,0623
2.2. Нормируемые токсичные элементы							
56	Ртуть (Hg)	0,004±0,00016	0,003±0,00012	0,0018±0,00007	0,002±0,00008	0,3±0,012	0,22±0,0088
57	Свинец (Pb)	0,47±0,0188	0,37±0,0148	2,49±0,099	2,9±0,116	27,0±1,08	8,0±0,32
58	Кадмий (Cd)	0,039±0,0016	0,04±0,0017	0,15±0,006	0,18±0,0072	0,2±0,0079	0,1±0,0042
59	Мышьяк (As)	0,28±0,0112	0,25±0,010	0,45±0,018	0,39±0,0156	9,0±0,36	8,0±0,32

П р и м е ч а н и е : «—» — не определялось; * — $p < 0,05$.

Результаты определения элементного состава исследуемых образцов сырья, а также почвы с места их произрастания приведены в табл. 3.

При анализе особенностей накопления элементов органами исследуемых растений обнаружено, что содержание кальция и магния значительно выше в траве, чем в подземных органах анализируемых валериан, что, естественно, обусловлено присутствием магния в составе хлорофилла — главного зеленого пигмента надземных органов растений. Тогда как содержание алюминия и натрия значительно выше в корневищах с корнями, чем в траве анализируемых образцов. Распределение комплекса макро-, микро-, ультрамикро- и токсичных элементов в образцах сырья валериан изучаемых видов приведено на рис. 1.

Кроме эссенциальных элементов, растения могут концентрировать и токсичные, поэтому при изучении элементного состава ЛРС необходимо давать оценку его экологической безопасности (Тарасевич и др., 2015). В настоящее время при оценке загрязнения ЛРС тяжелыми металлами в качестве ориентировочных критериев экологической чистоты, используют допустимые уровни, установленные в ОФС «Определение тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» ГФ РФ XIV изд., а также принятые для биологически активных добавок на растительной основе, приведенные в СанПиН (СанПин 2.3.21078-01).

Данные табл. 3 свидетельствуют о том, что содержание токсичных элементов во всех исследуемых образцах соответствует требованиям экологической безопасности (ГФ РФ XIV изд.).

По данным табл. 3 можно сделать вывод о том, что исследуемые близкородственные виды содержат примерно одинаковые количества токсичных элементов в подземных и надземных органах. При этом свинец, мышьяк и кадмий более интенсивно накапливаются в корневищах с корнями по сравнению с травой: в 5–7 раз, в 1,5 раза и в 3,5–4,5 раза соответственно.

Установлено, что ртуть активнее аккумулируется надземными органами — в 1,5–2,0 раза по сравнению с подземными органами. Полученные данные (табл. 3), однако, показали, что изучаемое сырье имеет тенденцию к накоплению мышьяка, не превышая допустимых норм, что, в целом, характерно для подземных органов многолетних растений. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными.

Гравель И.В. с соавторами установлено, что корневища с корнями валерианы лекарственной по сравнению с собранными рядом листьями мать-и-мачехи содержат большие концентрации As в 9,2 раза, Ni — в 3,7 раза, Fe — в 3,2 раза. При этом, изучение процессов перехода As в системе «ЛРС- водное извлечение» показало, что средние значения перехода составили 19 – 67% (Клемпер, 2013). Следовательно, лекарственные растительные препараты на основе данного ЛРС будут являться безопасными. Польские ученые подтвердили также безопасность применения растительных препаратов с корнем валерианы лекарственной, доступных в польских аптеках, на основе анализа содержания Pb, Cd Cu, Mn и Zn методом пламенной атомно-абсорбционной спектроскопии (Jurowski et al., 2021).

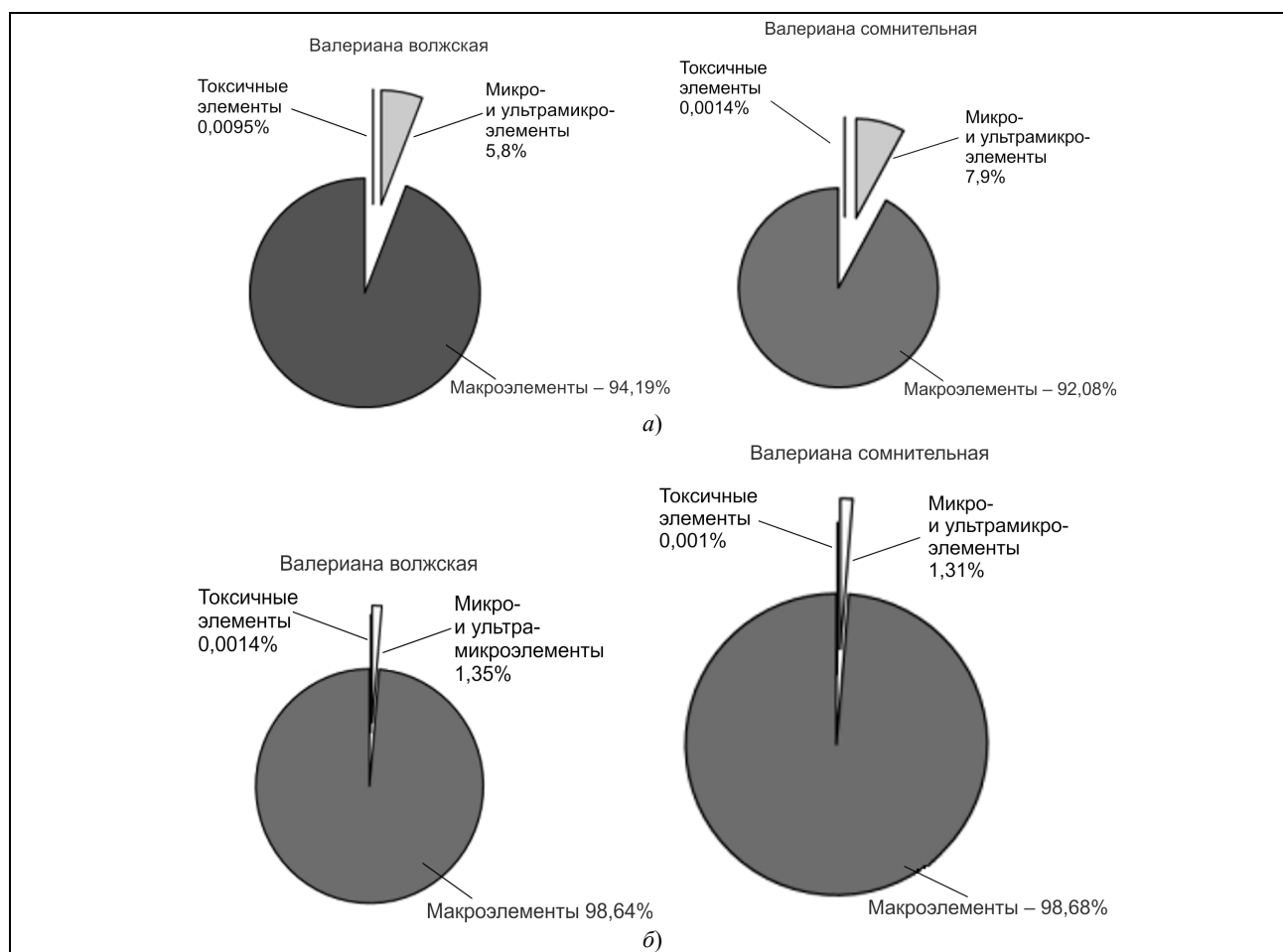


Рис. 1. Содержание элементов в корневиках с корнями (а) и траве (б) исследуемых видов валериан

Таблица 3. Содержание токсичных элементов в исследуемых образцах ЛРС, мг/кг

Объект исследования	Нормируемые токсичные элементы			
	Свинец	Мышьяк	Кадмий	Ртуть
Трава ВВ	0,47	0,28	0,039	0,004
Трава ВС	0,37	0,25	0,04	0,003
Корневища с корнями ВВ	2,49	0,45	0,15	0,0018
Корневища с корнями ВС	2,9	0,39	0,18	0,002
Почва с. Средний Игорец	27,0	9,0	0,2	0,3
Почва с. Белогорье	8,0	8,0	0,1	0,22
ПДК для сырья, мг/кг	6,0	0,5	1,0	0,1

Из данных рис. 1 видно, что массовая доля макро-, микро- и ультрамикро-, а также токсичных элементов в траве валериан исследуемых видов практически одинакова (рис. 1,б), чего нельзя сказать о подземных органах (рис. 1,а). Так, суммарное содержание токсичных элементов в корневиках с корнями валерианы волжской примерно в 6,5 раза превышает таковое для аналогичного вида сырья валерианы сомнительной. Поэтому проведе-

но определение золы общей и золы, не растворимой в кислоте хлористоводородной, (табл. 1) на примере корневиков с корнями, так как существует прямая взаимосвязь между показателями зольности растительного сырья и накоплением различных элементов растением, главным образом, тяжелых металлов в виду того, что хлориды тяжелых металлов (ртуть (II), свинец, серебро, медь и др.) мало или практически нерастворимы в воде.

Таблица 4. Содержание лантаноидов в почвах Европейской части РФ и среднемировые значения, мг/кг (Kofelnikova et al., 2021)

Лантаноид	Почвы			
	Московская обл.	Вологодская обл.	Кировская обл.	Среднее содержание в почвах
La (Lanthanum)	4,1–12,5	22,86	9,4	29,5–40,0
Ce (Cerium)	9,9–28,5	44,38	24,2	29,5–50,0
Pr (Praseodymium)	0,9–2,6	5,23	2,3	3,0–7,7
Nd (Neodymium)	19,6–55,4	20,05	9,0	27,9–35,0
Sm (Samarium)	4,1–11,5	3,74	1,6	4,5–6,1
Eu (Europium)	0,3–0,74	0,66	0,37	1,0–1,9
Gd (Gadolinium)	3,4–9,4	3,13	2,6	3,0–4,7
Tb (Terbium)	0,09–0,22	0,42	0,21	0,63–0,7
Dy (Dysprosium)	2,1–5,4	2,24	1,4	3,8–5,0
Ho (Holmium)	0,1–0,25	0,44	0,23	0,38–1,1
Er (Erbium)	0,92–2,25	1,24	0,88	2–2,8
Tm (Thulium)	0,05–0,1	0,19	0,17	0,16–0,6
Yb (Ytterbium)	1,5–3,3	1,15	1,1	2,3–3,1
Lu (Lutetium)	0,06–0,11	0,22	0,16	0,3–0,4

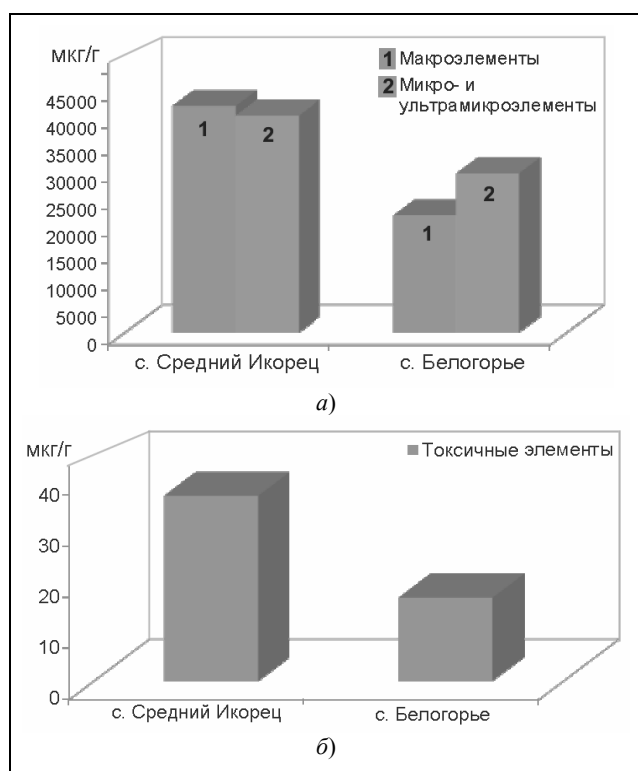


Рис. 2. Распределение элементов в исследуемых образцах почв

При анализе почв установлено (табл. 3), что образцы, отобранные в районе с. Средний Игорец Воронежской области содержат гораздо большее количество всех определяемых элементов, в том числе и токсичных (рис. 2).

Содержание в почве токсичных нормируемых для ЛРС элементов в 7–9 раз больше, чем в исследуемых подземных органах, и практически в 70–90 раз, чем в траве растений, что свидетельствует об их неравномерном распределении. Данный факт может объясняться не только особенностями накопления в различных морфологических частях, но и длительностью периода вегетации органов (подземные органы многолетних растений). Полученные данные также свидетельствуют о ничтожно малом концентрировании токсичных элементов травой растений в процессе вегетационного периода.

Растения, в зависимости от их физиологических потребностей, избирательно поглощают элементы, необходимые им, поэтому состав элементов в ЛРС во многом определяется качеством почв, на которых они произрастают. Установлено авторами влияние pH почвы на усвоение меди, цинка и марганца сырьем валерианы лекарственной методом атомно-абсорбционной спектрометрии. Предварительные исследования показали, что защелачивание почв стимулировало поглощение меди и марганца, и в то же время приводило к снижению содержания цинка (Adamczyk-Szabela et al., 2015).

В последние годы установлено активное действие лантаноидов на растения (Водяницкий и др., 2016), некоторые из которых накапливают значительное их количество. К лантаноидам (Ln) относятся 14 элементов: легкие: La, Ce, Pr, Nd,

Sm, Eu и тяжелые: Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu. Во многих растениях уменьшение накопления лантаноидов идет в таком порядке: корни > листья > стебли > зерно/плоды. Долгие годы лантаноиды рассматривали как биологически инертные элементы для живых организмов. Научной информации о влиянии лантаноидов на биохимические процессы в клетках много, но она часто противоречива. С одной стороны, выявлено положительное действие низких доз лантаноидов на развитие ряда растений, поэтому их широко стали применять в азиатских странах в качестве микроэлементов удобрений. Кроме того, хлорофилл с лантаном и церием вместо магния способен частично или полностью заменить нормальный хлорофилл, увеличивая активность процессов фотосинтеза. В тоже время многими авторами установлен цитотоксический эффект при внесении высоких доз лантаноидов. Растения могут сорбировать такие элементы через поверхность своих листьев при опрыскивании; од-

нако основной путь их поступления – через корни. Лантаноиды абсорбируются к ксилеме через тонкие клеточные стенки корневых волосков и затем транспортируются в другие части. Предположительно, лантаноиды не так токсичны, как другие тяжелые металлы, такие как Cd или As, но могут быть хронически токсичными для людей и вызывать долгосрочные побочные эффекты. Это говорит о необходимости разработки стандартов по их содержанию в окружающей среде, пищевых продуктах и лекарственных растительных препаратах, которые пока отсутствуют. В целом исследования токсичности лантаноидов демонстрируют, что приемлемые суточные дозы для человека составляют 0,1–1,2 мг/кг (оксиды) (Kotelnikova et al., 2021).

Данные по содержанию лантаноидов в изучаемом сырье и почвах представлены в табл. 4. Сводные литературные данные по содержанию в почвах Европейской части РФ и среднемировые значения приведены в табл. 5.

Таблица 5. Коэффициенты биологического поглощения (Кбп) элементов корневищ с корнями и травы исследуемых видов валериан

№ п/п	Элемент	Корневища с корнями ВВ	Трава ВВ	Корневища с корнями ВС	Трава ВС
1	2	3	4	5	6
<i>Элементы энергичного накопления (ЭЭН)</i>					
1	Фосфор	–	–	17,00	22,22
<i>Элементы сильного накопления (ЭСН)</i>					
1	Калий	1,70	2,38	3,72	4,06
2	Фосфор	6,21	8,05	–	–
3	Натрий	1,52	–	4,1	0,85
4	Магний	–	2,15	2,0	7,75
5	Цинк	–	–	2,08	1,91
6	Кадмий	–	–	1,8	–
<i>Элементы слабого накопления и среднего захвата (ЭСНСЗ)</i>					
1	Бериллий	0,1	–	0,2	0,1
2	Натрий	–	0,37	–	0,85
3	Магний	0,7	–	–	–
4	Марганец	0,29	0,15	0,58	0,25
5	Кобальт	0,1	–	0,22	–
6	Никель	0,32	0,16	0,73	0,27
7	Медь	0,45	0,39	0,67	0,49
8	Цинк	0,52	0,67	–	–
9	Рубидий	0,4	0,8	–	–
10	Молибден	0,12	0,12	0,15	0,11
11	Мышьяк	0,1	–	0,15	–

Окончание табл. 5

1	2	3	4	5	6
12	Кадмий	0,75	0,19	–	0,4
13	Барий	0,29	0,15	0,64	0,37
14	Вольфрам	0,1	–	0,27	–
15	Платина	–	–	0,12	0,1
16	Золото	0,16	0,16	0,27	0,25
17	Висмут	0,11	–	0,26	0,2
18	Лантан	0,19	–	0,22	–
19	Церий	0,14	–	0,17	–
20	Празеодим	0,17	–	0,19	–
21	Неодим	0,15	–	0,18	–
22	Самарий	0,18	–	0,21	–
23	Европий	0,15	0,48	0,19	–
24	Гольмий	0,22	–	0,26	0,10
25	Эрбий	0,10	–	0,12	–
26	Тулий	–	–	0,11	–
27	Иттербий	0,12	–	0,14	–
28	Лютеций	0,11	–	0,13	–
29	Тербий	0,23	–	0,27	–
30	Диспрозий	0,22	–	0,26	–
31	Гадолиний	0,24	–	0,28	–

Установлено, что в подземных органах по сравнению с травой изучаемых видов в 4–5 раз больше содержание таких легких лантаноидов, как La, Ce и Nb и тяжелых – Er, Tm, Yb, Lu, Gd; на порядок больше для Pr, Tb и Dy. Распределение Eu в траве и корневищах с корнями примерно одинаково. Корневища с корнями валерианы сомнительной имеют большую тенденцию к накоплению легких лантаноидов, в то время как для валерианы волжской значительно концентрируются тяжелые лантаноиды. Для надземных и подземных органов валерианы сомнительной прослеживается примерно одинаковое распределение тяжелых лантаноидов.

Показателем, отражающим накопление химических элементов растениями, является коэффициент биологического поглощения (Кбп), представляющий собой отношение содержания элемента в растении к таковому в почве (Перельман, 1975). Значения Кбп, рассчитанные для изучаемых объектов, систематизированы в соответствии с классификацией Перельмана и представлены в табл. 5. А.И. Перельман относил элементы, накапливающиеся в количестве $n \cdot 10^1 \dots n \cdot 10^2$, к энергично накапливаемым, $n \cdot 10^0 \dots n \cdot 10^1$ – к сильно накапливаемым,

$n \cdot 10^{-1} \dots n \cdot 10^0$ – к группе слабого накопления и среднего захвата, $n \cdot 10^{-1}$ – к группе слабого захвата, $n \cdot 10^{-1} \dots n \cdot 10^{-2}$ – к группе слабого накопления и очень слабого захвата.

Следует отметить, что элементы, не представленные в табл. 5 относились к последним двум группам по классификации, и не учитывались, как неспособные накапливаться изучаемыми растениями (это относилось, например, к ртути и свинцу во всех морфологических группах изучаемого сырья, а также к мышьяку в траве и валерианы волжской, и валерианы сомнительной).

Полученные данные свидетельствуют о безопасности применения травы валериан исследуемых видов, так как по значениям Кбп, токсичные элементы не относятся к элементам энергичного накопления (ЭЭН) или элементам сильного накопления (ЭСН). Из токсичных нормируемых тяжелых металлов в корневищах с корнями только валерианы сомнительной может накапливаться кадмий, относясь к ЭСН. В траве двух видов валериан, а также в подземных органах валерианы волжской данный элемент относится к группе слабого накопления и среднего захвата (ЭСНЗ3). Мышьяк для подземных органов характеризовался, как элемент ЭСНЗ3. Лантаноиды

ды травой практически не накапливаются – ЭСНСЗ. Для подземных органов большинство лантаноидов следует отнести к группе ЭСНСЗ.

Таким образом, по способности накапливать нормируемые токсичные элементы траву изучаемых видов валериан можно отнести к безопасному растительному сырью вне зависимости от района заготовки. Корневища с корнями валерианы сомнительной имеют тенденцию к активному поглощению кадмия из почвы, что свидетельствует о нецелесообразности сбора подземных органов вдоль оживленных автомагистралей, а также предприятий металлургии.

Однако в литературе имеются сведения о том, что у населения США, в отличие от жителей

Африки и Азии, при дефиците Cd и Cr в тканях организма повышается процент заболеваемости атеросклерозом и инфарктом миокарда (Глухов и др., 2003).

Распределение элементов в изучаемом сырье по классификации А.И. Перельмана представлено на рис. 2 и 3. Энергично накапливаемые элементы (ЭНЭ) в сырье валерианы сомнительной представлены только фосфором. К сильно накапливаемым элементам относятся, в основном, только макроэлементы. Абсолютное большинство микро- и ультрамикроэлементов относятся к группе слабого накопления и среднего захвата (СНСЗ) или слабого накопления и очень слабого захвата (СНОСЗ).

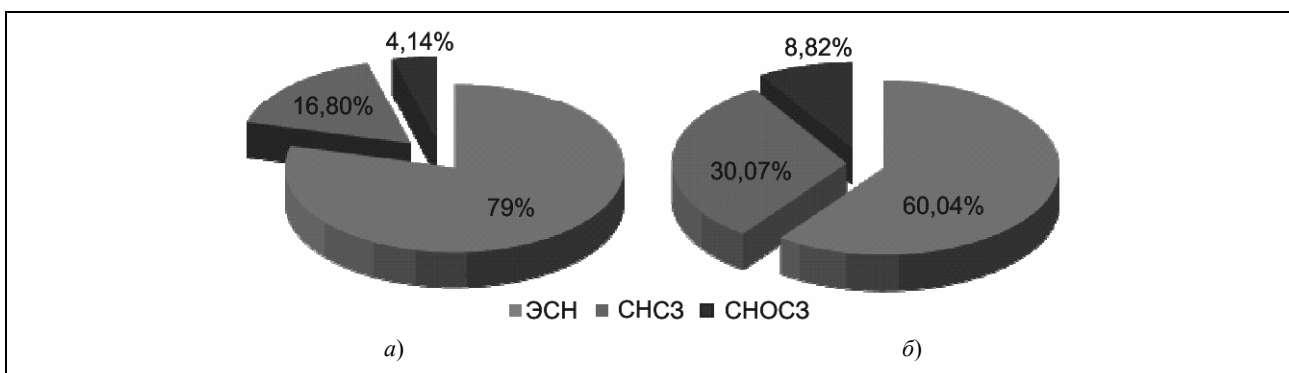


Рис. 2. Доля элементов сильного накопления (ЭСН), слабого накопления (СНСЗ), слабого накопления и среднего захвата (СНОСЗ) в сырье валерианы волжской: а – трава; б – корневища с корнями

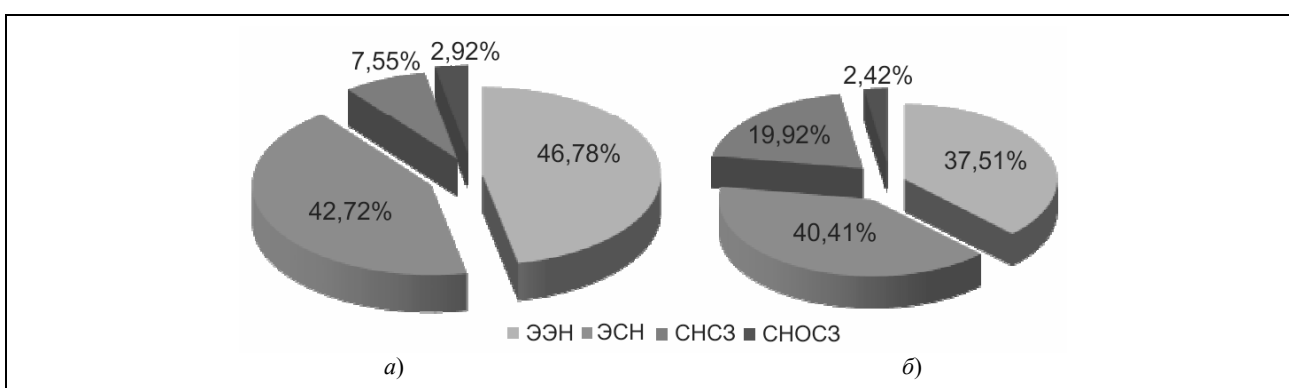


Рис. 3. Доля элементов энергичного накопления (ЭЭН), сильного накопления (ЭСН), слабого накопления (СНСЗ), слабого накопления и среднего захвата (СНОСЗ) в сырье валерианы сомнительной: а – трава; б – корневища с корнями

Данные литературы свидетельствуют, что для растения валерианы лекарственной такие элементы, как Ca, Fe, Zn, Cu, Sr, Rb, Br, Se, Bi, Pb, As, Hg, Ni, Co, Cr, V, La, Ti, Ba, Sc, Cs, Mo, Nb, Zr, задерживаются в первой ступени барьера «почва – корни», а для Mn, Sb, Sn, Cd, Ag – во второй –

«корни – надземная часть растения». Ученые показали, что образцы сырья, заготовленные на территории Донецкого ботанического сада, расположенного в непосредственной близости от оживленной автомобильной магистрали, а также в зоне действия выбросов металлургического и коксо-

химического заводов г. Макеевки, превышают санитарно-допустимые нормы (ПДК) в надземной и подземной частях по содержанию Fe (в 5,3 и 18,6 раза соответственно), Cd (в 4,0; 5,5), Cr (в 1,2; 1,6), Zn (в 1,2; 1,5) и только в подземной – по Pb (в 1,1 раза). По данным авторов, несмотря на явные морфологические различия между клубненосными, корневищными и стержнекорневыми валерианами, специфических особенностей в наборе элементов между ними не выявлено (Шкработько и др., 2008). Следовательно, полученные нами данные могут быть использованы для составления общей рекомендации по сбору сырья всех близкородственных видов валерианы, относящихся к сборному циклу *V. officinalis*, разрешенных к применению в РФ для производства лекарственных растительных препаратов. Поэтому сбор ЛРС этого вида растения рекомендуется осуществлять вдали от промышленных предприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом масс-спектрометрии проведено исследование элементного состава корневищ с корнями, травы валерианы волжской и валерианы сомнительной, а также почв с мест произрастания. Определено содержание 6 макро- (Al, Ca, K, Mg, Na, P) и 59 микро- и ультрамикроэлементов.

ЛИТЕРАТУРА

- Власов А.С., Белоногова В.Д., Курицын А.В. Оценка экологической безопасности лекарственного растительного сырья некоторых районов Пермского края. Современные проблемы науки и образования. 2014; 5: URL: www.science-education.ru/119-15027 (дата обращения: 19.02.2021).
- Водяницкий Ю.Н., Рогова О.Б. Биогеохимия лантанидов в почвах. Бюллетень Почвенного института им. В.В. Докучаева. 2016; 84: 101–118. DOI: 10.19047/0136-1694-2016-84-101-118.
- Глухов А.З., Остапко И.Н., Купенко Н.П. Элементный состав *VALERIANA OFFICINALIS* L. Промышленная ботаника. 2003; 3: 83–86.
- Горбунов Ю.Н. Валерианы флоры России и сопредельных государств. М.: Наука, 2002. 208 с.
- Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Режим доступа: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>.
- Клемпер А.В. Изучение содержания неорганических экотоксикантов в некоторых видах лекарственного растительного сырья северо-запада Российской Федерации: Автореф. дисс. ... канд. фарм. н. СПб. 2013; 24 с.
- Клюев, Н.А., Бродский Е.С. Современные методы масс-спектрометрического анализа органических соединений. Российский химический журнал. 2002; 4(66): 57–63.
- Колосова О.А., Гапонов С.П., Коренская И.М. Изучение элементного состава корневищ с корнями и травы валерианы волжской и валерианы сомнительной, произрастающих в Воронежской области. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2018; 3: 211–217.
- Минкина Т.М., Мотузова Г.В., Мирошниченко Н.Н., Фатеев А.И., Манджиева С.С., Чаплыгин В.А. Накопление и распределение тяжелых металлов в растениях зоны техногенеза. Агрохимия. 2013; 9: 65–75.
- Перельман А.И. Геохимия ландшафта. М.: Высшая школа, 1975. 392 с.
- Протасова Н.А. Микроэлементы: биологическая роль, распределение в почвах, влияние на распространение заболеваний человека и животных. Соросовский образовательный журнал. 1998; 12: 32–37.
- СанПин 2.3.21078-01 «Гигиенические требования к качеству и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов» от 14.11.2001/22.03.02. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.service-holod.ru/SanPiN2/SanPiN_2_3_2_1078_01.htm. – Загл. с экрана.

Исследование элементного состава открывает предпосылки для более широкого использования валерианы в профилактике и лечении различных заболеваний. Учитывая роль элементов в жизненно важных процессах, обоснована возможность использования официального сырья и травы валерианы волжской и сомнительной в качестве источника эссенциальных элементов, так как основное преимущество комплекса микроэлементов ЛРС перед другими источниками – гармоничное сочетание и полная усвояемость микроэлементов организмом человека.

Однако ценность ЛРС напрямую зависит от его экологической безопасности. Анализ содержания токсичных элементов в исследуемых образцах показал, что их количество не превышает допустимых норм. Определены значения коэффициентов биологического поглощения элементов для сырья валериан исследуемых видов. По способности накапливать нормируемые токсичные элементы траву изучаемых видов валериан можно отнести к безопасному растительному сырью вне зависимости от района заготовки. Корневища с корнями валерианы сомнительной имеют тенденцию к активному поглощению кадмия из почвы, что свидетельствует о нецелесообразности сбора подземных органов вдоль оживленных автомагистралей и предприятий металлургии.

Станишевская И.Е., Марахова А.И., Грязнов М.Ю., Хазиева Ф.М. Контроль качества лекарственного сырья и фитопрепаратов валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis* L.). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015; 1(10): 122–127.

Тарасевич А.Г., Лапа В.В., Милоста Г.М. Химический состав валерианы лекарственной и вынос элементов минерального питания продукцией. Весці нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя аграрных навук. 2015; 2: 64–69.

Фурса Н.С., Зотов А.А., Дмитрук С.Е. Валериана в фитотерапии. Томск: Изд-во НТЛ, 1998; 212 с.

Фурса Н.С., Каракин А.А., Соленникова С.Н. Валериана и болезни сердечно-сосудистой системы. Ярославль: Траст, 2006; 564 с.

Фурса Н.С., Круглов Д.С., Шкроботько П.Ю., Агафонов В.А., Колосова О.А., Караванова Е.Н., Барышев В.А. Изучение элементного состава корневищ с корнями культивируемой в Воронежской области валерианы в сравнении с образцами сырья из других мест выращивания. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2010; 2: 158–163.

Шкроботько П.Ю. Изучение элементного состава различных органов клубненосных валериан. Запорожский медицинский журнал. 2008; 5(50): 142–144.

Шкроботько П.Ю., Соленников И.Н., Соленникова С.Н., Лобашов А.В. Макро- и микроэлементы официального сырья валерианы и особенности их биологического действия. Запорожский медицинский журнал. 2009; 6(11): 144–148.

Шкроботько П.Ю., Парфенов А.А., Демянчук Т.А. Макро- и микроэлементы европейских и азиатских образцов валерианы. Естествознание и гуманизм: Сборник научных работ. Томск: СГМУ, 2004; 72–75.

Adameczyk-Szabela D., Markiewicz J., Wolf W.M. Heavy Metal Uptake by Herbs. IV. Influence of Soil pH on the Content of Heavy Metals in *Valeriana officinalis* L. Water Air Soil Pollut. 2015; 226: 106. DOI: 10.1007/s11270-015-2360-3

Jurowski K., Fołta M., Tatar B., Berkoz M., Krośniak M. The Toxicological Risk Assessment of Cu, Mn, and Zn as Essential Elemental Impurities in Herbal Medicinal Products with Valerian Root (*Valeriana officinalis* L., radix). Available in Polish Pharmacies. Biological Trace Element Research. Published online 09 June 2021. DOI: 10.1007/s12011-021-02779-y.

Kotelnikova A.D., Rogova O.B., Stolbova V.V. Lanthanides in the soil: routes of entry, content, effect on plants, and genotoxicity (a review). Eurasian Soil Science. 2021; 54(1): 117–134. DOI: 10.1134/S1064229321010051.

COMPARATIVE ESTIMATION OF THE ACCUMULATION OF DIFFERENT ELEMENTS FROM THE SOIL BY RAW MATERIALS OF VALERIAN SOMNITELNAYA AND VOLZHSKAYA GROWING ON THE TERRITORY OF THE VORONEZH REGION

O.A. Kolosova, O.V. Trineeva

Voronezh State University,
Universitetskaya pl., 1, Voronezh, 394006, Russia

ABSTRACT. *Valeriana wolgensis* Kazak. and *Valeriana dubia* Bunge grow in the Voronezh region from the cycle of *Valeriana officinalis* (*Valeriana officinalis* L. s. l.), which are characterized by similar morphological features. Not only on the territory of the Russian Federation and the former USSR, but also in Europe, medicinal herbal preparations with valerian root are very popular for relieving mild symptoms of mental stress and improving sleep. In recent years, the topical direction of pharmacognosy is a comprehensive study of medicinal plants of various species, which makes it possible to substantiate the expediency of harvesting other organs and parts that are not described in the regulatory documentation for the purpose of rational environmental management of limited plant resources. Thus, the pharmacognostic study of the aerial organs of Valerian of the studied species is promising as a potential source of biologically active substances.

The method of mass spectrometry was used to study the elemental composition of rhizomes with roots, the herb of *Valeriana wolgensis* Kazak. and *Valeriana dubia* Bunge, as well as soils from places of growth. The content of 6 macro- (Al, Ca, K, Mg, Na, P) and 59 micro- and ultramicroelements was determined. The data indicate that lead, arsenic and cadmium accumulate more intensively in rhizomes with roots in comparison with grass: 5–7 times, 1.5 times and 3.5–4.5 times, respectively. Mercury is more actively accumulated by above-ground organs – 1.5–2.0 times as compared to underground ones. The total content of toxic elements in rhizomes with roots of Volga Valerian is about 6.5 times higher than that for a similar type of raw valerian dubious. The content of toxic normalized elements in the soil is 7–9 times higher than in the studied underground organs, and almost 70–90 times. The value of medicinal plant raw materials directly depends on its environmental safety. Analysis of the content of toxic elements in the studied samples showed that their amount does not exceed the permissible limits. The values of the coefficients of biological absorption of elements for the raw materials of Valerian of the studied species were determined. According to the ability to accu-

multate normalized toxic elements, the grass of the studied species of Valerian can be classified as a safe plant raw material, regardless of the harvesting area. Rhizomes with roots of *Valeriana dubia* Bunge tend to actively absorb cadmium from the soil, which indicates the impracticality of collecting underground organs along busy highways and metallurgy enterprises.

KEYWORDS: rhizomes with roots, grass, *Valeriana wolgensis* Kazak., *Valeriana dudia* L., elemental composition, chromatography-mass spectrometry, biological accumulation coefficient.

REFERENCES

- Vlasov A.S., Belonogova V.D., Kuricyn A.V. Assessment of the ecological safety of medicinal plant materials in some areas of the Perm region. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 5: URL: www.science-education.ru/119-15027 (in Russ).
- Vodyanitskiy Yu.N., Rogova O.B. Biogeochemistry of lanthanides in soils. *Byulleten Pochvennogo instituta imeni V.V. Dokuchaeva = Dokuchaev Soil Bulletin*. 2016; 84: 101-118. DOI: 10.19047/0136-1694-2016-84-101-118. (in Russ).
- Glukhov A.Z., Ostapko I.N., Kупenko N.P. Elemental composition of VALERIANA OFFICINALIS L. *Promyshlennaya botanika*. 2003; 3: 83-86. (in Russ).
- Gorbunov Yu.N. Valerian flora of Russia and neighboring states. M.: Science, 2002. 208 p. (in Russ).
- Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. XIV izd. Rezhim dostupa: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>. [in Russ].
- Klemper A.V. Study of the content of inorganic ecotoxicants in some types of medicinal plant raw materials of the north-west of the Russian Federation. Abstract of the dissertation of the candidate of pharmaceutical sciences. SPb. 2013; 24 p. (in Russ).
- Klyuev, N.A., Brodsky E.S. Modern methods of mass spectrometric analysis of organic compounds. *Russian chemical journal*. 2002; 4(66): 57-63. (in Russ).
- Kolosova O.A., Gaponov S.P., Korenskaya I.M. Study of the elemental composition of rhizomes with roots and herbs of Volga Valerian and Doubtful Valerian growing in the Voronezh region. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya*. 2003; 3: 83-86. (in Russ).
- Minkina T.M., Motuzova G.V., Miroshnichenko N.N., Fateev A.I., Mandzhieva S.S., Chaplygin V.A. Accumulation and distribution of heavy metals in plants of the technogenesis zone. *Agrochemistry*. 2013; 9: 65-75. (in Russ).
- Perel'man A.I. Landscape geochemistry. Moscow: High School, 1975. (in Russ).
- Protasova N.A. Trace elements: biological role, distribution in soils, influence on the distribution of human and animal diseases. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*. 1998; 12: 32-37 (in Russ).
- SanPin 2.3.21078-01 «Gigienicheskie trebovaniya k kachestvu i bezopasnosti prodovol'stvennogo syr'ya i pishhevyyh produktov» ot 14.11.2001/22.03.02. [Elektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa: http://www.service-holod.ru/SanPiN2/SanPiN_2_3_2_1078_01.htm. – Zagl. s jekrana (in Russ).
- Stanishevskaya I.E., Marakhova A.I., Gryaznov M.Yu., Khazieva F.M. Quality control of medicinal raw materials and phyto-preparations of *Valeriana officinalis* L. Development and drug registration. 2015; 1(10): 122-127. (in Russ).
- Tarasevich A.G., Lapa V.V., Milosta G.M. The chemical composition of valerian medicinal and the removal of mineral nutrition elements by products. *Весці нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя аграрных навук*. 2015; 2: 64-69. (in Ukrain).
- Fursa N.S., Zotov A.A., Dmitruk S.E. Valerian in herbal medicine. Tomsk: NTL Publishing House, 1998; 212 p. (in Russ).
- Fursa N.S., Karakin A.A., Solennikova S.N. Valerian and diseases of the cardiovascular system. Yaroslavl: Trust, 2006; 564 p. (in Russ).
- Fursa N.S., Kruglov D.S., Shkrobotko P.Yu., Agafonov V.A., Kolosova O.A., Karavanova E.N., Baryshev V.A. Study of the elemental composition of rhizomes with roots of valerian cultivated in the Voronezh region in comparison with samples of raw materials from other places of cultivation. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya*. 2010; 2: 158-163. (in Russ).
- Shkrobotko P.Yu. Study of the elemental composition of various organs of tuberous valerian. *Zaporozhye medical journal*. 2008; 5(50): 142-144. (in Russ).
- Shkrobotko P.Yu., Solennikov I.N., Solennikova S.N., Lobashov A.V. Macro- and microelements of official raw materials valerian and features of their biological action. *Zaporozhye medical journal*. 2009; 6(11): 144-148. (in Russ).
- Shkrobotko P.Yu., Parfenov A.A., Demyanchuk T.A. Macro- and microelements of European and Asian samples of valerian. *Estestvoznaniye i gumanizm: Sbornik nauchnykh rabot*. Tomsk: SGMU, 2004: 72-75. (in Russ).
- Adameczyk-Szabela D., Markiewicz J., Wolf W.M. Heavy Metal Uptake by Herbs. IV. Influence of Soil pH on the Content of Heavy Metals in *Valeriana officinalis* L. *Water Air Soil Pollut*. 2015; 226: 106. DOI: 10.1007/s11270-015-2360-3
- Jurowski K., Fołta M., Tatar B., Berkoz M., Krośniak M. The Toxicological Risk Assessment of Cu, Mn, and Zn as Essential Elemental Impurities in Herbal Medicinal Products with Valerian Root (*Valeriana officinalis* L., radix). Available in Polish Pharmacies. *Biological Trace Element Research*. Published online 09 June 2021. DOI: 10.1007/s12011-021-02779-y.
- Kotelnikova A.D., Rogova O.B., Stolbova V.V. Lanthanides in the soil: routes of entry, content, effect on plants, and genotoxicity (a review). *Eurasian Soil Science*. 2021; 54(1): 117-134. DOI: 10.1134/S1064229321010051.

ЮБИЛЕИ



К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ВИКТОРА АЛЕКСАНДРОВИЧА ТУТЕЛЯНА

2022 год – юбилейный для заслуженного деятеля науки РФ, лауреата премии Правительства РФ в области науки и техники, научного руководителя ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Виктора Александровича Тутельяна, с именем которого связаны почти все достижения российской нутрициологии, диетологии, и которому 8 февраля 2022 г. исполнилось 80 лет.

Весь жизненный и творческий путь В.А. Тутельяна неразрывно связан с Институтом питания РАМН (в настоящее время – ФГБУН «Федеральный исследовательский Центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»), где он более 60 лет назад начал свою работу в качестве препаратора, будучи еще студентом II курса лечебного факультета Первого Московского ордена Ленина и ордена Трудового Красного знамени медицинского института имени И.М. Сеченова (сейчас – ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России). Виктор Александрович прошел все ступени профессионального, научно-педагогического и административного роста: от аспиранта до директора Института и научного руководителя Центра.

В.А. Тутельян является крупнейшим ученым, общепризнанным лидером в области биохимии, физиологии и гигиены питания, биотехнологии, профилактической медицины; он создал авторитетную научную школу. Ученики В.А. Тутельяна работают в различных областях науки: гигиены, биохимии питания, пищевой токсикологии, клеточной биологии, безопасности пищи, фармаконутрициологии, диетологии, клинической и профилактической ме-

дицины, успешно трудятся как в нашей стране, так и за рубежом. Виктор Александрович подготовил более 20 докторов и 49 кандидатов наук.

Базируясь на завершенных фундаментальных исследованиях, В.А. Тутельян впервые сформулировал понятие о нутриоме человека, которое обозначает необходимую совокупность алиментарных факторов для поддержания динамического равновесия между человеком как сформировавшимся в процессе эволюции биологическим видом, и окружающей средой, направленного на обеспечение жизнедеятельности, сохранение и воспроизводство вида, поддержание адаптационного потенциала организма, системы антиоксидантной защиты, апоптоза, метаболизма, функции иммунной системы.

Проблематика фундаментальных исследований, проводимых В.А. Тутельяном, многогранна и актуальна; многие научные результаты приоритетны на мировом уровне; имеют важнейшее государственное и медико-социальное значение. Под его руководством и непосредственном участии создана законодательная, нормативная и методическая база в области обеспечения качества и безопасности пищевых продуктов; неоспорим его вклад в разработку и научное обоснование «Стратегии повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации

до 2030 года». В.А. Тутельян впервые в России инициировал создание Системы медико-биологической оценки и методов анализа, направленных на обеспечение безопасности продукции, полученной с использованием биотехнологий, в частности, генетически модифицированных организмов. Под его руководством разработана комплексная система оценки безопасности нанотехнологий и наноматериалов, которая внедрена в практику работы Роспотребнадзора и ведомств, занимающихся разработкой, производством и оборотом нанотехнологической продукции.

Виктор Александрович ведет активную международную деятельность, реализуя совместные проекты с ВОЗ в области питания и борьбы с инфекционными алиментарно-зависимыми заболеваниями, в рамках Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (ФАО). Он осуществляет научное и экспертное сопровождение в области технического регулирования производства и оборота пищевых продуктов и продовольственного сырья.

В.А. Тутельяном, как главным внештатным специалистом-диетологом и председателем Профильной комиссии по диетологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России, организована и Система научно-методической и организационной поддержки деятельности региональных диетологов, что крайне значимо для практики здравоохранения России.

Виктор Александрович – автор свыше 750 научных трудов. За последние 5 лет им опубликовано 170 научных работ, в том числе 25 монографий и 14 руководств, более 50 методических рекомендаций. Особое внимание В.А. Тутельян уделяет воспитанию молодых кадров. На протяжении всех лет он никогда не терял связи и со своей альма-матер, где в 1994 г. на факультете последипломного профессионального образования им была создана кафедра гигиены питания и токсикологии, которую он возглавляет и которой эффективно руководит по настоящее время. Умение идти в ногу со временем, стремление постичь и внедрить в учебный процесс инновационные технологии является неотъемлемой чертой его педагогического таланта и практической педагогической деятельности. Лекции Виктора Александровича всегда пользуются неизменным успехом.

В.А. Тутельян сочетает исследовательскую работу с активной научно-организационной и об-

щественной деятельностью. Являясь членом Президиума РАН, заместителем академика-секретаря отделения медицинских наук РАН, членом Президиума ВАС РФ, Виктор Александрович планирует и координирует работу по определению приоритетных направлений медицинской науки, а также редакционно-издательского отдела, работу по подготовке научных кадров. Научный авторитет В.А. Тутельяна признан в нашей стране и за рубежом. Он является экспертом ВОЗ по безопасности пищи, членом Объединенного Комитета ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам и загрязнителям, членом Совета директоров Международного института наук о жизни (ILSI) и др. Будучи главным редактором научно-практических журналов «Вопросы питания», «Вопросы детской диетологии», «Отраслевое питание», членом редколлегий многих научных журналов, Виктор Александрович много внимания уделяет объединению усилий исследователей и практических врачей в изучении нарушений питания и освещении актуальных вопросов их профилактики.

В.А. Тутельян является обладателем важных государственных наград: орденов Почета, Александра Невского, медалей «За доблестный труд», «Ветеран труда», «В память 850-летия Москвы», «За заслуги перед отечественным здравоохранением», золотой медали «За вклад в развитие агропромышленного комплекса России»; он награжден почетными грамотами Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации, Президиума РАМН, РАН, Федерального агентства научных организаций, Министерства здравоохранения Российской Федерации, благодарностью Правительства РФ. Виктор Александрович – лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, премий имени Ф.Ф. Эрисмана, имени А.А. Покровского, имени Т.И. Ерошевского; ему присвоено звание «Почетный работник науки и высоких технологий Российской Федерации», заслуженный деятель науки РФ, почетный работник науки и техники РФ, отличник здравоохранения.

Его исключительное трудолюбие, широкий диапазон интересов, эрудиция, высокая ответственность, компетентность и профессионализм, государственный подход к решению стоящих задач, активная жизненная позиция, коммуникабельность и творческое отношение к делу, мудрость и личное обаяние, неиссякаемая энергия вызывают глубокое уважение коллег.

**Редакционная коллегия и редакция журнала «Микроэлементы в медицине»,
многочисленные коллеги и друзья от всего сердца поздравляют
Виктора Александровича Тутельяна с 80-летием
и желают ему крепкого здоровья, творческого долголетия
и успехов на благо отечественной и мировой науки !**

ИНФОРМАЦИЯ

**Международный научно-практический круглый стол
«МАКРО– И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА
И ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ АРКТИЧЕСКОЙ И ПРИАРКТИЧЕСКОЙ ЗОН РФ»**

РЕЗОЛЮЦИЯ

17–18 февраля 2022 г. на базе Ханты-Мансийской государственной медицинской академии при поддержке Института микроэлементов ЮНЕСКО проведен Международный научно-практический круглый стол «Макро- и микроэлементы в организме человека и окружающей среды Арктической и Приарктической зон РФ». В его работе приняли участие 28 ученых, в том числе представители Казахстана, Германии и Индии, включая президента Института микроэлементов ЮНЕСКО доктора Мюриель Бост (г. Лион, Франция).

Пленарное заседание круглого стола открыл директор института биоэлементологии, профессор, д.м.н., вице-президент Института Микроэлементов ЮНЕСКО Анатолий Викторович Скальный. В своем выступлении он акцентировал внимание на важности проведения международных конференций по проблемам биоэлементологии. Данная область науки требует динамичной человеческой деятельности, которая невозможна без постоянного обмена мнениями и мультидисциплинарной координации научных исследований. Сегодня биоэлементология – быстро развивающееся научно-практическое направление, успешно сочетаемое со многими другими областями знаний.

На заседании выступили известные зарубежные и отечественные ученые, которыми были представлены современные сведения о биологической роли и клиническом значении макро- и микроэлементов:

- д.м.н., профессор *Мейрамов Г.Г.* – Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан;
- профессор *Пракаш Т.* – Технологический институт Тапара, Патнала, Индия;
- профессор *Шитиков С.В.* – Институт Биоинформатики и Синтетической Биологии Вюрцбургского университета, Германия;
- д.м.н., профессор *Скальный А.В.* – вице-президент Института Микроэлементов ЮНЕСКО, Российский университет дружбы народов;
- д.м.н., профессор *Турчанинов Д.В.* – Омский государственный медицинский университет;
- к.б.н., доцент *Луговая Е.А.* – НИЦ «Арктика» Дальневосточного отделения РАН;
- д.м.н., профессор *Корчина Т.Я.* – Ханты-Мансийская государственная медицинская академия;
- д.т.н., доцент *Нехорошева А.В.* – Ханты-Мансийская государственная медицинская академия;
- д.т.н., доцент *Нехорошев С.В.* – Ханты-Мансийская государственная медицинская академия.

В течение двух дней на заседаниях было заслушано 22 доклада по различным аспектам биоэлементологии, включая элементный статус различных групп коренного и некоренного населения Ханты-Мансийского и Ямало-Ненецкого автономных округов, а также изучение объектов окружающей среды северного региона.

Успешно прошли лекции д.м.н., профессора А.В. Скального и д.м.н., профессора Д.В. Турчанинова, посвященные проблемам ликвидации биоэлементов и здорового питания.

В выступлениях ученых удалось оценить современный уровень биоэлементологии как синтезирующего направления в естествознании и наметить наиболее перспективные направления в этой области, что позволит скоординировать деятельность научного общества по решению фундаментальных и прикладных задач в рамках данного научного направления.

В соответствии с пожеланиями участников круглого стола было принято решение обратиться с предложениями к Правительству Ханты-Мансийского автономного округа – Югры:

1. Организовать на базе БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», имеющей многолетний опыт, Координационный научно-методический центр.

2. Определить роль указанного центра как координатора межведомственного взаимодействия образовательных и медицинских учреждений округа по вопросу «Окружающая среда и общественное здоровье: экологические аспекты профилактики».

3. Поручить созданному Координационному научно-методическому центру разработать Региональную программу «Элементный статус и качество жизни» с учетом основных аспектов деятельности: разработки в области ранней диагностики, профилактики, реабилитации и лечения наиболее распространенных социально значимых неинфекционных заболеваний, особенно для категории граждан «серебряного возраста» проживающих в регионе; создания и внедрения новых видов пищевых продуктов, обогащенных эссенциальными макро- и микронутриентами, предназначенных для различных возрастных и профессиональных групп населения; разработки и активного продвижения образовательных программ в сфере здорового питания для специалистов и широких слоев населения.

**КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ И СЕМИНАРЫ
ПО ПРОБЛЕМАМ ЭЛЕМЕНТОЛОГИИ В 2022 Г.****Июнь 2022
ICTEM 2022****International Conference of Trace Elements and Minerals 2022 (ICTEM)***Uniklinik RWTH Aachen, Germany, June 5–10, 2022**Language of the conference: English**Important deadlines:*End of early registration: March 15th, 2022Late paper (camera ready) submission: March 15th, 2022Online-Registration will be open until May 15th, 2022After May 15th 2022 registration is only possible on site*General information:* <https://www.ukaachen.de/kliniken-institute/ictem/>e-mail: info@aachen-convention.de**Июль 2022****XIX симпозиум с международным участием «Эколого-физиологические проблемы адаптации»***г. Казань, Россия, July 1–3, 2022**Основные темы:*

- Общие вопросы адаптации
- Эколого-физиологические проблемы адаптации к различным природно-климатическим, социальным и производственным условиям
- Адаптация организма человека в условиях изменения газовой среды (гипоксия, гиперкапния)
- Физиологические эффекты и методика применения дыхательного тренажера «Самоздрав»
- Адаптация к физическим нагрузкам, физкультурным и спортивным тренировкам
- Вопросы реабилитации и профилактики в физической культуре и спорте
- Влияние пирамиды и других неспецифических методик и средств восстановления на организм человека
- Здоровье участников образовательного процесса
- Биологические ритмы и адаптация
- Микроэлементы и адаптационный процесс
- От адаптации – к дезадаптации: грани нормы и патологии. Круглый стол
- Приборы и методы исследования адаптационного процесса
- Гомеостаз и адаптация.

Основная информация на сайте: <https://rudnphysiologymeeting.ru>*Контакты:* 8(495)434-55-11, 8(495)434-52-66e-mail: rudnsimp@yandex.ru**ISM 2022****8th International Symposium on Metallomics (ISM)***Kanazawa, Japan, July 11–14, 2022**Language of the conference: English**Important deadlines:*

Early Registration: May 18, 2022

Standard Registration/On-site Registration: May 19 - July 14, 2022.

Submission of abstracts: March 23, 2022

General information: <http://www.ism-8.jp/info.htm>*Contacts:* ism-8@chiba-u.jp; tel/fax: +81-43-226-2945**Сентябрь 2022****FESTEM 2022****8th International Symposium Federation of European Societies on Trace Elements and Minerals****«Recent Advances in Trace Elements. From the Bench to the Bedside»***Madrid, Spain, September 28th – October 1st, 2022**Main topics:*

Trace elements, minerals and:

1. Analytical methodology

2. Childhood, pregnancy and ageing

3. Human health and disease

- Anaemia

- Cancer and genetic diseases

- Cardiovascular risk

- Endocrine and metabolic diseases

- Inflammation and sepsis

- Neurodegenerative diseases

- Microbiota

- COVID-19

- Big data and clinical decision

support

4. Nutrition and supplementation.

5. Animal health, nutrition and productivity

6. Environment and toxicology

*Language of the conference: English**Important deadlines:*Early Registration: June 30th, 2022Late registration: September 15th, 2022Submission of abstracts: May 2nd, 2022*General information:* <https://www.festem2022.com/>

СОДЕРЖАНИЕ

КАФЕДРЕ МЕДИЦИНСКОЙ ЭЛЕМЕНТОЛОГИИ РОССИЙСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ДРУЖБЫ НАРОДОВ – 5 ЛЕТ	3
--	---

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ – TOPICAL PAPERS

С.П. Сапожников, В.С. Гордова, В.Е. Сергеева, В.А. Козлов СОЕДИНЕНИЯ КРЕМНИЯ И АТЕРОГЕНЕЗ (ОБЗОР)	4
S.P. Sapozhnikov, V.S. Gordova, V.E. Sergeeva, V.A. Kozlov SILICON CHEMICALS AND ATHEROGENESIS (A REVIEW)	11
С.А. Лебедева, П.А. Галенко-Ярошевский (мл.), В.О. Рычка, Ю.В. Жаров, Д.С. Заворина, С.В. Козин МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ЦИНКА КАК ЭССЕНЦИАЛЬНОГО МИКРОЭЛЕМЕНТА.	14
S.A. Lebedeva, P.A. Galenko-Yaroshevsky (Jr.), V.O. Rychka, Yu.V. Zharov, D.S. Zavorina, S.V. Kozin MOLECULAR ASPECTS OF THE WOUND HEALING EFFECT OF ZINC AS AN ESSENTIAL TRACE ELEMENT	23
Ranjit Rajesh, A.V. Galchenko ENVIRONMENTAL IMPACTS OF HUMANITY'S CARELESSNESS PART I: EXTINCTION, CLIMATE CHANGE AND POLLUTION.....	24
Ранджит Раджеш, А.В. Гальченко ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ БЕЗОТВЕТСТВЕННОСТИ ЧАСТЬ I: ВЫМИРАНИЕ, ИЗМЕНЕНИЕ КЛИМАТА И ЗАГРЯЗНЕНИЕ	34

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ – ORIGINAL PAPERS

Т.Я. Корчина, Е.М. Терникова, В.И. Корчин ОЦЕНКА ОБЕСПЕЧЕННОСТИ БИОЭЛЕМЕНТАМИ, ВХОДЯЩИМИ В СОСТАВ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ЗВЕНА АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЗАЩИТЫ, У ПОЖИЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ ХАНТЫ-МАНСИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА	35
T.Ya. Korchina, E.M. Ternikova, V.I. Korchin ASSESSMENT OF BIOELEMENTS SUPPLY INCLUDED IN THE ENZYMATICE LINK OF THE ANTIOXIDANT PROTECTION SYSTEM IN THE ELDERLY RESIDENTS OF THE KHANTY-MANSIYA AUTONOMOUS AREA.....	39
В.В. Юрасов, Г.Д. Морозова, А.Р. Садыков, Е.Д. Намиот, Алмасри Раша, Ю.Н. Лобанова ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ КОНЦЕНТРАЦИЙ ОЛОВА И СУРЬМЫ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ	41
V.V. Yurasov, G.D. Morozova, A.R. Sadykov, E.D. Namiot, Almasry Rasha, Yu.N. Lobanova STUDY OF THE RELATIONSHIP OF TIN AND ANTIMONY CONCENTRATIONS WITH THE CRP IN BLOOD SERUM	46
С.В. Нехорошев, А.В. Нехорошева, М.Ф. Кот, А.Б. Сабутова ОЦЕНКА ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ЯГЕЛЯ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ИСТОЧНИКА МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ПИТАНИЯ	47
S.V. Nekhoroshev, A.V. Nekhorosheva, M.F. Kot, A.B. Sabutova EVALUATION OF THE ELEMENTAL COMPOSITION OF A LICHEN AS A POTENTIAL SOURCE OF MICRONUTRIENTS	52
О.А. Колосова, О.В. Тринеева СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АККУМУЛЯЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ИЗ ПОЧВЫ СЫРЬЕМ ВАЛЕРИАН СОМНИТЕЛЬНОЙ И ВОЛЖСКОЙ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ	54
O.A. Kolosova, O.V. Trineeva COMPARATIVE ESTIMATION OF THE ACCUMULATION OF DIFFERENT ELEMENTS FROM THE SOIL BY RAW MATERIALS OF VALERIAN SOMNITELNAYA AND VOLZHSKAYA GROWING ON THE TERRITORY OF THE VORONEZH REGION	65

ЮБИЛЕИ – IUBILEE

К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ВИКТОРА АЛЕКСАНДРОВИЧА ТУТЕЛЬЯНА	67
--	----

ИНФОРМАЦИЯ – INFORMATION

Международный научно-практический круглый стол «МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА И ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ АРКТИЧЕСКОЙ И ПРИАРКТИЧЕСКОЙ ЗОН РФ».....	69
КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ И СЕМИНАРЫ ПО ПРОБЛЕМАМ ЭЛЕМЕНТОЛОГИИ В 2022 г.	70