

ISSN 1607-9957

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В МЕДИЦИНЕ

TRACE ELEMENTS IN MEDICINE

Том 19. Вып. 2

Vol. 19. No. 2

Москва ❖ 2018 ❖ Moscow

Главный редактор

А.В. Скальный, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора:

М. Бост, д-р (Лион, Франция) – зам. гл. редактора

А.Р. Грабеклис, к.б.н. (Москва, Россия) – зам. гл. редактора

Редакционный совет:

К. Бийар (Лион, Франция) – ответственный секретарь

Л.Н. Чернова (Москва, Россия) – ответственный секретарь

А.А. Спасов, д.м.н., проф., академик РАН (Волгоград, Россия); **Е.И. Волошин**, д.с.-х.н., проф. (Красноярск, Россия); **Н.А. Голубкина**, д.с.-х.н., проф. (Москва, Россия); **И. Матийон**, д-р, проф. (Лион, Франция); **С.А. Мирошников**, д.б.н., проф. член-корр. РАН (Оренбург, Россия); **Б. Момчилович**, д-р, проф. (Загреб, Хорватия); **А. Прасад**, д-р, проф. (Детройт, США)

Редакционная коллегия:

М. Абдулла, д-р, проф. (Мальмё, Швеция)

И.Ф. Вольфсон, к.г.-м.н (Москва, Россия)

А.Л. Горбачев, д.б.н. (Магадан, Россия)

Н.А. Гресь, к.м.н., доц. (Минск, Беларусь)

С. Го, д-р, проф. (Сиань, КНР)

Т.М. Гусейнов, д.б.н., проф. (Баку, Азербайджан)

Д.Г. Дерябин, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

М.Ю. Карганов, д.б.н., проф. (Москва, Россия)

Л.Л. Клименко, д.б.н. (Москва, Россия)

В.М. Коденцова, д.б.н., проф. (Москва, Россия)

В.И. Максин, д.х.н., проф. (Киев, Украина)

Б. Михальке, д-р, проф. (Мюнхен, Германия)

С.В. Нотова, д.м.н., проф. (Оренбург, Россия)

В.И. Петухов, д.м.н., проф. (Рига, Латвия)

А. Седки, д-р, проф. (Марракеш, Марокко)

А.И. Синицкий, д.м.н. (Челябинск, Россия)

М.Г. Скальная, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

А.Х. Тамбиев, д.б.н., проф. (Москва, Россия)

К.О. Шарипов, д.б.н., проф. (Алматы, Казахстан)

Л.М. Шафран, д.м.н., проф. (Одесса, Украина)

Editor-in-Chief

A.V. Skalny, M.D., Prof. (Moscow, Russia)

Deputy Editors-in-chief

M. Bost, Ph.D. (Lyon, France) – Deputy Editors-in-chief

A.R. Grabeklis, Ph.D. (Moscow, Russia) – Deputy Editors-in-chief

Editorial Board

C. Billard, (Lyon, France) – Executive Secretary

L.N. Chernova (Moscow, Russia) – Executive Secretary

A.A. Spasov, D.Sc., Prof., Academic RAS (Volgograd, Russia); **E.I. Voloshin**, D.Sc., Prof. (Krasnoyarsk, Russia); **N.A. Golubkina**, D.Sc., Prof. (Moscow, Russia); **Yv. Matillon**, M.D., Prof. (Lyon, France); **S.A. Miroshnikov**, D.Sc., Prof., Corr. Member RAS (Orenburg, Russia); **B. Momčilović**, M.D., Prof. (Zagreb, Croatia); **A. Prasad**, M.D., Prof. (Detroit, USA)

Editorial Team:

M. Abdulla, Prof. (Malmö, Sweden)

I.F. Volfson, Ph.D. (Moscow, Russia)

A.L. Gorbachev, D.Sc. (Magadan, Russia)

N.A. Gres, Ph.D., A.P. (Minsk, Belarus)

X. Guo, Ph.D., Prof. (Xi'an, China)

T.M. Huseynov, Prof. (Baku, Azerbaijan)

D.G. Deryabin, M.D., Prof. (Moscow, Russia)

M.Yu. Karganov, D.Sc., Prof. (Moscow, Russia)

L.L. Klimentko, D.Sc., (Moscow, Russia)

V.M. Kodentsova, D.Sc., Prof. (Moscow, Russia)

V.I. Maksin, D.Sc., Prof. (Kiev, Ukraine)

B. Michalke, Dr., Prof. (Munich, Germany)

S.V. Notova, M.D., Prof. (Orenburg, Russia)

V.I. Petukhov, M.D., Prof. (Riga, Latvia)

A. Sedki, Ph.D., Prof. (Marrakech, Morocco)

A.I. Sinitskiy, M.D. (Chelyabinsk, Russia)

M.G. Skalnaya, M.D., Prof. (Moscow, Russia)

A.Kh. Tambiev, D.Sc., Prof. (Moscow, Russia)

K.O. Sharipov, D.Sc., Prof. (Almaty, Kazakhstan)

L.M. Shafran, M.D., Prof. (Odessa, Ukraine)

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В МЕДИЦИНЕ

TRACE ELEMENTS IN MEDICINE

Том 19

Июнь

June

Vol.19

Вып. 2

2018

2018

No. 2

Москва • 2018 • Moscow

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

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

Номер выпущен в июне 2018
Published in June 2018

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 25.06.2018. Формат 60×90/8
Гарнитура Таймс. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 7,5. Тираж 100 экз.

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

ЙОД: БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКИ

*М.Г. Скальная**

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия;
АНО «Центр биотической медицины», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Рассмотрены накопленные к настоящему времени сведения об участии йода в физиологических процессах, его метаболизме, путях и объемах поступления в организм, связи с различными заболеваниями, применении в медицине. Йод относится к эссенциальным элементам и влияет на обмен белков, жиров, углеводов, а также контролирует баланс процессов синтеза и катаболизма в организме. Оптимальной суточной потребностью взрослого человека в йоде считается 150 мкг/день, женщин во время беременности и лактации – 250 мкг/день, детей – 50–100 мкг/день. Важность йода для роста и развития организма предопределяет наличие жёстких механизмов регуляции его поступления, распределения и гомеостаза. Транспорт йода в организме обеспечивают белки NIS, CFTR, пендрин и хлоридные каналы. Большая часть поступившего йода используется для производства тиреоидных гормонов. Этот процесс обеспечивается ферментными системами ТПО, Diox2 и DENAL1 и регулируется при помощи ТТГ и внутриклеточного кальция. Дефицит йода и связанный с ним гипотиреоз в настоящее время регистрируется во всех возрастных группах. Причиной его развития в основном является неадекватное поступление йода с пищей. Существуют также генетические заболевания, вызывающие нарушение обмена йода. В эпидемиологических исследованиях показателем адекватной обеспеченности организма йодом у человека считается медиана йодурии 100–300 мкг/л. Показано также, что для оценки индивидуальной обеспеченности йодом можно использовать определение его в волосах. Определение обеспеченности человека йодом с помощью анализа мочи, а также анализа волос является важным тестом для раннего выявления риска или наличия йододефицитных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эссенциальные микроэлементы, йод, биологическая роль, обмен веществ.

ВВЕДЕНИЕ

Йод относится к эссенциальным элементам и влияет на обмен белков, жиров, углеводов, а также контролирует баланс процессов синтеза и катаболизма в организме. Дефицит йода и обусловленные им заболевания щитовидной железы известны с древних времен. Самым узнаваемым заболеванием является зоб, характеризующийся визуальным увеличением объема щитовидной железы. В настоящее время гипотиреоз и зоб регистрируется во всех возрастных группах, а причиной их развития является неадекватное поступление йода с пищей (основными источниками йода для организма человека являются такие морепродукты, как треска, красные и бурые водоросли, пикша, палтус, сельдь, сардины, креветки, а также применяемые в пищевой промышленности йодофоры и йодированная соль).

Даже умеренный дефицит приводит к нарушениям репродуктивной системы у женщин, таким как повышение частоты выкидышей и мертворождений (Portulano et al., 2014). Дефицит йода также является критическим для развития плода и новорожденного. Наиболее драматичное проявление йодной недостаточности заключается в развитии неврологического кретинизма, проявляющееся когнитивными расстройствами (Syed, 2015). Важную роль в развитии мозга играет тироксин (Т4), гормон щитовидной железы с четырьмя молекулами йода в своей структуре. К наиболее важным функциям тироксина относится участие в миелинизации нервных волокон, соматогенезе, дифференцировке нейронов. В первом триместре беременности тироксин участвует в развитии коры головного мозга, внутреннего уха, базальных ганглиев, тогда как в треть-

* Адрес для переписки:

Скальная Маргарита Геннадьевна
E-mail: skalnaya@yandex.ru

ем триместре его основная роль заключается в росте и дифференцировке всего мозга (Führer et al., 2014; Ghirri et al., 2014).

Оптимальной суточной потребностью взрослого человека в йоде считается его уровень в 150 мкг/день (для детей 50–100 мкг/сут.), что обеспечивает необходимый синтез тиреоидных гормонов (Roti, Uberti, 2001). Во время беременности и лактации потребление йода должно составлять 250 мкг/день (WHO, 2013). С возрастом снижается выработка гормонов щитовидной железой, повторный захват йода, тогда как уровень тиреотропного гормона (ТТГ) имеет тенденцию к возрастанию, увеличивается количество реверсивного Т3 (RT3) (del Ghianda et al., 2014).

Выведение йода происходит с мочой. В эпидемиологических исследованиях показателем адек-

ватной обеспеченности организма йодом у человека считается медиана йодурии 100–300 мкг/л (WHO, 2013). Было показано (Momčilović et al., 2014), что для оценки индивидуальной обеспеченности йодом можно использовать определение его в волосах.

ТРАНСПОРТ ЙОДА

Важность йода для роста и развития организма предопределяет наличие жёстких механизмов регуляции его поступления, распределения и гомеостаза.

Всасывание йода происходит в тонком кишечнике. Транспортёр (Na^+/I^- симпортер, NIS) располагается на апикальной мембране эпителиальной клеток (табл. 1) и регулирует поступление йода.

Таблица 1. Транспортёры йода в клетках

Транспортёр	Локализация	Функции
Na^+/I^- симпортер	Базолатеральная мембрана тироцита	Вход йода в клетку
Пендрин	Апикальная мембрана тироцита	Выход йода из клетки в просвет фолликула, регуляция внутриклеточного пула йода
$\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменник	Апикальная мембрана тироцита	Выход йода из клетки
Регулятор цистфиброзного трансмембранного проводника (CFTR)	Апикальная мембрана тироцита	Выход йода из клетки
Антипортер H^+/Cl^-	Апикальная мембрана тироцита	Выход йода из клетки

Так, в условиях избыточного его поступления с пищей экспрессия NIS снижается. В свою очередь, концентрация внутриклеточного йода также является регулятором активности NIS, что подтверждается тестом с перхлоратом, который относится к избирательным ингибиторам NIS (Nicola et al., 2012). На процесс абсорбции йода влияет также уровень грелина. Грелин относится к многофункциональным пептидам, регулирующим энергетический баланс организма (Gurgul et al., 2012). В экспериментальных работах продемонстрировано значительное повышение его уровня при развитии гипотиреоза и, напротив, снижение его концентрации при гипертиреозе. Выявлена корреляционная связь между уровнем ТТГ и грелином может отражать развитие приспособительных механизмов в условиях метаболических нарушений (Ruchala et al., 2014).

NIS является ключевым для транспорта йода из кровяного русла в тироциты и располагается на базолатеральной мембране клетки. Ген SLC5A, кодирующий NIS, расположен на 19p12-

13,2 хромосоме. Все транспортёры семейства SLC5A зависят от электрохимического градиента натрия и осуществляют транспорт анионов через мембрану клеток (Reizer et al., 1994; Smanik et al., 1997). Благодаря данному транспортёру в клетку проникает два катиона натрия на каждый анион йода (Nicola et al., 2012). Транспорт йода внутрь клетки происходит методом активного транспорта и зависит от энергии. В этом процессе принимает участие Na^+/K^+ -АТФаза, что позволяет аккумулировать йод внутри клетки в десятки раз больших количествах, чем его содержание в крови и выше электрохимического равновесия (Fong, 2011). Тиреотропный гормон стимулирует аккумуляцию йода в щитовидной железе путем повышения активности NIS. У экспериментальных животных с удаленным гипофизом наблюдалось падение уровня ТТГ, что сопровождалось снижением активности NIS (Levy et al., 1997). Однако последние исследования показали, что ТТГ влияет не на биосинтез NIS, а на его активность путем активации посттранскрипционных

механизмов (Riedel et al., 2001). Высокая активность NIS наблюдается в слюнных железах, желудке, сосудистом сплетении, молочных железах. Экспрессия NIS в этих тканях не зависит от уровня ТТГ (Cavalieri, 1997).

Высокий уровень потребления йода с пищей также влияет на обмен элемента и способен блокировать синтез тиреоидных гормонов и органификацию йода. Данный эффект получил название эффект Вольфа–Чайкова. Однако ингибирующий эффект высоких доз йода на синтез гормонов продолжается два дня, после чего уровень гормонов восстанавливается, что свидетельствует об адаптации организма. В результате происходит снижение транспорта йода и активности NIS (Wolff, Chaikoff, 1948; Eng et al., 1999; Eng et al., 2001).

Дальнейший выход йода из тироцита в просвет фолликула происходит с использованием белка пендрин. Данный белок относится к транспортерам анионов (Cl^- и I^-) и располагается на апикальной мембране тироцита. Роль пендрина особенно возрастает в условиях дефицита йода. Так, повышение активности пендрина сопровождается снижением уровня внутриклеточного йода (Pesce et al., 2012). Таким образом, пендрин регулирует не только выход йода из клетки в просвет фолликула, но и гомеостаз йода внутри клетки. Интересно, что ТТГ и сам йод не оказывает влияния на активность пендрина, тогда как тиреоглобулин (Тг) повышает его экспрессию (Royaux et al., 2000; Bizhanova et al., 2009). Экспрессия пендрина также отмечается в почках и во внутреннем ухе. В почках пендрин функционирует как $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменник, что приводит к ретенции хлора и бикарбоната. Во внутреннем ухе он поддерживает транспорт анионов и эндокохлеарный (улитковый) потенциал (Bizhanova et al., 2009; Bizhanova, Kopp, 2010).

Хлоридные каналы (Cl^-) также проницаемы для йода и могут быть рассмотрены как транспортеры I^- через апикальную мембрану тироцитов ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -транспортер). Таким образом, пендрин является не единственным транспортером йода (Pesce et al., 2012). К другим возможным кандидатам в транспортеры йода относят и регулятор цистфиброзного трансмембранного проводника (CFTR), экспрессия которого выявлена в щитовидной железе. Так, сообщается, что данный транспортер принимает участие в развитии субклинического гипотиреоза (Fong, 2011). В экспериментальных работах была показана роль

антипортера H^+/Cl^- (проход внутрь клетки двух ионов хлора на один водорода в противоположном направлении), названного CLC-5. В количественном выражении транспорт I^- составляет 70% от общего объема, транспортируемого Cl^- (Fong, 2011). Так, у экспериментальных животных при отсутствии гена (CLC-5 KO мыши), кодирующего данный белок, развивался эутиреоидный зоб, а экспрессия пендрина снижалась до 60% (Portulano et al., 2013). Между активностью пендрина и CLC-5 выявлена тесная взаимосвязь. Предполагается, что снижение или потеря выработки пендрина может быть скомпенсирована гиперпродукцией CLC-5 (Senou et al., 2010).

Известно, что перхлорат подавляет поступление йода в щитовидную железу и снижает выработку гормонов (Leung et al., 2010). Перхлорат может быть использован в терапии гипертиреоза. В клинической практике для оценки процесса органификации йода используют тест с перхлоратом (Fong, 2011). У эутиреоидных (нормальная функция щитовидной железы) пациентов перхлорат блокирует аккумуляцию йода, но не влияет на аккумуляцию радиоактивного йода ($^{123}\text{I}^-$), за счет его быстрой органификации. Напротив, при нарушении процессов органификации (полной или частичной) под влиянием перхлората повышается высвобождение $^{123}\text{I}^-$, что расценивается как положительный тест (Baschieri et al., 1963; Fong, 2011).

В щитовидной железе содержится основное количество йода в организме человека. Большая часть поступившего йода требуется для производства тиреоидных гормонов. Так, массовая доля йода в молекуле Т4 составляет 65% (Rousset et al., 2015). Для эффективной продукции гормонов необходимо: достаточное поступление самого йода, эффективная транспортная машина и надлежащий контроль.

В просвете фолликула ионизированная форма йода (I^-) окисляется и превращается в молекулярную (I_2), а затем связывается с тирозиновыми остатками Тг. В данной коллоидной форме йод аккумулируется в просвете фолликулов. На эндоплазматическом ретикулуме тироцитов происходит выработка двух ключевых ферментов, таких как тиреопероксидаза и тиреоглобулин (Rousset et al., 2015). По потребности при участии тиреопероксидазы (ТПО) происходит образование на апикальной мембране моно- и дийодтиронина (MIT и DIT). В дальнейшем из них образуются Т3 и Т4 (тироксин и трийодти-

ронин), в процессе образования которых также принимает участие ТПО (Fong, 2011). Под влиянием двойной оксидазы 2 (Duox2), относящейся к семейству NADPH, происходит органификация йода. Для этого процесса требуется также наличие H_2O_2 . Интересен тот факт, что в отличие от других белков, участвующих в синтезе Tg, активность Duox2 не изменяется под влиянием ТТГ. Регулятором активности данного белка является уровень внутриклеточного Ca^{2+} , при увеличении концентрации которого растёт и активность Duox2 (Portulano et al., 2014). В производстве Tg также принимают участие эндопептидазы катепсины В, L, D и экзопептидазы. После высвобождения в просвет фолликула гормонов щитовидной железы Tg поступает обратно для повторного использования в клетку при участии йодтирозиндегидрогеназы (DEHAL1). Выработка Tg и лизосомальная активность тироцита находится под контролем ТТГ (Mansourian, 2011; Rousset et al., 2015).

При участии DEHAL1 также происходит извлечение I⁻ из MIT и DIT для последующего повторного использования в цикле органификации йода. Дефицит активности DEHAL1 сопровождается повышением уровня MIT и DIT в крови, а также увеличением выведения органического йода с мочой и ассоциирован с развитием врожденного гипотиреоза, зоба. Особенностью этого состояния является возможность компенсировать данные метаболические нарушения приемом высоких доз йода (Rousset et al., 2015).

Помимо щитовидной железы аккумуляция йода отмечена в слюнных и молочных железах, матке и яичниках, слизистой желудка и тонкого кишечника, сосудистом сплетении, ресничном теле глаза и зависит от экспрессии NIS (Nicola et al., 2012). В этих тканях экспрессия NIS не регулируется ТТГ, равно как и уровнем йода. При некоторых видах рака ЖКТ установлено снижение экспрессии NIS, что рассматривается как диагностический, а также прогностический маркер заболевания. Кроме этого, сообщалось о положительном влиянии терапии радиоактивным йодом (^{131}I) на регресс опухолей молочной железы, яичников, кишечника, печени, поджелудочной и предстательной желез в экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo* (Kogai, Brent, 2012). Под влиянием гормональной активности изменяется также экспрессия NIS. Так, у экспериментальных животных назна-

чение окситоцина и пролактина сопровождалось высокой активностью NIS в молочных железах (Rillema et al., 2000; Burns et al., 2013).

В экспериментах была установлена связь калиевых каналов (KCNQ/KCNE2) и функции щитовидной железы. Так, у животных с генетическим нарушением их метаболизма помимо ожидаемых кардиальных симптомов был выявлен гипотиреоз. Этот процесс сопровождался снижением поглощения йода под влиянием NIS. Тест с перхлорат ионом не подтвердит нарушение процесса органификации у лабораторных животных (Portulano et al., 2014). Таким образом, предполагается, что NIS может принимать участие в регуляции активности каналов KCNQ/KCNE2.

СИНЕРГИЗМ И АНТАГОНИЗМ

Антагонистами йода являются избыточные количества Co, Mn, Pb, Ca, Br, Cl, F. Усиление струмогенного эффекта наблюдается при дефиците у человека Se, Zn, Cu.

Не следует одновременно принимать добавки, содержащие йод и карбонат лития. Литий снижает активность щитовидной железы, а йод усиливает проявления побочных эффектов лития. Во всех перечисленных случаях может развиваться нарушение обмена йода и его утилизации щитовидной железой. Препараты, содержащие Co, Mn, Br, Li и F, могут ухудшать усвоение йода организмом.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА ЙОДА

Щитовидная железа относится к железам внутренней секреции, активность которой проявляется ранее остальных. Так, уже на 10–12-й неделе гестации щитовидная железа плода начинает вырабатывать гормоны. До этого периода развитие плода полностью зависит от уровня материнских тироидных гормонов. Оба гормона (Т3 и Т4) обнаруживаются в коре головного мозга плода, начиная с 12-й недели беременности. Данные гормоны играют важную роль в миграции, дифференцировке нейронов, синаптогенезе, миелинизации. Уровень Т3 у плода сравним с таковым у взрослых, что является результатом высокой активности дейодиназы 2-го типа в мозговой ткани. Выраженный дефицит выработки гормонов приводит к развитию кретинизма (табл. 2).

Таблица 2. Биологические эффекты дефицита йода и тироидных гормонов у матери и плода

Содержание I и T4	Клинические проявления	Методы коррекции
Выраженный дефицит йода и гипотиреоз у матери	Неврологический кретинизм	Обеспечение матери йодом до беременности, назначение тироксина
Снижение уровня T4 у матери (гипотироксинемия)	Снижение IQ у ребенка	Назначение тироксина до и во время беременности
Гипотиреоз у плода (с 20 нед. гестации) на фоне неадекватной обеспеченности йодом матери	Микседематозный кретинизм (ментальные расстройства менее выраженные, чем при неврологической форме)	Назначение тироксина новорожденному
Врожденный гипотиреоз	Нарушение синтеза гормонов у новорожденного, неврологические и умственные расстройства	Назначение тироксина новорожденному

Однако даже умеренный дефицит T4 у матери (гипотироксинемия) во время беременности способен приводит к снижению IQ у ребенка и другим когнитивным расстройствам (Führer et al., 2014; Ghirri et al., 2014). Важность тироидных гормонов для развития ребенка подтверждается тем фактом, что хорионический гонадотропин (выработка растет при беременности) способствует повышению транспорта I, экспрессии NIS. Кроме этого, хорионический гонадотропин способен перекрестно действовать на рецепторы ТТГ, приводя к усилению выработки тироидных гормонов у матери (Führer et al., 2014; Syed, 2015).

Встречаемость врожденного гипотиреоза составляет 1:2000–1:4000 новорожденных. К клиническим проявлениям относят снижение физической активности, сонливость, трудности при кормлении, запоры, затажная желтуха. При осмотре выявляется микседематозное лицо, макроглоссия, пупочная грыжа, гипотония (Rastogi, LaFranchi, 2010). В исследованиях показано, что между уровнем гормонов матери и плода существует прямая корреляционная связь. Поэтому, даже субклинический гипотиреоз у матери нуждается в немедленной коррекции, так как является угрозой развития гипотиреоза у плода. Гипотиреоз плода является причиной развития микседематозной формы кретинизма и развивается, начиная с последнего триместра беременности (Syed, 2015).

Риск развития заболеваний щитовидной железы зависит от поступления йода и подчиняется U-образной кривой, где как недостаток, так и избыток оказывают отрицательный эффект (Prete et al., 2015). Дефицит йода ассоциирован с развитием зоба, гипотиреоидизма, увеличением риска выкидышей, преждевременных родов, врожденных аномалий плода, повышением неонатальной

смертности (Führer et al., 2014; Pearce, 2014). При гипотиреозе наблюдается развитие гипонатриемии, встречаемость которой выше у женщин, пожилых лиц, при приеме тиазидных диуретиков (Li et al., 2016).

Гормон ТТГ состоит из двух субъединиц, где α -субъединица полностью идентична другим гормонам, таким как лютеотропный гормон, фолликулостимулирующий гормон и хорионический гонадотропин, а β -субъединица – уникальна. Работа щитовидной железы находится под влиянием ТТГ, который реализует свое действие через соответствующие рецепторы.

Развитие рака щитовидной железы наблюдается как в регионах с дефицитом йода, так и в регионах с избыточным его поступлением (Prete et al., 2015). Однако увеличение коэффициента дифференцированного папиллярного рака к фолликулярному в регионах с избытком йода было выше по сравнению с регионами с умеренной обеспеченностью и дефицитом (Dijkstra et al., 2007). Папиллярный или фолликулярный рак щитовидной железы составляет приблизительно 5% от всех злокачественных образований у женщин. Число лиц, страдающих раком щитовидной железы, удвоилось по сравнению с 1970 г. (Portulano et al., 2013). Уровень йода и активность NIS в щитовидной железе таких больных одни из самых низких. В результате низкой экспрессии NIS пациенты с раком щитовидной железы могут нуждаться в большей кумулятивной дозе радиоактивного йода для лечения и достижения лучшего прогноза (Kogai, Brent, 2012; Wei et al., 2014).

Развитие доброкачественных и злокачественных образований в щитовидной железе у женщин встречается в несколько раз чаще по сравнению с мужчинами. Установлено, что количество рецепторов к эстрогенам ($ER\alpha$, $ER\beta$) у

недифференцированных стволовых клеток и клеток-предшественников в 8 раз выше, чем у дифференцированных тироцитов (Xu et al., 2013). Однако вызванная ТТГ дифференцировка тироцитов, а также экспрессия NIS могут подавляться эстрадиолом. Этот факт подтверждается преобладанием узловых образований щитовидной железы у женщин по сравнению с мужчинами, а также взаимосвязь их развития с гиперэстрогемией. Кроме этого, показана положительная корреляция между уровнем экспрессии NIS и эстрогеновыми рецепторами у женщин, страдающих раком молочной железы (Chatterjee et al., 2013). В клинических работах отмечалось повышение уровня меди в сыворотке на фоне низких уровней железа, свободных T4 и T3 у женщин с узловым эндемическим зобом (Kazi et al., 2010).

Таким образом, дефицит йода в организме может сопровождаться железodefицитной анемией.

ИЗБЫТОК ЙОДА

Избыточное поступление йода в щитовидную железу приводит к усиленной выработки свободных радикалов, повышению уровня оксидативного стресса, повреждению тироцитов (апоптоз, некроз), повышению продукции цитокинов, инфильтрации иммунными клетками ткани железы, выработка аутоантител к Tg (Burek, Rose, 2008; Prete et al., 2015).

Тиреотоксические состояния встречаются при болезни Грейвса, автономной токсической аденоме. Наиболее часто эти заболевания связаны с мутацией ТТГ рецептора или стимуляцией α -субъединицы G-белка. Несмотря на тот факт, что автономная токсическая аденома проявляется тиреотоксикозом, ее возникновение связано с низким уровнем потребления йода в прошлом (Kopp, 2010). В условиях умеренного и выраженного дефицита йода включаются компенсаторные механизмы, направленные на сохранение функциональной активности щитовидной железы (эутиреоидное состояние). К сожалению, отрицательным моментом такой хронической стимуляции может стать повышение развития тиреотоксического узлового зоба, риск которого возрастает с возрастом (Zimmermann, 2015). Кроме этого, преходящий гестационный тиреотоксикоз развивается под влиянием стимуляции ТТГ рецепторов высоким уровнем хорионического гонадотропина (hCG). К ятрогенным тиреотоксикозам можно отнести неконтролируемое

потребление средних и высоких доз йода, прием антиаритмических препаратов (амиодарон), контрастных веществ, антисептиков, α -интерферона, антиэпилептических препаратов, фенобарбитала, агонистов дофамина, карбоната лития, глюкокортикоидов, метформина, пищевых консервантов (Kopp, 2010; Hamnvik et al., 2011; Faggiano et al., 2011; Pappa, Alevizaki, 2013).

Так, в дневной дозе амиодарона (300 мг) содержится 9 мг йода. Амиодарон-индуцированное нарушение функции щитовидной железы приводит к развитию тиреотоксикоза 1-го и 2-го типов (Bogazzi et al., 2010, 2012). Тиреотоксикоз 1-го типа развивается у пациентов с ранее существовавшим дефицитом йода (гиперплазия или зоб), тогда как тиреотоксикоза 2-го типа свойственен пациентам с нормальной обеспеченностью йодом. У последних прием амиодарона сопровождается деструкцией фолликулов и выходом гормонов в кровяное русло (Roti, Uberti, 2001). Прием высоких доз пропранолола (β -блокатор) сопровождается снижением периферической конверсии свободного T4 в T3 (трийодтиронин). Лечение амфетаминами и рядом антипсихотических препаратов приводит также к развитию гипертироксинемии (Hamnvik et al., 2011).

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ОБМЕНОМ ЙОДА

К аутосомно-рецессивным генетическим заболеваниям, связанным с нарушением органификации йода, относится синдром Пендредда. Мутация в гене SLC26A4 приводит к нарушению выработки пендрина. Экспрессия пендрина наблюдается не только в щитовидной железе, но и в почках и внутреннем ухе. Так, данное заболевание приводит снижению синтеза тироидных гормонов, развитию зоба и гипотиреозу различной степени выраженности, а также нейросенсорной тугоухости, вестибулярным расстройствам (Kopp et al., 2008; Bizhanova, Kopp, 2010; Pesce et al., 2012).

Мутация в гене, кодирующего активность Duox2 и DuoxA2, приводит к нарушению синтеза тироидных гормонов и проявляется развитием врожденного гипотиреоза (Fugazzola et al., 2011; Portulano et al., 2014).

Врожденный дефект транспорта йода (ITD) является причиной мутации в ген, кодирующий активность NIS. Данное аутосомно-рецессивное генетическое заболевание проявляется развитием гипотиреоза, зоба, снижением поглощения ра-

диоактивного йода и низким уровнем соотношения йода в слюне и плазме (Dohán et al., 2003).

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

В эпидемиологических исследованиях нормальный показатель йодурии составляет более 100 мкг/л (ВНО, 2013). Избыточным уровнем является медиана йодурии более 300 мкг/л для общей популяции и 500 мкг/л – для беременных женщин. Американская тиреоидологическая ассоциация предлагает считать избыточным уровнем йодурию на уровне более 500 мкг/л, что соответствует суточному поступлению 1100 мкг (ATA Statement..., 2013). Альтернативным биомаркером обеспеченности йодом рассматривается уровень тиреоглобулина (Тg). Показатель содержания Тg не более 13 мкг/л ассоциируется с адекватной обеспеченностью йодом. Уровень Тg < 13 соответствует медиане йодурии \geq 100 мкг/л (для беременных \geq 150 мкг/л) (Ma, Skeaff, 2014).

Было предложено использовать в качестве маркера обеспеченности йодом определение его содержания в волосах (Momčilović et al., 2014).

Ниже приведены референсные значения содержания йода (мкг/г) в волосах:

Дефицит йода	< 0,2
Пониженная обеспеченность (преддефицит)	0,2–0,5
Оптимальная обеспеченность	0,5–0,8
Повышенная обеспеченность (предизбыток)	0,8–1,2
Избыток йода	> 1,2

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение обеспеченности человека йодом с помощью анализа мочи, а также анализа волос является важным тестом для раннего выявления риска или наличия йододефицитных заболеваний. Своевременная коррекция таких состояний очень важна, помимо прочего, с экономической точки зрения. Показано, что в развитых странах 1 доллар, вложенный в профилактику дефицита йода, дает экономический эффект от 40 до 400 долларов (Darnton-Hill et al., 2005).

В Российской Федерации проблема йододефицита, к сожалению, далека от решения из-за недостаточного внимания к вопросам лабораторной диагностики, отсутствия законодательного регулирования недостаточного потребления йодированной соли в домохозяйствах, недостаточного внимания врачей общей практики, педиат-

ров, акушеров-гинекологов и эндокринологов к этой проблеме.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

ATA Statement on the Potential Risks of Excess Iodine Ingestion and Exposure, Falls Church, Virginia, 2013, <http://www.thyroid.org/american-thyroid-association-ata-issues-statement-on-the-potential-risks-of-excess-iodine-ingestion-and-exposure/>.

Baschieri L., Benedetti G., Deluca F., Negri M. Evaluation and limitations of the perchlorate test in the study of thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1963; 23:786-791.

Bizhanova A., Kopp P. Genetics and phenomics of Pendred syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 322(1-2):83-90.

Bizhanova A., Kopp P. Minireview: The sodium-iodide symporter NIS and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid. *Endocrinology.* 2009; 150(3):1084-1090.

Bogazzi F., Bartalena L., Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(6):2529-2535.

Bogazzi F., Tomisti L., Bartalena L., Aghini-Lombardi F., Martino E. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J Endocrinol Invest.* 2012; 35(3):340-348.

Burek C.L., Rose N.R. Autoimmune thyroiditis and ROS. *Autoimmun Rev.* 2008; 7(7):530-537.

Burns R., O'Herlihy C., Smyth P.P. Regulation of iodide uptake in placental primary cultures. *Eur Thyroid J.* 2013; 2(4):243-251.

Cavalieri R.R. Iodine metabolism and thyroid physiology: current concepts. *Thyroid.* 1997; 7(2):177-181.

Chatterjee S., Malhotra R., Varghese F., Bukhari A.B., Patil A., Budrukkar A., Parmar V., Gupta S., De A. Quantitative immunohistochemical analysis reveals association between sodium iodide symporter and estrogen receptor expression in breast cancer. *PLoS One.* 2013; 8(1):e54055.

Darnton-Hill I., Webb P., Harvey P.W., Hunt J.M., Dalmiya N., Chopra M., Ball M.J., Bloem M.W., de Benoist B. Micronutrient deficiencies and gender: social and economic costs. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81(5):1198S-1205S.

del Ghianda S., Tonacchera M., Vitti P. Thyroid and menopause. *Climacteric.* 2014; 17(3):225-234.

Dijkstra B., Prichard R.S., Lee A., Kelly L.M., Smyth P.P., Crotty T., McDermott E.W., Hill A.D., O'Higgins N. Changing patterns of thyroid carcinoma. *Ir J Med Sci.* 2007; 176(2):87-90.

Dohán O., De la Vieja A., Paroder V., Riedel C., Artani M., Reed M., Ginter C.S., Carrasco N. The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev.* 2003; 24(1):48-77.

Eng P.H., Cardona G.R., Fang S.L., Previti M., Alex S., Carrasco N., Chin W.W., Braverman L.E. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology.* 1999; 140(8):3404-3410.

Eng P.H., Cardona G.R., Previti M.C., Chin W.W., Braverman L.E. Regulation of the sodium iodide symporter by iodide in FRTL-5 cells. *Eur J Endocrinol.* 2001; 144(2):139-144.

- Faggiano A., Del Prete M., Marciello F., Marotta V., Ramundo V., Colao A. Thyroid diseases in elderly. *Minerva Endocrinol.* 2011; 36(3):211-231.
- Fong P. Thyroid iodide efflux: a team effort? *J Physiol.* 2011; 589(Pt 24):5929-5939.
- Fugazzola L., Muzza M., Weber G., Beck-Peccoz P., Persani L. DUOX2 defects: Genotype-phenotype correlations. *Ann Endocrinol (Paris).* 2011; 72(2):82-86.
- Führer D., Mann K., Feldkamp J., Krude H., Spitzweg C., Kratzsch J., Schott M. [Thyroid dysfunction in pregnancy]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014; 139(42):2148-2152 [in German].
- Ghirri P., Lunardi S., Boldrini A. Iodine supplementation in the newborn. *Nutrients.* 2014; 6(1):382-390.
- Gurgul E., Ruchala M., Kosowicz J., Zamysłowska H., Wrotkowska E., Moczko J., Sowiński J. Ghrelin and obestatin in thyroid dysfunction. *Endokrynol Pol.* 2012; 63(6):456-462.
- Hamnvik O.P., Larsen P.R., Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(21):1572-1587.
- Kazi T.G., Kandhro G.A., Afridi H.I., Kazi N., Baig J.A., Arain M.B., Shah A.Q., Syed N., Kumar S., Kolachi N.F., Khan S. Interaction of copper with iron, iodine, and thyroid hormone status in goitrous patients. *Biol Trace Elem Res.* 2010; 134(3):265-279.
- Kogai T., Brent G.A. The sodium iodide symporter (NIS): regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics. *Pharmacol Ther.* 2012; 135(3):355-370.
- Kopp P. Thyrotoxicosis of other Etiologies. 2010. In: De Groot L.J. et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285562/>.
- Kopp P., Pesce L., Solis-S J.C. Pendred syndrome and iodide transport in the thyroid. *Trends Endocrinol Metab.* 2008; 19(7):260-268.
- Leung A.M., Pearce E.N., Braverman L.E. Perchlorate, iodine and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24(1):133-141.
- Levy O., Dai G., Riedel C., Ginter C.S., Paul E.M., Lebowitz A.N., Carrasco N. Characterization of the thyroid Na⁺/I⁻ symporter with an anti-COOH terminus antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; 94(11):5568-5573.
- Li J.H., He Z.H., Bansal V., Hennessey J.V. Low iodine diet in differentiated thyroid cancer: a review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 84(1):3-12.
- Ma Z.F., Skeaff S.A. Thyroglobulin as a biomarker of iodine deficiency: a review. *Thyroid.* 2014; 24(8):1195-1209.
- Mansourian A.R. Metabolic pathways of tetraiodothyronine and triiodothyronine production by thyroid gland: a review of articles. *Pak J Biol Sci.* 2011; 14(1):1-12.
- Momčilović B., Prejac J., Višnjević V., Skalnaya M.G., Mimica N., Drmić S., Skalny A.V. Hair iodine for human iodine status assessment. *Thyroid.* 2014; 24(6):1018-1026.
- Nicola J.P., Reyna-Neyra A., Carrasco N., Masini-Repiso A.M. Dietary iodide controls its own absorption through post-transcriptional regulation of the intestinal Na⁺/I⁻ symporter. *J Physiol.* 2012; 590(23):6013-6026.
- Pappa T., Alevizaki M. Metformin and thyroid: an update. *Eur Thyroid J.* 2013; 2(1):22-28.
- Pearce E.N. Iodine deficiency in children. *Endocr Dev.* 2014; 26:130-138.
- Pesce L., Bizhanova A., Caraballo J.C., Westphal W., Butti M.L., Comellas A., Kopp P. TSH regulates pendrin membrane abundance and enhances iodide efflux in thyroid cells. *Endocrinology.* 2012; 153(1):512-521.
- Portulano C., Paroder-Belenitsky M., Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocr Rev.* 2014; 35(1):106-149.
- Prete A., Paragliola R.M., Corsello S.M. Iodine Supplementation: Usage "with a Grain of Salt". *Int J Endocrinol.* 2015; 2015:312305.
- Rastogi M.V., LaFranchi S.H. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5:17.
- Reizer J., Reizer A., Saier M.H. Jr. A functional superfamily of sodium/solute symporters. *Biochim Biophys Acta.* 1994; 1197(2):133-166.
- Riedel C., Levy O., Carrasco N. Post-transcriptional regulation of the sodium/iodide symporter by thyrotropin. *J Biol Chem.* 2001; 276(24):21458-21463.
- Rillema J.A., Yu T.X., Jhiang S.M. Effect of prolactin on sodium iodide symporter expression in mouse mammary gland explants. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 279(4):E769-E772.
- Roti E., Uberti E.D. Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid.* 2001; 11(5):493-500.
- Roussel B., Dupuy C., Miot F., Dumont J. Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. 2015. In: De Groot L.J. et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285550/>.
- Royaux I.E., Suzuki K., Mori A., Katoh R., Everett L.A., Kohn L.D., Green E.D. Pendrin, the protein encoded by the Pendred syndrome gene (PDS), is an apical porter of iodide in the thyroid and is regulated by thyroglobulin in FRTL-5 cells. *Endocrinology.* 2000; 141(2):839-845.
- Ruchala M., Gurgul E., Stangierski A., Wrotkowska E., Moczko J. Individual plasma ghrelin changes in the same patients in hyperthyroid, hypothyroid and euthyroid state. *Peptides.* 2014; 51:31-34.
- Senou M., Khalifa C., Thimmesch M., Jouret F., Devuyt O., Col V., Audinot J.N., Lipnik P., Moreno J.C., Van Sande J., Dumont J.E., Many M.C., Colin I.M., Gérard A.C. A coherent organization of differentiation proteins is required to maintain an appropriate thyroid function in the Pendred thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(8):4021-4030.
- Smanik P.A., Ryu K.Y., Theil K.S., Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Expression, exon-intron organization, and chromosome mapping of the human sodium iodide symporter. *Endocrinology.* 1997; 138(8):3555-3558.
- Syed S. Iodine and the "near" eradication of cretinism. *Pediatrics.* 2015; 135(4):594-596.
- Wei S., Gao M., Zhao C., Pan Y., Li H., Li J., Li X. Low expression of sodium iodide symporter expression in aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2014; 19(5):800-804.
- WHO. Urinary Iodine Concentrations for Determining Iodine Status in Populations. 2013. <http://apps.who.int/iris/bit>

stream/10665/85972/1/WHO_NMH_NHD_EPG_13.1_eng.pdf?ua=1.

Wolff J., Chaikoff I.L. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem.* 1948; 174(2):555-564.

Xu S., Chen G., Peng W., Renko K., Derwahl M. Oestrogen action on thyroid progenitor cells: relevant for the pathogenesis of thyroid nodules? *J Endocrinol.* 2013; 218(1):125-133.

Zimmermann M.B., Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(4):286-295.

IODINE: THE BIOLOGICAL ROLE AND SIGNIFICANCE FOR MEDICAL PRACTICE

M.G. Skalnaya

RUDN University, Miklukho-Maklay St., 10/2, Moscow, 117198, Russia;

ANO «Centre for Biotic Medicine», Zemlyanoy Val St. 46, Moscow 105064, Russia

ABSTRACT. The article considers data accumulated to date on the participation of iodine in physiological processes, its metabolism, routes and volumes of entering to the body, relation to various diseases, medical applications. Iodine refers to essential elements; it affects the exchange of proteins, fats, carbohydrates, and also controls the balance of synthesis and catabolism in the body. The optimal daily requirement of an adult in iodine is 150 µg/day, during pregnancy and lactation 250 µg/day, in children 50–100 µg/day. The importance of iodine for growth and development of the organism predetermines the presence of rigid mechanisms of regulating its intake, distribution and homeostasis. Transport of iodine in the body is provided by proteins NIS, CFTR, pendrin and chloride channels. Most of the assimilated iodine is used for the production of thyroid hormones. This process is provided by enzymatic systems of TPO, Duox2 and DEHAL1 and is regulated by TSH and intracellular calcium. Iodine deficiency and associated hypothyroidism are currently registered in all age groups. The cause of its development is mainly the inadequate dietary intake of iodine. There are also genetic diseases that affect iodine metabolism. In epidemiological studies, the indicator of adequate provision of the body with iodine in humans is the median of ioduria of 100–300 µg/l. It is also shown that in order to assess the individual provision of iodine, its determination in hair can be used. Determination of human provision with iodine by urinalysis and hair analysis is an important test for early detection of risk or the presence of iodine deficiency disorders.

KEYWORDS: essential trace elements, iodine, biological role, metabolism.

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

SPECIATION-АНАЛИЗ СОЕДИНЕНИЙ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ: СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ

О.П. Айсувакова*

Всероссийский научно-исследовательский институт ароматических и лекарственных растений, Москва, Россия;
Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Speciation-анализ – одно из новых направлений в аналитической химии – позволяет определять качественно и количественно соединения (формы) различных химических элементов в биологическом материале, минералах и горных породах, пищевой и фармацевтической продукции и т.д. Определение валового содержания элементов (независимо от формы нахождения) в различных объектах окружающей среды не позволяет дать точную оценку их потенциальному экологическому влиянию, тогда как для полной характеристики поведения химического элемента в биогеохимической системе требуется определение его степени окисления и связанность в комплекс с органическими или неорганическими лигандами. Масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (ICP/MS) является одним из наиболее эффективных способов определения соединений химических элементов (As, Hg, Se, Ni, Cr, Cd, Zn, Fe и др.) в разнообразных объектах окружающей среды при выполнении speciation-анализа. Данные, полученные с помощью speciation-анализа, являются ценными для криминалистики, токсикологических, экологических исследований, фундаментальных работ в области биологии и медицины. В связи с проводимой в России политикой импортозамещения speciation-анализ особенно актуален при выявлении контрафактных лекарственных препаратов и продуктов питания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: speciation-анализ, степень окисления, комплексообразование, масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой, соединения химических элементов.

ПОНЯТИЕ

ОБ АНАЛИЗЕ ХИМИЧЕСКИХ ФОРМ

Speciation-анализ (анализ химических форм, вещественный анализ) в форме различных способов выполнения находит применение в области химии окружающей среды, медико-биологических исследованиях, фармакологии, криминалистике, промышленности (Rosen et al., 2004; Скальный и др., 2009).

Согласно ИЮПАК, chemical specie (химическое соединение, химическая форма) – конкретная форма химического элемента, определяемая исходя из ее электронно-ядерной структуры (Moldovan et al., 2004). Химические соединения (химические формы, chemical species) одних и тех же химических элементов различаются по изотопному составу, конформации, степени окисления имеющихся атомов, типа координационно или ковалентно связанных атомов и атомных групп. Различие в конформации молекул, свойствах

промежуточных форм элемента, определяемых степенью окисления, а также способность к координации с теми или иными группами атомов делает каждую частицу уникальной. Совокупность всех соединений данного элемента в анализируемом образце в современной научной литературе называется «speciation».

Speciation-анализ – это разновидность химического анализа, суть которой состоит в определении качественного и количественного содержания различных форм химического элемента, присутствующих в испытуемом образце (Templeton et al., 2000). Концепция исследований в области speciation-анализа обеспечивает определение химической формы элемента, токсичности, эссенциальности, нутритивных особенностей определенной формы химического элемента (Скальный и др., 2008). Главными задачами при speciation-анализе элементов являются идентификация и количественное определение химических форм,

* Адрес для переписки:

Айсувакова Ольга Павловна
E-mail: oajsuvakova@gmail.com

в виде которых элемент присутствует в образце. Выполнение этих задач часто затруднено крайне низкими концентрациями аналита и сложным составом пробы.

Соединения металлов и металлоидов попадают в окружающую среду из природных источников (минералы земной коры, морская вода, вулканическая деятельность, биогенные источники) или посредством техногенной деятельности человека (жидкие отходы, промышленные газы и аэрозоли, сжигание ископаемого топлива). Поскольку соединения металлов и металлоидов обнаружены во всех частях биосферы, понимание путей их миграции необходимо для оценки глобального воздействия. В настоящий момент наиболее интересным является определение следовых количеств металлов в различных точках планеты для разъяснения вопроса о способах переноса их соединений на большие расстояния. Определение соединений металлов (metal speciation) дает точную информацию о потреблении, метаболических путях, токсикологии, передвижении металлов между различными объектами окружающей среды. Поглощение, накопление, транспорт и взаимодействие в живой и неживой природе различных металлов, неметаллов и переходных элементов строго зависит от конкретной химической формы. Определение только общего содержания элементов (независимо от формы нахождения) в различных объектах окружающей среды не позволяет дать точную оценку их потенциальному эколого-биологическому влиянию, тогда как для полной характеристики поведения химического элемента в биогеохимической системе требуется определение его степени окисления и связанность в комплекс с органическими/неорганическими лигандами. Различные структурные аспекты определяют уникальность каждой формы химического элемента и значимость ее в том или ином биогеохимическом или технологическом процессе, от чего будет зависеть необходимость детекции этой частицы методами speciation-анализа. Все это делает speciation-анализ одним из важнейших направлений развития химико-аналитических исследований в настоящее время.

ОБЪЕКТЫ

В АНАЛИЗЕ ХИМИЧЕСКИХ ФОРМ

Круг объектов speciation-анализа весьма разнообразен (табл. 1).

Необходимость детекции соединений металлов и металлоидов объясняется тем, что функции, выполняемые соединениями этих элементов в биогенных системах, также весьма раз-

нообразны (табл. 1). Среди основных можно отметить биокатализ, транспортную и антиоксидантную функцию и т.д. (Скальный и др., 2008).

Наибольшее число работ по speciation-анализу относятся к соединениям мышьяка, ртути и селена. Данный факт легко объяснить исходя из биологической роли соединений данных элементов, с одной стороны, и способности образовывать соединения в разных степенях окисления – с другой. Также ряд публикаций рассматривает вопросы определения соединений хрома (Jakubowski N. et al., 1994; Wang et al., 2000; Zhang et al., 2008), олова (Ceulemans et al., 1994; Dirx et al., 1994; Lalère et al., 1995; Pereiro et al., 1996; de Carvalho Oliveira et al., 2010), свинца (Łobiński et al., 1992; Ceulemans et al., 1996; Sanchez, 1999; Centineo et al., 2004), йода (Sanchez et al., 1999; Hou et al., 2001; Yang et al., 2007), кадмия (Persson et al., 2006), кальция (Miquel et al., 2005), цинка (Persson, 2009), железа (Muñiz et al., 2001), марганца (Goullé, 2001; Wuilloud, 2006;), меди (Wuilloud, 2006), никеля (Schaumlöffel et al., 2003; Vacchina et al., 2003; Wuilloud, 2006) и ряда других элементов.

В работе D.M. Templeton с соавт. (2000) в качестве примера важности выполнения speciation-анализа рассматривается ситуация с соединениями никеля. Водорастворимые неорганические соли никеля (II), например сульфат и хлорид, малотоксичны. Выраженным токсическим и канцерогенным эффектом обладают оксиды и сульфиды никеля, которые практически нерастворимы в воде.

Однако наличие органических лигандов, в присутствии которых растворимость этих веществ резко возрастает, вызывает увеличение биодоступности ионов Ni(II). Работники предприятий по добыче и переработке никелевых руд в основном сталкиваются с влиянием не какой-либо одной частицы, а целого спектра никелевых соединений (например, Ni₃S₂, NiO, Ni⁰, NiSO₄, NiCl₂, NiCO₃, смешанных оксидов никеля и меди, никеля и железа).

При мониторинге никеля в воздухе обнаруживается набор частиц разных размеров, относящихся к разным классам неорганических соединений. Хотя фракционирование (например, отделение частиц друг от друга на основании различия их в растворимости или диаметре) дает больше информации, чем измерение лишь общего количества никеля, тем не менее дополнительную полезную информацию о токсичности или канцерогенности присутствующих соединений можно получить только путем speciation-анализа.

Таблица 1. Области применения и основные объекты *speciation*-анализа

Область	Объект	Источник	Элемент
Медико-биологические исследования: медицина, ветеринария, биология, криминалистика, фармацевтика	Волосы, шерсть	Zheng et al., 2002; Dórea et al., 2011; Kakoulli et al., 2013; Piñeiro et al., 2013; Laffont et al., 2013; Heller-Zeisler et al., 1998; Mandal et al., 2003; Raab et al., 2002; 2005; Sanz et al., 2007; Yanez et al., 2005; Kintz et al., 2007; Zheng et al., 2010, Скальный и др., 2013	As, Hg
	Ногти	Mandal et al., 2003; Sanz et al., 2007	As
	Печень, мышцы, мозговая ткань человека и животных	Persson et al., 2009; Esteban-Fernández et al., 2007; Cornelis et al., 2000; Schmidt et al., 2013; Nevado et al., 2012	Fe, Zn, S, P
	Сыворотка крови, парные сыворотки для серологических исследований	Jitaru et al., 2008; Jitaru et al., 2008; Chéry et al., 2003; Nischwitz et al., 2008	Se, V, Mn, Fe, Cu, Zn, Mg, Ca
	Моча	Xie, 2006; Hata et al., 2007; Zhang et al., 2008; Sloth et al., 2004	As, Se, Cr
	Спинальная жидкость	Nischwitz et al., 2008	Mn, Fe, Cu, Zn, Mg, Ca
	Растительный материал	Jedynak et al., 2009; Mandiwana et al., 2006; Lange-Hesse et al., 1991; Harms et al., 1994	As, V, Cd, Fe
Растениеводство и животноводство	Продукты питания	Harms et al., 1994; Batista et al., 2012; Cabañero et al., 2005; Warburton et al., 2007; Cornelis et al., 2005; McSheehy et al., 2000; Cavicchioli et al., 2004; Rayman et al., 2008	Fe, As, Se
	Корма для животных	Pergantis, 1997	As
Рыбное хозяйство	Морепродукты	Dong et al., 2004	Hg
	Планктон	da Silva et al., 2013	Se
Пищевая промышленность	Пищевые добавки	Dernovics et al., 2008	Se
Производство полимеров	Латекс	Schaumlöffel et al., 2003; Benhabib et al., 2009	Ni
Химия окружающей среды, почвоведение, минералогия	Канализационные стоки	Künnemeyer et al., 2009; Miekeley et al., 2005	Gd, Se
	Органические остатки	Tessier et al., 1979; Yuan et al., 2011	Cd, Co, Cu, Ni, Pb, Zn, Fe, Mn
	Отходы животноводства	Jackson et al., 2001; Jackson et al., 2003; Liu et al., 2013	As
	Донные осадки и почвы	Hirner et al., 1992; Ure et al., 1992, 1993	Cd, Cr, Cu, Ni, Pb, Zn
	Отвалы шахт и рудников	Bernaus et al., 2006	Hg, Pb, Ni

Таблица 2. Биологические функции некоторых микроэлементов (Скальный и др., 2008)

Элемент	Биологическая функция	Пример
Fe	Транспорт кислорода	Цитохром-С-оксидаза, трансферрин, ферритин, нитрогеназа
Zn	Синтез и деструкция нуклеиновых кислот и белков, метаболизм этанола	ДНК- и РНК-полимеразы, алкогольдегидрогеназа, рецепторы глюкокортикоидов, карбоангидраза, карбоксипептидаза, щелочная фосфатаза
Cu	Синтез гемоглобина, обменные процессы в соединительной ткани, рост и развитие костей	Супероксиддисмутаза, церуллоплазмин (ферроксидаза), аминоксидаза, пластоцианин
Co	Метаболизм метионина	Метионинсинтаза
Mn	Окислительное фосфорилирование, метаболизм жирных кислот, гликозаминогликанов, холестерина	Плацентарная аминоксидаза, пируваткарбоксилаза
Mo	Метаболизм ксантина	Ксантиноксидаза, нитрогеназа
Se	Антиоксидант	Глутатионпероксидаза
Ni	Стабилизация структуры нуклеиновых кислот	Уреаза

Интересным примером использования speciation-анализа в медицине и фундаментальной биологии может служить работа Esteban-Fernandez и др. (2007), посвященная противоопухолевым препаратам на основе соединений платины. Авторами идентифицированы два типа частиц, образуемых при связывании атомов Pt с полипептидами с массами 12 кДа и 25–65 кДа. Как показывает исследование Yanes с соавт. (2004), по определению биодоступности разных форм кобальтсодержащего витамина B12, speciation-анализ находит применение при исследовании проблемы авитаминоза человека.

ФОРМЫ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ

Металлы и металлоиды (As, Sb, Te и др.) в природных водах, биологических жидкостях, минералах и др. могут присутствовать в виде ионов (как катионов, в том числе аквакомплексов, так и анионов), металлорганических соединений (например, CH_3Hg^+ , $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{Sn}$). Однако часто они имеют форму комплексов с лигандами природного происхождения: аминокислотами, гидроксикислотами, углеводами, нуклеиновыми кислотами, пептидами, белками и другими биомолекулами. Реакции комплексообразования ионов металлов с различными неорганическими и органическими лигандами приводят к координационным

соединениям металлов различной стабильности (количественным выражением которой служит константа устойчивости). Характер получаемых при этом частиц определяется концентрациями металла и лиганда, стехиометрией комплексов (соотношением металл – лиганд), pH-среды и ионной силой раствора. Реакции комплексообразования в растворах динамичны, и часто продуктами являются сразу несколько частиц, отличающихся, например, по степени депротонизации или стехиометрии, причем разделение их не всегда возможно. Лабильность комплексов варьирует в достаточно широком диапазоне от быстро диссоциирующих частиц до веществ с медленным лигандным обменом. С аналитической точки зрения ценными являются как раз последние, инертные комплексы. В связи со склонностью ионов металлов (особенно многозарядных) к гидролизу, процесс комплексообразования в водных растворах часто осложняется наличием побочных гидролитических реакций.

Помимо комплексов, металлы в биосфере встречаются в форме металлорганических соединений – веществ, в составе которых имеется хотя бы одна связь металл – углерод (углеводородный радикал – ароматический, алифатический или гетероциклический). Например, ртуть в окружающей среде может присутствовать в виде простого вещества (Hg^0 , металлическая ртуть), неорганиче-

ских соединений Hg^{2+} и Hg_2^{2+} («неорганическая ртуть»), а также в форме металлоорганических катионов CH_3Hg^+ и $\text{C}_2\text{H}_5\text{Hg}^+$ (Aaseth et al., 2018). Каждая из этих форм имеет свои специфические мишени. Растворимые в воде соли Hg(II) оказывают токсическое действие на почки и слизистые оболочки человека и животных, тогда как ионы CH_3Hg^+ , чаще всего поступающие с рыбой и морепродуктами, способны проникать через плаценту и гематоэнцефалический барьер, оказывая влияние на ЦНС и вызывая нарушение эмбрионального развития (Templeton et al., 2000). Speciation-анализ позволяет различить эти формы и правильно поставить диагноз пациенту, тогда как определение лишь общего количества ртути в тканях и биологических жидкостях менее информативно и дает представление лишь о валовом содержании этого элемента. Представление о том, какой именно формой ртути вызвана интоксикация, позволит правильно подобрать наиболее эффективный в данных условиях антидот (Aaseth et al., 2018). Обычно в этом случае применяют тиолы и меркаптокарбоновые кислоты (например, димеркаптобутандионовую кислоту или британский антилюизит). Однако в силу того, что ионы Hg(II) характеризуются более высоким сродством к группам $-\text{SeH}$ по сравнению с $-\text{SH}$, в качестве защитного агента при интоксикации Hg^{2+} могут быть использованы их селеносодержащие аналоги (Björklund et al., 2017).

Степень окисления атомов элементов в их соединениях существенно сказывается на их токсичности и биодоступности. Способность атомов химических элементов образовывать соединения (формы) в различных степенях окисления предопределяет необходимость speciation-анализа. Как отмечалось выше, значительное количество публикаций посвящено соединениям Cr, Mn, V, Co, Hg, Fe, As – d- и p-элементов, проявляющих разнообразные положительные и отрицательные степени окисления в своих соединениях. Важность установления степени окисления атома посредством speciation-анализа может быть проиллюстрирована следующим образом. Например, Cr(III) необходим для нормального метаболизма глюкозы, тогда как Cr(VI) – сильный окислитель, оказывающий канцерогенное и мутагенное влияние (Katz et al., 1994). Соединения Cr(III) с трудом проникают через биологические мембраны, в то же время Cr(VI) в виде хромат-иона (CrO_4^{2-}) легко поступает в клетку с помощью мембранных бел-

ков, обеспечивающих перенос анионов через мембрану.

Важным фактором, оказывающим воздействие на биодоступность различных химических элементов, является кислотно-щелочной баланс природных вод и биологических жидкостей. Форма, в которой элемент усваивается организмом, определяется pH и растворимостью соединений этого элемента при данном pH. Например, соли Fe^{2+} хорошо растворимы в воде и сравнительно устойчивы при физиологических условиях, тогда как катион Fe^{3+} существует только в очень кислой среде ($\text{pH} < 3$), а при pH, близком к нейтральному, образует вследствие гидролиза малорастворимые в воде продукты. Клетки эукариотов поглощают железо (III) в форме органических хелатных комплексов с последующим разрушением этих комплексов и восстановлением Fe(III) до Fe(II) (Tack et al., 1995).

Другим примером является определение содержания ряда макроэлементов (Ca, Mg, K, Na, P) в зерновых культурах, произрастающих на территориях с высоким содержанием соединений селена (Скальная, 2017). Авторами показано, что уровень содержания Se в сельскохозяйственных культурах (пшеница, горчица, рис, кукуруза), произрастающих на почвах с высоким содержанием селена, превышает контрольные значения более чем в 590, 111, 85, и 64 раза соответственно. Обнаружено, что воздействие соединений селена вызывало выраженное снижение уровня Ca, K, Na, P в образцах пшеницы, риса и горчицы, тогда как магний был в меньшей степени подвержен воздействию селена. Обратную корреляцию между содержанием Se и макроэлементов авторы объясняют взаимодействием между формами Se и соединениями P, Ca и т.д., например между селенитами (Se(IV)) и фосфатами (P(V)) почв. Авторы отмечают, что изменение уровня Se в почвах и соотношения его отдельных форм также способно влиять на pH почвы, что может оказывать существенное влияние на биодоступность исследуемых макроэлементов.

МЕТОДЫ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ SPECIATION-АНАЛИЗА

Существует ряд аналитических методов для определения соединений металлов (свободные катионы и анионы, комплексы, металлоорганические соединения) в перечисленных выше объектах. Сюда входят электрохимические методы (вольт-

амперометрия и потенциометрия с использованием ионоселективных электродов), спектроскопия (спектрофотометрия и атомно-абсорбционная спектроскопия с гидридогенерацией), хроматография (высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), жидкостная и газовая хроматография, гель-фильтрационная хроматография), физико-химическое фракционирование (ионообменные смолы, использование УФ-излучения, жидкостная экстракция), фракционирования на основании размера частиц (фильтрация, центрифугирование, диализ, ультрафильтрация), масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (ICP/MS), масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ЕСР/MS), тандемная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ЕСР-MS/MS) и т.д. (B'hymer et al., 2004). Каждый из перечисленных методов имеет определенные недостатки. Особенно серьезные ограничения накладываются на фракционирование. Помимо теоретических проблем, связанных со спецификой выбранных методов, имеют место трудности по пробоподготовке и специфичности используемых реагентов. В связи с этим основное внимание в настоящее время уделяется так называемым гибридным химико-аналитическим методам, обеспечивающим высокую селективность к определенным соединениям тех или иных элементов. Как правило, в таких методах предварительное разделение компонентов сочетается с последующим их детектированием посредством элементоспецифичных детекторов. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) – наиболее универсальный метод разделения форм химических элементов.

ICP/MS – наиболее часто применяемый метод в speciation-анализе в настоящее время. Обзоры и экспериментальные работы по ICP/MS и speciation-анализу появились в конце 1980-х гг. Поисковая система Google Scholar выдает порядка 1900 работ по запросу «speciation analysis» и более 16 000 – по запросу «ICP/MS». Особенности и аппаратное оформление ICP/MS подробно изложены в ряде работ, опубликованных в последние 20 лет (Montaser, 1998; Szpunar, 2000; Kannamkumarath et al., 2002; Vacchina et al., 2003; Montes-Bayón et al., 2003; Rosen et al., 2004; Beauchemin, 2010; B'hymer et al., 2004; Becker et al., 2007; Bandura et al., 2009; Popp et al., 2010).

ICP/MS является очень эффективным способом определения ультраследовых количеств широкого круга химических элементов в разнообразных

образцах (Beauchemin, 2010). Основные причины растущей популярности данного метода заключаются в следующем.

Во-первых, предел обнаружения методом ICP/MS составляет одну частицу на триллион (ppt) для большинства элементов периодической системы (до 0,001 мкг/дм³). Анализ может выполняться при концентрациях, отличающихся на девять порядков.

Во-вторых, производительность ICP/MS гораздо выше, чем у других методик (например, атомно-абсорбционной спектроскопии).

В-третьих, ICP/MS обеспечивает возможность определения различных изотопов одного и того же элемента. Данная техника позволяет сделать процесс разделения форм химического элемента и их детекцию рутинной процедурой.

Большинство используемых в настоящее время ICP/MS спектрометров оборудовано квадрупольным анализатором масс. Однако в этом случае часто наблюдаются спектроскопические помехи, возникновение которых объясняется наличием в плазме изобарных или полиатомных частиц. Для устранения мешающего влияния этих частиц используют динамическую реакционную ячейку, холодную плазму и удаление следов растворителя. Низкий предел обнаружения, характерный для ICP/MS, в сочетании с высокой пропускной способностью образца и большим набором определяемых элементов, сделали данный метод одним из главных инструментов при анализе следовых количеств металлов в различных объектах.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ SPECIATION-АНАЛИЗА В РОССИИ

В настоящее время в России разработкой теоретических и прикладных проблем speciation-анализа занимается очень ограниченный круг научных коллективов. В частности, работы в данной области ведутся группой, созданной на базе Центра биотической медицины (Институт микроэлементов ЮНЕСКО), и группой биоэлементологии (лаборатории метабономики) ФГБНУ ВИЛАР. В русскоязычных библиометрических базах доступен ряд публикаций по speciation (Кощева и др., 2005; Москвин и др., 2005; Скальный и др., 2008, 2011; Вовкотруб и др., 2010; Тимербаев, 2012; Голохваст и др., 2013; Скальная и др., 2017), однако число их к настоящему времени невелико. Вероятно, этот факт является объяснением тому, что в русском языке данный метод пока не имеет общеупотребительного наименования. В обзоре

Скального и др. (2008) употребляется англоязычное выражение «speciation analysis», что буквально означает «вещественный анализ» (Тимербаев, 2012). Однако в русскоязычной научной литературе этот термин широко не используется. Хотя исследования с применением speciation-анализа в нашей стране ведутся уже около двух десятилетий (Скальный и др., 2008; 2009), массового прогресса

в его освоении и широкого распространения данного метода не пока не наблюдается.

Перспективы использования speciation-анализа в области криминалистики, геологии, медикотоксикологических исследованиях, мониторинга состояния окружающей среды, анализе продукции фармацевтических предприятий, в пищевой промышленности весьма широки (табл. 3).

Таблица 3. *Области применения speciation анализа (Скальный и др., 2008)*

Область применения	Обоснование
Токсикология, фармация, медицина, клиническая химия и биология	Исследование биологической активности, токсичности, путей метаболизма макро- и микроэлементов животных и человека
Гигиена и медицина труда	Идентификация агентов, опасных для здоровья человека и животных, оценка путей поступления и прохождения токсикантов, мониторинг химических форм микроэлементов путем определения биомаркеров и изучения кинетики форм микроэлементов в организме при профессиональном контакте человека с ними
Нутрициология, диетология	Решение вопроса о типе преобладающих химических форм микроэлементов в пище и их поведения в ЖКТ. Определение потребности в микронутриентах – макро- и микроэлементах – с учетом химической формы элемента
Пищевая промышленность	Повышение качества и безопасности продуктов питания
Водоочистка	Определение токсических форм микроэлементов в питьевых и сточных водах
Анализ риска загрязнения окружающей среды	Идентификация загрязняющих веществ, оценка дозозависимых эффектов, оценка уровня загрязнения на основании детализированных результатов анализа, характеризующих экотоксичность, мобильность и биодоступность форм химических элементов
Химическая промышленность	Оптимизация технологических процессов и качества продукции, так как химическая активность реагентов, катализаторов, продуктов, побочных продуктов и загрязнителей зависит от химических форм
Нефтехимическая промышленность	Металлопорфирины и другие соединения металлов присутствуют в топливе, что влияет на процессы очистки, органометаллические соединения используются в качестве добавок при изготовлении топлива
Организация сбора и удаления отходов	Оценка отходов в регионе, поиск путей снижения затрат по их очистке
Производство полупроводников	Некоторые используемые металлорганические соединения и соединения металлоидов являются высокотоксичными и требуют строгого контроля технологических процессов и охраны труда

Методика выполнения speciation-анализа форм химических элементов в биосубстратах, препаратах аминокислот, комплексах поливитаминов с микроэлементами, в биологически активных добавках к пище и в сырье для их изготовления представляет интерес для учреждений Государственной санитарно-эпидемиологической службы РФ, специальных служб федеральных органов исполнительной власти, осуществляющих ведомственный санитарно-эпидемиологический надзор, учреждений Минздрава России, лабораторий санитарно-гигиенического, клинического, экологического, скринингового и исследовательского профилей.

Speciation-анализ способен обеспечить высокое качество жизни в современных реалиях. В связи с проводимой в настоящее время в нашей стране политикой импортозамещения особенно этот вопрос особенно актуален при выявлении контрафактных продуктов питания и лекарств, а также при разработке и валидации методов анализа для проектов фармакопейных статей на субстанции и лекарственные препараты (Скальный и др., 2011). Ещё одной важной областью применения speciation-анализа являются фундаментальные работы в области биологии, биохимии и медицины. Среди явных успехов использования speciation в физиоло-

го-биохимических и медицинских исследованиях следует отметить общий прогресс в методологии анализа таких сложных объектов, как биологические среды.

ЛИТЕРАТУРА

- Березкина Е.С., Лакарова Е.В., Ломакин Ю.В., Скальный А.В. Актуальные проблемы аналитических исследований в биоэлементологии. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2011. Вып. 9(6). С. 14–18.
- Вовкотруб Э.Г., Салюлев А.Б., Стрекаловский В.Н. Вещественный анализ продуктов реакций, протекающих в среде агрессивных сжиженных газов, методом КР спектроскопии. Проблемы спектроскопии и спектрометрии. 2010. Вып. 26. С. 201–208.
- Голохваст К.С., Никифоров П.А., Кику П.Ф., Чайка В.В., Автомонов Е.Г., Чернышев В.В., Христофорова Н.К., Чекрыжов И.Ю., Сафронов П.П., Гульков А.Н. Атмосферные взвеси Владивостока: гранулометрический и вещественный анализ. Экология человека. 2013. Вып. 1. С. 14–19.
- Кошечева О.С., Шуваева О.В., Штадлер Д.В., Кузнецова Л.И. Применение гетерополиосоединений для определения химических форм мышьяка в природных водах. Химия в интересах устойчивого развития. 2005. Вып. 13. С. 469–477.
- Москвин Л.Н., Ефимов А.А., Пыхгпеев О.Ю., Семенов В.Г. Вещественный анализ продуктов коррозии сталей в водных теплоносителях тепловых и ядерных энергетических установок. Журнал аналитической химии. 2005. Вып. 60(12). С. 1308–1315.
- Скальная М.Г., Джаисвал С.К., Пракаш Р., Пракаш Н.Т., Грабеклис А.Р., Жегалова И.В., Джан Ф., Гуо С., Тиньков А.А., Скальный А.В. Изменение содержания макроэлементов в пшенице, рисе, кукурузе и горчице в условиях гиперселеноза. Микроэлементы в медицине. 2017. Вып. 18(4). С. 8–12.
- Скальный А.В., Лакарова Е.В., Кузнецов В.В., Скальная М.Г. Аналитические методы биоэлементологии. СПб: Наука, 2009. 262 с.
- Скальный А.В., Вячанина Е.С. Перспективы применения анализа химических форм элементов (“Speciation analysis”) в биологии и медицине. Клинико-лабораторный консилиум. 2008. Вып. 3(22). С. 26–32.
- Скальный А.В., Детков В.Ю., Грабеклис А.Р., Березкина Е.С. Технология выявления степени риска металлотоксикозов у детского населения (на примере Северо-Западного федерального округа). Технологии живых систем. 2013. Вып. 10(7). С. 3–6.
- Скальный А.В., Сульдин А.В., Иванова Н.А., Самбулова А.А., Липина М.В. Разработка средств лечения и профилактики минералдефицитных состояний цинка, меди, марганца, хрома и кобальта. Вестник Оренбургского государственного университета. 2011. 15(134). С. 123–126.
- Тимербаев А.Р. Определение химических форм металлов в биологических объектах: от вещественного анализа к металломике. Журнал аналитической химии. 2012. Вып. 67 (2). С. 214–221.
- Ammann A.A. Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP MS): a versatile tool. Journal of Mass Spectrometry. 2007, 42(4): 419–427.
- Aaseth J., Ajsuvakova O.P., Skalny A.V., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. Chelator combination as therapeutic strategy in mercury and lead poisonings. Coordination Chemistry Reviews. 2018, 358: 1–12.
- B’hymer, C., Caruso J.A. Arsenic and its speciation analysis using high-performance liquid chromatography and inductively coupled plasma mass spectrometry. Journal of Chromatography A. 2004, 1045 (1-2): 1–13.
- Bandura D.R., Baranov V.I., Ornatsky O.I., Antonov A., Kinach R., Lou X., Pavlov S., Vorobiev S., Dick J.E., Tanner S.D. Mass cytometry: technique for real time single cell multi-target immunoassay based on inductively coupled plasma time-of-flight mass spectrometry. Analytical chemistry. 2009, 81(16): 6813–6822.
- Batista B.L., Nacano L.R., De Souza S.S., Barbosa Jr.F. Rapid sample preparation procedure for As speciation in food samples by LC-ICP-MS. Food Additives & Contaminants: Part A, 2012. 29(5): 780–788.
- Beauchemin D. Inductively coupled plasma mass spectrometry. Analytical chemistry. 2010, 82(12): 4786–4810.
- Becker J. S., Zoriy M., Becker J. S., Dobrowolska J., Matusch A. Laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry (LA-ICP-MS) in elemental imaging of biological tissues and in proteomics. Journal of Analytical Atomic Spectrometry, 2007. 22(7): 736–744.
- Benhabib K., Town R.M., van Leeuwen H.P. Dynamic speciation analysis of atrazine in aqueous latex nanoparticle dispersions using solid phase microextraction (SPME). Langmuir, 2009. 25(6): 3381–3386.
- Bernaus A., Gaona X., Esbrí J.M., Higuera P., Falkenberg G., Valiente M. Microprobe techniques for speciation analysis and geochemical characterization of mine environments: the mercury district of Almadén in Spain. Environmental science & technology, 2006. 40(13): 4090–4095.
- Björklund G., Aaseth J., Ajsuvakova O.P., Nikonorov A.A., Skalny A.V., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. Molecular interaction between mercury and selenium in neurotoxicity. Coordination Chemistry Reviews. 2017, 332: 30–37.
- Cabañero A.I., Madrid Y., Cámara C. Enzymatic probe sonication extraction of Se in animal-based food samples: a new perspective on sample preparation for total and Se speciation analysis. Analytical and bioanalytical chemistry, 2005. 381(2): 373–379.
- Cavicholi A., La-Scalea M.A., Gutz I.G. Analysis and speciation of traces of arsenic in environmental, food and industrial samples by voltammetry: a review. Electroanalysis, 2004. 16(9): 697–711.
- Centineo G., González E.B., Sanz-Medel A. Multielemental speciation analysis of organometallic compounds of mercury, lead and tin in natural water samples by headspace-solid phase microextraction followed by gas chromatography-mass spectrometry. Journal of Chromatography A, 2004. 1034(1-2): 191–197.
- Ceulemans M., Adams F.C. Integrated sample preparation and speciation analysis for the simultaneous determination of methylated species of tin, lead and mercury in water by purge-and-trap injection-capillary gas chromatography-atomic emission spectrometry. Journal of Analytical Atomic Spectrometry, 1996. 11(3): 201–206.
- Ceulemans M., Witte C., Łobiński R., Adams F.C. Simplified sample preparation for GC speciation analysis of organotin in marine biomaterials. Applied organometallic chemistry, 1994. 8(5): 451–461.
- Chéry C. C., De Cremer K., Cornelis R., Vanhaecke F., Moens L. Optimisation of ICP-dynamic reaction cell-MS as specific detector for the speciation analysis of vanadium at therapeutic levels in serum. Journal of Analytical Atomic Spectrometry, 2003. 18(9): 1113–1118.
- Cornelis R. Unique possibilities offered by radio-tracers for speciation analysis of trace elements in biological fluids and tissues. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 2000. 244(2): 255–257.
- Cornelis R., Caruso J.A., Crews H., Heumann K.G. Handbook of elemental speciation II: species in the environment, food, medicine and occupational health. John Wiley & Sons, 2005.
- Cornelis, R. Unique possibilities offered by radio-tracers for speciation analysis of trace elements in biological fluids and

- tissues. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2000. 244(2): 255–257.
- da Silva E.G., Mataveli L.R.V., Arruda M.A.Z. Speciation analysis of selenium in plankton, Brazil nut and human urine samples by HPLC–ICP–MS. *Talanta*, 2013. 110: 53–57.
- de Carvalho Oliveira R., Santelli R.E. Occurrence and chemical speciation analysis of organotin compounds in the environment: a review. *Talanta*, 2010. 82(1): 9–24.
- Dernovics M., Lobinski R. Speciation Analysis of Selenium Metabolites in Yeast-Based Food Supplements by ICPMS-Assisted Hydrophilic Interaction HPLC–Hybrid Linear Ion Trap/Orbitrap MSn. *Analytical chemistry*, 2008. 80(11): 3975–3984.
- Dirkx W.M., Lobiński R., Adams F.C. Speciation analysis of organotin in water and sediments by gas chromatography with optical spectrometric detection after extraction separation. *Analytica chimica acta*, 1994. 286(3): 309–318.
- Dong L.M., Yan X.P., Li Y., Jiang Y., Wang S.W., Jiang D.Q. On-line coupling of flow injection displacement sorption preconcentration to high-performance liquid chromatography for speciation analysis of mercury in seafood. *Journal of chromatography A*, 2004. 1036(2): 119–125.
- Dórea J.G., Wimer W., Marques R.C., Shade C. Automated speciation of mercury in the hair of breastfed infants exposed to ethylmercury from thimerosal-containing vaccines. *Biological trace element research*, 2011. 140(3): 262–271.
- El-Jammal A., Templeton D.M. Iron-hydroxypyridone redox chemistry: kinetic and thermodynamic limitations to Fenton activity. *Inorganica chimica acta*, 1996. 245(2): 199–207.
- Esteban-Fernández D., Gómez-Gómez M. M., Canas B., Verdager J.M., Ramirez R., Palacios M.A. Speciation analysis of platinum antitumoral drugs in impacted tissues. *Talanta*, 2007. 72(2): 768–773.
- Goullé J.P., Mahieu L., Castermant J., Neveu N., Bonneau L., Lainé G., Bouige D., Lacroix C. Metal and metalloid multi-elementary ICP–MS validation in whole blood, plasma, urine and hair: Reference values. *Forensic Science International*, 2005. 153(1): 39–44.
- Harms J., Schwedt G. Applications of capillary electrophoresis in element speciation analysis of plant and food extracts. *Fresenius' journal of analytical chemistry*, 1994. 350 (1-2): 93–100.
- Hata A., Endo Y., Nakajima Y., Ikebe M., Ogawa M., Fujitani N., Endo G. HPLC–ICP–MS speciation analysis of arsenic in urine of Japanese subjects without occupational exposure. *Journal of occupational health*, 2007. 49(3): 217–223.
- Heller-Zeisler S.F., Donais M.K., Zeisler R. Instrumental neutron activation analysis for quality assurance of a hair reference material for mercury speciation. *Journal of radioanalytical and nuclear chemistry*, 1998. 233(1-2): 55–57.
- Hirner A.V. Trace element speciation in soils and sediments using sequential chemical extraction methods. *International journal of environmental analytical chemistry*, 1992. 46(1-3): 77–85.
- Hou X., Dahlgaard H., Nielsen S.P. Chemical speciation analysis of ¹²⁹I in seawater and a preliminary investigation to use it as a tracer for geochemical cycle study of stable iodine. *Marine Chemistry*, 2001. 74(2-3): 145–155.
- Jackson B.P., Bertsch P.M. Determination of arsenic speciation in poultry wastes by IC–ICP–MS. *Environmental Science & Technology*, 2001. 35(24): 4868–4873.
- Jackson B.P., Bertsch P.M., Cabrera M.L., Camberato J.J., Seaman J.C., Wood C.W. Trace element speciation in poultry litter. *Journal of Environmental Quality*, 2003. 32(2): 535–540.
- Jakubowski N., Jepkens B., Stuewer D., Berndt H. Speciation analysis of chromium by inductively coupled plasma mass spectrometry with hydraulic high pressure nebulization. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 1994. 9(3): 193–198.
- Jedynak L., Kowalska J., Harasimowicz J., Golimowski J. Speciation analysis of arsenic in terrestrial plants from arsenic contaminated area. *Science of the total environment*, 2009. 407(2): 945–952.
- Jitaru P., Cozzi G., Gambaro A., Cescon P., Barbante C. Simultaneous speciation analysis of glutathione peroxidase, selenoprotein P and selenoalbumin in human serum by tandem anion exchange-affinity HPLC and on-line isotope dilution ICP–quadrupole MS. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2008. 391(2): 661–669.
- Jitaru P., Prete M., Cozzi G., Turetta C., Cairns W., Seraglia R., Traldi P., Cescon P., Barbante C. Speciation analysis of selenoproteins in human serum by solid-phase extraction and affinity HPLC hyphenated to ICP–quadrupole MS. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2008. 23(3): 402–406.
- Kakoulli I., Prikhodko S.V., Fischer C., Cilluffo M., Uribe M., Bechtel H.A., Fakra S.C., Marcus M.A. Distribution and chemical speciation of arsenic in ancient human hair using synchrotron radiation. *Analytical chemistry*, 2013. 86(1): 521–526.
- Kannamkumarath S.S., Wrobel K., Wrobel K., B'Hymer C., Caruso J. A. Capillary electrophoresis–inductively coupled plasma–mass spectrometry: an attractive complementary technique for elemental speciation analysis. *Journal of Chromatography A*. 2002. 975(2): 245–266.
- Katz S. A., Salem H. *The biological and environmental chemistry of chromium*. New York: VCH Publishers, 1994.
- Kintz P., Ginot M., Marques N., Cirimele V. Arsenic speciation of two specimens of Napoleon's hair. *Forensic science international*, 2007. 170(2-3): 204–206.
- Künemeyer J., Terborg L., Meermann B., Brauckmann C., Möller I., Scheffer A., Karst U. Speciation analysis of gadolinium chelates in hospital effluents and wastewater treatment plant sewage by a novel HILIC/ICP–MS method. *Environmental science & technology*, 2009. 43(8): 2884–2890.
- Laffont L., Maurice L., Amouroux D., Navarro P., Monperrus M., Sonke J.E., Behra P. Mercury speciation analysis in human hair by species-specific isotope-dilution using GC–ICP–MS. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2013. 405(9): 3001–3010.
- Lalère B., Szpunar J., Budzinski H., Garrigues P., Donard O.F. Speciation analysis for organotin compounds in sediments by capillary gas chromatography with flame photometric detection after microwave-assisted acid leaching. *Analyst*, 1995. 120(11): 2665–2673.
- Lange-Hesse K., Dunemann L., Schwedt G. Development of a combined ultra- and diafiltration technique for use in speciation analysis of protein-bound cadmium in plants. *Fresenius' journal of analytical chemistry*, 1991. 339(4): 240–244.
- Liu L., He B., Yun Z., Sun J., Jiang G. Speciation analysis of arsenic compounds by capillary electrophoresis on-line coupled with inductively coupled plasma mass spectrometry using a novel interface. *Journal of Chromatography A*, 2013. 1304: 227–233.
- Lobiński R., Adams F.C. Sensitive speciation analysis of lead ion environmental waters by capillary gas chromatography microwave-induced plasma atomic emission spectrometry. *Analytica chimica acta*, 1992. 262(2): 285–297.
- Mandal B.K., Ogra Y., Suzuki K.T. Speciation of arsenic in human nail and hair from arsenic-affected area by HPLC–inductively coupled argon plasma mass spectrometry. *Toxicology and applied Pharmacology*, 2003. 189(2): 73–83.
- Mandiwana K.L., Panichev, N. Speciation analysis of plants in the determination of V (V) by ETAAS. *Talanta*, 2006. 70(5): 1153–1156.
- McSheehy S., Yang W., Pannier F., Szpunar J., Lobiński R., Auger J., Potin-Gautier M. Speciation analysis of selenium in garlic by two-dimensional high-performance liquid chromatography with parallel inductively coupled plasma mass spec-

trometric and electrospray tandem mass spectrometric detection. *Analytica Chimica Acta*, 2000. 421(2): 147–153.

Miekeley N., Pereira R.C., Casartelli E.A., Almeida A.C., de F.B. Carvalho M. Inorganic speciation analysis of selenium by ion chromatography-inductively coupled plasma-mass spectrometry and its application to effluents from a petroleum refinery. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, 2005. 60(5): 633–641.

Miquel E., Alegría A., Barberá R., Farré R. Speciation analysis of calcium, iron, and zinc in casein phosphopeptide fractions from toddler milk-based formula by anion exchange and reversed-phase high-performance liquid chromatography-mass spectrometry/fluorescence atomic-absorption spectroscopy. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2005. 381(5): 1082–1088.

Moldovan M., Krupp E.M., Holliday A.E., Donard O.F. High resolution sector field ICP-MS and multicollector ICP-MS as tools for trace metal speciation in environmental studies: a review. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2004. 19(7): 815–822.

Montaser A. (Ed). *Inductively coupled plasma mass spectrometry*. John Wiley & Sons, 1998.

Montes-Bayón M., DeNicola K., Caruso J. A. Liquid chromatography-inductively coupled plasma mass spectrometry. *Journal of chromatography A*, 2003. 1000(1-2): 457–476.

Muñiz C.S., Gayón J.M.M., Alonso J.I.G., Sanz-Medel A. Speciation of essential elements in human serum using anion-exchange chromatography coupled to post-column isotope dilution analysis with double focusing ICP-MS. *Journal of analytical atomic spectrometry*, 2001. 16(6): 587–592.

Nevado J.B., Martin-Doimeadios R.R., Bernardo F.G., Fariñas N.R., Ropero M.P. Mercury speciation analysis in terrestrial animal tissues. *Talanta*, 2012. 99: 859–864.

Nischwitz V., Berthele A., Michalke B. Speciation analysis of selected metals and determination of their total contents in paired serum and cerebrospinal fluid samples: An approach to investigate the permeability of the human blood-cerebrospinal fluid-barrier. *Analytica chimica acta*, 2008. 627(2): 258–269.

Pereiro I.R., Schmitt V.O., Szpunar J., Donard O.F., Łobiński R. Speciation analysis for organotin compounds in biomaterials after integrated dissolution, extraction, and derivatization in a focused microwave field. *Analytical chemistry*, 1996. 68(23): 4135–4140.

Pergantis, S. Speciation of arsenic animal feed additives by microbore high-performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometry. *Analyst*, 1997. 122(10): 1063–1068.

Persson D.P., Hansen T.H., Holm P.E., Schjoerring J.K., Hansen H.C.B., Nielsen J., Cakmak I., Husted S. Multi-elemental speciation analysis of barley genotypes differing in tolerance to cadmium toxicity using SEC-ICP-MS and ESI-TOF-MS. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2006. 21(10): 996–1005.

Persson D.P., Hansen T.H., Laursen K.H., Schjoerring J.K., Husted S. Simultaneous iron, zinc, sulfur and phosphorus speciation analysis of barley grain tissues using SEC-ICP-MS and IP-ICP-MS. *Metallomics*, 2009. 1(5): 418–426.

Piñeiro A.M., Moreda-Piñeiro J., Alonso-Rodríguez E., López-Mahía P., Muniategui-Lorenzo S., Prada-Rodríguez D. Arsenic species determination in human scalp hair by pressurized hot water extraction and high performance liquid chromatography-inductively coupled plasma-mass spectrometry. *Talanta*, 2013. 105: 422–428.

Popp M., Hann S., Koellensperger G. Environmental application of elemental speciation analysis based on liquid or gas chromatography hyphenated to inductively coupled plasma mass spectrometry—a review. *Analytica Chimica Acta*. 2010. 668(2): 114–129.

Raab A., Hansen H. R., Zhuang L., Feldmann J. Arsenic accumulation and speciation analysis in wool from sheep exposed to arsenosugars. *Talanta*, 2002. 58(1): 67–76.

Raab, A., Feldmann J. Arsenic speciation in hair extracts. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2005. 381(2): 332–338.

Rayman M.P., Infante H.G., Sargent M. Food-chain selenium and human health: spotlight on speciation. *British journal of nutrition*, 2008. 100(2): 238–253.

Rosen A.L., Hieftje G. M. Inductively coupled plasma mass spectrometry and electrospray mass spectrometry for speciation analysis: applications and instrumentation. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*. 2004. 59(2): 135–146.

Sanchez L.F., Szpunar J. Speciation analysis for iodine in milk by size-exclusion chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometric detection (SEC-ICP MS). *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 1999. 14(11): 1697–1702.

Sanz E., Munoz-Olivas R., Camara C., Sengupta M.K., Ahamed S. Arsenic speciation in rice, straw, soil, hair and nails samples from the arsenic-affected areas of Middle and Lower Ganga plain. *Journal of Environmental Science and Health Part A*, 2007. 42(12): 1695–1705.

Schaumlöffel D., Querdane L., Bouyssiere B., Łobiński, R. Speciation analysis of nickel in the latex of a hyperaccumulating tree *Sebertia acuminata* by HPLC and CZE with ICP MS and electrospray MS-MS detection. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2003. 18(2): 120–127.

Schmidt L., Bizzi C.A., Duarte F.A., Dressler V.L., Flores E.M. Evaluation of drying conditions of fish tissues for inorganic mercury and methylmercury speciation analysis. *Microchemical Journal*, 2013. 108: 53–59.

Shraim A., Cui X., Li S., Ng J.C., Wang J., Jin Y., Liu Y., Guo L., Li D., Wang S., Zhang R., Hirano S. Arsenic speciation in the urine and hair of individuals exposed to airborne arsenic through coal-burning in Guizhou, PR China. *Toxicology Letters*, 2003. 137(1-2): 35–48.

Sloth J.J., Larsen E.H., Julshamn K. Selective arsenic speciation analysis of human urine reference materials using gradient elution ion-exchange HPLC-ICP-MS. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2004. 19(8): 973–978.

Smith P.G. Arsenic biotransformations in terrestrial organisms: A study of the transport and transformation of arsenic in plants, fungi, fur and feathers, using conventional speciation analysis and X-ray absorption spectroscopy. *Doctoral dissertation*, 2007.

Szpunar J. Trace element speciation analysis of biomaterials by high-performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometric detection. *Trends in Analytical Chemistry*, 2000. 19(2-3): 127–137.

Szpunar J., Pellerin P., Makarov A., Doco T., Williams P., Medina B., Łobiński R. Speciation analysis for biomolecular complexes of lead in wine by size-exclusion high-performance liquid chromatography-inductively coupled plasma mass spectrometry. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 1998. 13(8): 749–754.

Tack F.M.G., Verloo M.G. Chemical speciation and fractionation in soil and sediment heavy metal analysis: a review. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 1995. 59(2-4): 225–238.

Templeton D.M., Ariese F., Cornelis R., Danielsson L.G., Muntau H., van Leeuwen H.P., Lobinski R. Guidelines for terms related to chemical speciation and fractionation of elements. Definitions, structural aspects, and methodological approaches (IUPAC Recommendations 2000). *Pure and applied chemistry*, 2000. 72(8): 1453–1470.

Tessier A., Campbell P.G., Bisson M. Sequential extraction procedure for the speciation of particulate trace metals. *Analytical chemistry*, 1979. 51(7): 844–851.

Ure M., Thomas R. D., Littlejohn D. Ammonium acetate extracts and their analysis for the speciation of metal ions in soils and sediments. *International journal of environmental analytical chemistry*, 1993. 51(1-4): 65–84.

Ure M., Thomas R., Littlejohn D. Speciation Analysis for Extraction of Heavy Metals in Soils and Sediments. *Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 1992, 51: 65–84.

Vacchina V., Mari S., Czernic P., Marquès L., Pianelli K., Schaumlöffel D., Lebrun M., Łobiński R. Speciation of nickel in a hyperaccumulating plant by high-performance liquid chromatography–inductively coupled plasma mass spectrometry and electrospray MS/MS assisted by cloning using yeast complementation. *Analytical Chemistry*, 2003, 75(11): 2740–2745.

Wang Z.H., Song M., Ma Q.L., Ma H.M., Liang S.C. Two-phase aqueous extraction of chromium and its application to speciation analysis of chromium in plasma. *Microchimica Acta*, 2000, 134(1-2): 95–99.

Warburton E., Goenaga-Infante H. Methane mixed plasma—improved sensitivity of inductively coupled plasma mass spectrometry detection for selenium speciation analysis of wheat-based food. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2007, 22(4): 370–376.

Wuilloud R.G., Kannamkumarath S.S., Caruso J.A. Speciation of nickel, copper, zinc, and manganese in different edible nuts: a comparative study of molecular size distribution by SEC–UV–ICP–MS. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2004, 379(3): 495–503.

Xie R., Johnson W., Spayd S., Hall G.S., Buckley B. Arsenic speciation analysis of human urine using ion exchange chromatography coupled to inductively coupled plasma mass spectrometry. *Analytica chimica acta*, 2006, 578(2): 186–194.

Yanez J., Fierro V., Mansilla H., Figueroa L., Cornejo L., Barnes R.M. Arsenic speciation in human hair: a new perspec-

tive for epidemiological assessment in chronic arsenicism. *Journal of Environmental Monitoring*, 2005, 7(12): 1335–1341.

Yanes E.G., Miller-Ihli N.J. Cobalamin speciation using reversed-phase micro-high-performance liquid chromatography interfaced to inductively coupled plasma mass spectrometry. *Spectrochimica Acta. Part B*, 2004, 59: 891–899.

Yang H., Liu W., Li B., Zhang H., Liu X., Chen D. Speciation Analysis for Iodine in Groundwater Using High Performance Liquid Chromatography-Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry (HPLC-ICP-MS). *Geostandards and Geoanalytical Research*, 2007, 31(4): 345–351.

Yuan X., Huang H., Zeng G., Li H., Wang J., Zhou C., Zhu H., Pei H., Liu Zh., Liu Z. Total concentrations and chemical speciation of heavy metals in liquefaction residues of sewage sludge. *Bioresource technology*, 2011, 102(5): 4104–4110.

Zhang N., Suleiman J.S., He M., Hu B. Chromium (III)-imprinted silica gel for speciation analysis of chromium in environmental water samples with ICP-MS detection. *Talanta*, 2008, 75(2): 536–543.

Zheng F., Hu B. Dual-column capillary microextraction (CME) combined with electrothermal vaporization inductively coupled plasma mass spectrometry (ETV-ICP-MS) for the speciation of arsenic in human hair extracts. *Journal of mass spectrometry*, 2010, 45(2): 205–214.

Zheng J., Ohata M., Furuta N. Reversed-phase liquid chromatography with mixed ion-pair reagents coupled with ICP-MS for the direct speciation analysis of selenium compounds in human urine. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2002, 17(7): 730–735.

SPECIATION ANALYSIS BY CHEMICAL ELEMENTS IN ENVIRONMENTAL SAMPLES: A CONTEMPORARY VIEW

O.P. Ajsuvakova

All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Grina st. 7/1, 117216, Moscow, Russia;

People's Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaiya st., 6, Moscow, Russia

ABSTRACT. Speciation analysis is one of the new directions in analytical chemistry and allows qualitative and quantitative determination of the compounds (species) of various chemical elements in biosamples, minerals and rocks, food and pharmaceutical products, etc. The definition of metal compounds (metal speciation) provides accurate information about consumption, metabolic pathways, toxicology, the movement of metals between different environmental samples. Determination of the general containing of elements (regardless of the occurrence form) in various environmental samples does not allow an accurate assessment of their potential environmental impact, whereas for a complete description of the behavior of a chemical element in a biogeochemical system, it is required to determine its oxidative state and binding to a complex with organic or inorganic ligands. The principal tasks in speciation analysis of chemical elements are the identification and quantification of chemical species in the form of which the element is present in the sample. The fulfillment of these tasks is often hampered by extremely low concentrations of the analyte and a complex composition of the sample. Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP/MS) is one of the most effective methods for determining the compounds of chemical elements (As, Hg, Se, Ni, Cr, Cd, Zn, Fe, etc.) in a variety of environmental samples while performing speciation analysis. The data obtained through speciation analysis are valuable for criminalistics, toxicological research, fundamental work in the field of biology and medicine. Following with the policy of import substitution in Russia, speciation analysis is especially relevant in the detection of counterfeit drugs and food products.

KEYWORDS: speciation analysis, oxidative state, complexation, inductively coupled plasma mass spectrometry, chemical element species.

REFERENCES

Berezkina E.S., Lakarova E.V., Lomakin Yu.V., Skalny A.V. [Actual problems of analytical research in bioelementology]. *Voprosu biologicheskoi, medicinskoj i farmacevticheskoi khimii*. 2011, 9(6): 14–18 (In Russ.).

Vovkotrub A.G., Salulev A.B., Strekalovsky V.N. [The real analysis of products of the reactions proceeding in the environment of aggressive condensed gases by Raman spectroscopy]. *Problemu spektroskopii i spectrometrii*. 2010, 26: 201–208.

- Golokhvast K.S., Nikiforov P.A., Kiku P.F., Chayka V.V., Avtomonov E.G., Chernyshev V.V., Khristoforova N.K., Cherkryzhov I.Yu., Safronov P.P., Gulkov A.N. [Atmospheric suspensions of Vladivostok City: granulometric and substantial analysis]. *Ecologiya cheloveka*. 2013, 1: 14–19 (In Russ.).
- Koscheeva O.S., Shuvaeva O.V., Shtadler D.V., Kuznetsova L.I. [The heteropoly compounds using for the determination of arsenic chemical forms in natural waters]. *Khimiya v interesah ustoichivogo razvitiya*. 2005, 13: 469–477 (In Russ.).
- Moskvin L.N., Semenov V.G., Efimov A.A., Pykhteev O.Yu. [Material analysis of steel corrosion products in water coolants of thermal and nuclear power plants]. *Zhurnal analyticheskoi khimii*. 2005, 60(12): 1308–1315 (In Russ.).
- Skalnay M.G., Jaiswal S.K., Prakash R., Prakash N.T., Grabeklis A.R., Zhegalova I.V., Zhang F., Guo X., Tinkov A.A., Skalny A.V. [The effect of cultivation on seleniferous soil on the level of macroelements in cereals]. *Microelementy v medicine*. 2017, 18(4): 8–12 (In Russ.).
- Skalny A.V., Lakarova E.V., Kuznetsov V.V., Skalnaya M.G. [Analytical methods of bioelementology]. Sankt-Petersburg: Nauka, 2009. 262 (in Russ.).
- Skalny A.V., Vaytchanina E.S. [Prospects for the using of analysis of chemical species (“Speciation analysis”) in biology and medicine]. *Kliniko-laboratory consilium*. 2008, 3(22): 26–32 (in Russ.).
- Skalny A.V., Detkov V., Yu., Grabeklis A.R., Berezkina E.S. [Detection technology of metal toxicosis risk in the pediatric population (case study of North-West federal district)]. *Technologii zhivyyh system*. 2013, 10(7): 3–6.
- Skalny A.V., Suldin A.V., Ivanova N.A., Sambulova A.A., Lipina M.V. [Development of medicines for treatment and prevention of zinc, copper, manganese, chromium and cobalt deficiency]. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2011. 15(134): 123–126 (In Russ.).
- Timerbaev A.R. [Determination of metal species in biological samples: From speciation analysis to metallomics]. *Zhurnal analyticheskoi khimii*, 2012. 67(2): 214–221 (In Russ.).
- Ammann A.A. Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP MS): a versatile tool. *Journal of Mass Spectrometry*. 2007, 42(4): 419–427.
- Aaseth J., Ajsuvakova O.P., Skalny A.V., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. Chelator combination as therapeutic strategy in mercury and lead poisonings. *Coordination Chemistry Reviews*. 2018, 358: 1–12.
- B’hymmer, C., Caruso J.A. Arsenic and its speciation analysis using high-performance liquid chromatography and inductively coupled plasma mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2004, 1045 (1-2): 1–13.
- Bandura D.R., Baranov V.I., Ornatsky O.I., Antonov A., Kinach R., Lou X., Pavlov S., Vorobiev S., Dick J.E., Tanner S.D. Mass cytometry: technique for real time single cell multitarget immunoassay based on inductively coupled plasma time-of-flight mass spectrometry. *Analytical chemistry*. 2009, 81(16): 6813–6822.
- Batista B.L., Nacano L.R., De Souza S.S., Barbosa Jr.F. Rapid sample preparation procedure for As speciation in food samples by LC-ICP-MS. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 2012. 29(5): 780–788.
- Beauchemin D. Inductively coupled plasma mass spectrometry. *Analytical chemistry*. 2010, 82(12): 4786–4810.
- Becker J. S., Zoriy M., Becker J. S., Dobrowolska J., Matusch A. Laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry (LA-ICP-MS) in elemental imaging of biological tissues and in proteomics. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2007. 22(7): 736–744.
- Benhabib K., Town R.M., van Leeuwen H.P. Dynamic speciation analysis of atrazine in aqueous latex nanoparticle dispersions using solid phase microextraction (SPME). *Langmuir*, 2009. 25(6): 3381–3386.
- Bernaus A., Gaona X., Esbrí J.M., Higuera P., Falkenberg G., Valiente M. Microprobe techniques for speciation analysis and geochemical characterization of mine environments: the mercury district of Almadén in Spain. *Environmental science & technology*, 2006. 40(13): 4090–4095.
- Bjørklund G., Aaseth J., Ajsuvakova O.P., Nikonorov A.A., Skalny A.V., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. Molecular interaction between mercury and selenium in neurotoxicity. *Coordination Chemistry Reviews*. 2017, 332: 30–37.
- Cabañero A.I., Madrid Y., Cámara C. Enzymatic probe sonication extraction of Se in animal-based food samples: a new perspective on sample preparation for total and Se speciation analysis. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2005. 381(2): 373–379.
- Cavicchioli A., La-Scalea M.A., Gutz I.G. Analysis and speciation of traces of arsenic in environmental, food and industrial samples by voltammetry: a review. *Electroanalysis*, 2004. 16(9): 697–711.
- Centineo G., González E.B., Sanz-Medel A. Multielemental speciation analysis of organometallic compounds of mercury, lead and tin in natural water samples by headspace-solid phase microextraction followed by gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 2004. 1034(1-2): 191–197.
- Ceulemans M., Adams F.C. Integrated sample preparation and speciation analysis for the simultaneous determination of methylated species of tin, lead and mercury in water by purge-and-trap injection-capillary gas chromatography-atomic emission spectrometry. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 1996. 11(3): 201–206.
- Ceulemans M., Witte C., Łobiński R., Adams F.C. Simplified sample preparation for GC speciation analysis of organotin in marine biomaterials. *Applied organometallic chemistry*, 1994. 8(5): 451–461.
- Chéry C. C., De Cremer K., Cornelis R., Vanhaecke F., Moens L. Optimisation of ICP-dynamic reaction cell-MS as specific detector for the speciation analysis of vanadium at therapeutic levels in serum. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2003. 18(9): 1113–1118.
- Cornelis R. Unique possibilities offered by radio-tracers for speciation analysis of trace elements in biological fluids and tissues. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2000. 244(2): 255–257.
- Cornelis R., Caruso J.A., Crews H., Heumann K.G. Handbook of elemental speciation II: species in the environment, food, medicine and occupational health. John Wiley & Sons, 2005.
- Cornelis, R. Unique possibilities offered by radio-tracers for speciation analysis of trace elements in biological fluids and tissues. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2000. 244(2): 255–257.
- da Silva E.G., Mataveli L.R.V., Arruda M.A.Z. Speciation analysis of selenium in plankton, Brazil nut and human urine samples by HPLC–ICP-MS. *Talanta*, 2013. 110: 53–57.

- de Carvalho Oliveira R., Santelli R. Occurrence and chemical speciation analysis of organotin compounds in the environment: a review. *Talanta*, 2010. 82(1): 9–24.
- Dernovics M., Lobinski R. Speciation Analysis of Selenium Metabolites in Yeast-Based Food Supplements by ICPMS-Assisted Hydrophilic Interaction HPLC-Hybrid Linear Ion Trap/Orbitrap MSn. *Analytical chemistry*, 2008. 80(11): 3975–3984.
- Dirkx W.M., Lobiński R., Adams F.C. Speciation analysis of organotin in water and sediments by gas chromatography with optical spectrometric detection after extraction separation. *Analytica chimica acta*, 1994. 286(3): 309–318.
- Dong L.M., Yan X.P., Li Y., Jiang Y., Wang S.W., Jiang D.Q. On-line coupling of flow injection displacement sorption pre-concentration to high-performance liquid chromatography for speciation analysis of mercury in seafood. *Journal of chromatography A*, 2004. 1036(2): 119–125.
- Dórea J.G., Wimer W., Marques R.C., Shade C. Automated speciation of mercury in the hair of breastfed infants exposed to ethylmercury from thimerosal-containing vaccines. *Biological trace element research*, 2011. 140(3): 262–271.
- El-Jammal A., Templeton D.M. Iron-hydroxypyridone redox chemistry: kinetic and thermodynamic limitations to Fenton activity. *Inorganica chimica acta*, 1996. 245(2): 199–207.
- Esteban-Fernández D., Gómez-Gómez M. M., Canas B., Verdaguer J.M., Ramirez R., Palacios M.A. Speciation analysis of platinum antitumoral drugs in impacted tissues. *Talanta*, 2007. 72(2): 768–773.
- Goullé J.P., Mahieu L., Castermant J., Neveu N., Bonneau L., Lainé G., Bouige D., Lacroix C. Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair: Reference values. *Forensic Science International*, 2005. 153(1): 39–44.
- Harms J., Schwedt G. Applications of capillary electrophoresis in element speciation analysis of plant and food extracts. *Fresenius' journal of analytical chemistry*, 1994. 350 (1-2): 93–100.
- Hata A., Endo Y., Nakajima Y., Ikebe M., Ogawa M., Fujitani N., Endo G. HPLC-ICP-MS speciation analysis of arsenic in urine of Japanese subjects without occupational exposure. *Journal of occupational health*, 2007. 49(3): 217–223.
- Heller-Zeisler S.F., Donais M.K., Zeisler R. Instrumental neutron activation analysis for quality assurance of a hair reference material for mercury speciation. *Journal of radioanalytical and nuclear chemistry*, 1998. 233(1-2): 55–57.
- Hirner A.V. Trace element speciation in soils and sediments using sequential chemical extraction methods. *International journal of environmental analytical chemistry*, 1992. 46(1-3): 77–85.
- Hou X., Dahlgard H., Nielsen S.P. Chemical speciation analysis of 129I in seawater and a preliminary investigation to use it as a tracer for geochemical cycle study of stable iodine. *Marine Chemistry*, 2001. 74(2-3): 145–155.
- Jackson B.P., Bertsch P.M. Determination of arsenic speciation in poultry wastes by IC-ICP-MS. *Environmental Science & Technology*, 2001. 35(24): 4868–4873.
- Jackson B.P., Bertsch P.M., Cabrera M.L., Camberato J.J., Seaman J.C., Wood C.W. Trace element speciation in poultry litter. *Journal of Environmental Quality*, 2003. 32(2): 535–540.
- Jakubowski N., Jepkens B., Stuewer D., Berndt H. Speciation analysis of chromium by inductively coupled plasma mass spectrometry with hydraulic high pressure nebulization. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 1994. 9(3): 193–198.
- Jedynak L., Kowalska J., Harasimowicz J., Golimowski J. Speciation analysis of arsenic in terrestrial plants from arsenic contaminated area. *Science of the total environment*, 2009. 407(2): 945–952.
- Jitaru P., Cozzi G., Gambaro A., Cescon P., Barbante C. Simultaneous speciation analysis of glutathione peroxidase, seleno-protein P and selenoalbumin in human serum by tandem anion exchange-affinity HPLC and on-line isotope dilution ICP-quadrupole MS. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2008. 391(2): 661–669.
- Jitaru P., Prete M., Cozzi G., Turetta C., Cairns W., Seraglia R., Traldi P., Cescon P., Barbante C. Speciation analysis of selenoproteins in human serum by solid-phase extraction and affinity HPLC hyphenated to ICP-quadrupole MS. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2008. 23(3): 402–406.
- Kakoulli I., Prikhodko S.V., Fischer C., Cilluffo M., Uribe M., Bechtel H.A., Fakra S.C., Marcus M.A. Distribution and chemical speciation of arsenic in ancient human hair using synchrotron radiation. *Analytical chemistry*, 2013. 86(1): 521–526.
- Kannamkumarath S. S., Wrobel K., Wrobel K., B'Hymer C., Caruso J. A. Capillary electrophoresis-inductively coupled plasma-mass spectrometry: an attractive complementary technique for elemental speciation analysis. *Journal of Chromatography A*. 2002. 975(2): 245–266.
- Katz S. A., Salem H. The biological and environmental chemistry of chromium. New York: VCH Publishers, 1994.
- Kintz P., Ginet M., Marques N., Cirimele V. Arsenic speciation of two specimens of Napoleon's hair. *Forensic science international*, 2007. 170(2-3): 204–206.
- Künemeyer J., Terborg L., Meermann B., Brauckmann C., Möller I., Scheffer A., Karst U. Speciation analysis of gadolinium chelates in hospital effluents and wastewater treatment plant sewage by a novel HILIC/ICP-MS method. *Environmental science & technology*, 2009. 43(8): 2884–2890.
- Laffont L., Maurice L., Amouroux D., Navarro P., Monperrus M., Sonke J.E., Behra P. Mercury speciation analysis in human hair by species-specific isotope-dilution using GC-ICP-MS. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2013. 405(9): 3001–3010.
- Lalère B., Szpunar J., Budzinski H., Garrigues P., Donard O.F. Speciation analysis for organotin compounds in sediments by capillary gas chromatography with flame photometric detection after microwave-assisted acid leaching. *Analyst*, 1995. 120(11): 2665–2673.
- Lange-Hesse K., Dunemann L., Schwedt G. Development of a combined ultra- and diafiltration technique for use in speciation analysis of protein-bound cadmium in plants. *Fresenius' journal of analytical chemistry*, 1991. 339(4): 240–244.
- Liu L., He B., Yun Z., Sun J., Jiang G. Speciation analysis of arsenic compounds by capillary electrophoresis on-line coupled with inductively coupled plasma mass spectrometry using a novel interface. *Journal of Chromatography A*, 2013. 1304: 227–233.
- Lobiński R., Adams F.C. Sensitive speciation analysis of lead ion environmental waters by capillary gas chromatography microwave-induced plasma atomic emission spectrometry. *Analytica chimica acta*, 1992. 262(2): 285–297.

- Mandal B.K., Ogra Y., Suzuki K.T. Speciation of arsenic in human nail and hair from arsenic-affected area by HPLC-inductively coupled argon plasma mass spectrometry. *Toxicology and applied Pharmacology*, 2003. 189(2): 73–83.
- Mandiwana K.L., Panichev, N. Speciation analysis of plants in the determination of V (V) by ETAAS. *Talanta*, 2006. 70(5): 1153–1156.
- McSheehy S., Yang W., Pannier F., Szpunar J., Łobiński R., Auger J., Potin-Gautier M. Speciation analysis of selenium in garlic by two-dimensional high-performance liquid chromatography with parallel inductively coupled plasma mass spectrometric and electrospray tandem mass spectrometric detection. *Analytica Chimica Acta*, 2000. 421(2): 147–153.
- Miekeley N., Pereira R.C., Casartelli E.A., Almeida A.C., de F.B. Carvalho M. Inorganic speciation analysis of selenium by ion chromatography-inductively coupled plasma-mass spectrometry and its application to effluents from a petroleum refinery. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, 2005. 60(5): 633–641.
- Miquel E., Alegría A., Barberá R., Farré R. Speciation analysis of calcium, iron, and zinc in casein phosphopeptide fractions from toddler milk-based formula by anion exchange and reversed-phase high-performance liquid chromatography–mass spectrometry/flame atomic-absorption spectroscopy. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2005. 381(5): 1082–1088.
- Moldovan M., Krupp E.M., Holliday A.E., Donard O.F. High resolution sector field ICP-MS and multicollector ICP-MS as tools for trace metal speciation in environmental studies: a review. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2004. 19(7): 815–822.
- Montaser A. (Ed). *Inductively coupled plasma mass spectrometry*. John Wiley & Sons, 1998.
- Montes-Bayón M., DeNicola K., Caruso J. A. Liquid chromatography–inductively coupled plasma mass spectrometry. *Journal of chromatography A*, 2003. 1000(1-2): 457–476.
- Muñiz C.S., Gayón J.M.M., Alonso J.I.G., Sanz-Medel A. Speciation of essential elements in human serum using anion-exchange chromatography coupled to post-column isotope dilution analysis with double focusing ICP-MS. *Journal of analytical atomic spectrometry*, 2001. 16(6): 587–592.
- Nevado J.B., Martín-Doimeadios R.R., Bernardo F.G., Fariñas N.R., Ropero M.P. Mercury speciation analysis in terrestrial animal tissues. *Talanta*, 2012. 99: 859–864.
- Nischwitz V., Berthele A., Michalke B. Speciation analysis of selected metals and determination of their total contents in paired serum and cerebrospinal fluid samples: An approach to investigate the permeability of the human blood-cerebrospinal fluid-barrier. *Analytica chimica acta*, 2008. 627(2): 258–269.
- Pereiro I.R., Schmitt V.O., Szpunar J., Donard O.F., Łobiński R. Speciation analysis for organotin compounds in biomaterials after integrated dissolution, extraction, and derivatization in a focused microwave field. *Analytical chemistry*, 1996. 68(23): 4135–4140.
- Pergantis, S. Speciation of arsenic animal feed additives by microbore high-performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometry. *Analyst*, 1997. 122(10): 1063–1068.
- Persson D.P., Hansen T.H., Holm P.E., Schjoerring J.K., Hansen H.C.B., Nielsen J., Cakmak I., Husted S. Multi-elemental speciation analysis of barley genotypes differing in tolerance to cadmium toxicity using SEC-ICP-MS and ESI-TOF-MS. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2006. 21(10): 996–1005.
- Persson D.P., Hansen T.H., Laursen K.H., Schjoerring J.K., Husted S. Simultaneous iron, zinc, sulfur and phosphorus speciation analysis of barley grain tissues using SEC-ICP-MS and IP-ICP-MS. *Metallomics*, 2009. 1(5): 418–426.
- Piñero A.M., Moreda-Piñero J., Alonso-Rodríguez E., López-Mahía P., Muniategui-Lorenzo S., Prada-Rodríguez D. Arsenic species determination in human scalp hair by pressurized hot water extraction and high performance liquid chromatography-inductively coupled plasma-mass spectrometry. *Talanta*, 2013. 105: 422–428.
- Popp M., Hann S., Koellensperger G. Environmental application of elemental speciation analysis based on liquid or gas chromatography hyphenated to inductively coupled plasma mass spectrometry—a review. *Analytica Chimica Acta*. 2010. 668(2): 114–129.
- Raab A., Hansen H. R., Zhuang L., Feldmann J. Arsenic accumulation and speciation analysis in wool from sheep exposed to arsenosugars. *Talanta*, 2002. 58(1): 67–76.
- Raab, A., Feldmann J. Arsenic speciation in hair extracts. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2005. 381(2): 332–338.
- Rayman M.P., Infante H.G., Sargent M. Food-chain selenium and human health: spotlight on speciation. *British journal of nutrition*, 2008. 100(2): 238–253.
- Rosen A. L., Hieftje G. M. Inductively coupled plasma mass spectrometry and electrospray mass spectrometry for speciation analysis: applications and instrumentation. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*. 2004, 59(2): 135–146.
- Sanchez L.F., Szpunar J. Speciation analysis for iodine in milk by size-exclusion chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometric detection (SEC-ICP MS). *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 1999. 14(11): 1697–1702.
- Sanz E., Munoz-Olivas R., Camara C., Sengupta M.K., Ahamed S. Arsenic speciation in rice, straw, soil, hair and nails samples from the arsenic-affected areas of Middle and Lower Ganga plain. *Journal of Environmental Science and Health Part A*, 2007. 42(12): 1695–1705.
- Schaumlöffel D., Ouerdane L., Bouyssiere B., Łobiński, R. Speciation analysis of nickel in the latex of a hyperaccumulating tree *Sebertia acuminata* by HPLC and CZE with ICP MS and electrospray MS-MS detection. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2003. 18(2): 120–127.
- Schmidt L., Bizzi C.A., Duarte F.A., Dressler V.L., Flores E.M. Evaluation of drying conditions of fish tissues for inorganic mercury and methylmercury speciation analysis. *Microchemical Journal*, 2013. 108: 53–59.
- Shraim A., Cui X., Li S., Ng J.C., Wang J., Jin Y., Liu Y., Guo L., Li D., Wang S., Zhang R., Hirano S. Arsenic speciation in the urine and hair of individuals exposed to airborne arsenic through coal-burning in Guizhou, PR China. *Toxicology Letters*, 2003. 137(1-2): 35–48.
- Sloth J.J., Larsen E.H., Julshamn K. Selective arsenic speciation analysis of human urine reference materials using gradient elution ion-exchange HPLC-ICP-MS. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2004. 19(8): 973–978.

- Smith P.G. Arsenic biotransformations in terrestrial organisms: A study of the transport and transformation of arsenic in plants, fungi, fur and feathers, using conventional speciation analysis and X-ray absorption spectroscopy. Doctoral dissertation, 2007.
- Szpunar J. Trace element speciation analysis of biomaterials by high-performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometric detection. *Trends in Analytical Chemistry*, 2000. 19(2-3): 127–137.
- Szpunar J., Pellerin P., Makarov A., Doco T., Williams P., Medina B., Łobiński R. Speciation analysis for biomolecular complexes of lead in wine by size-exclusion high-performance liquid chromatography-inductively coupled plasma mass spectrometry. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 1998. 13(8): 749–754.
- Tack F.M.G., Verloo M.G. Chemical speciation and fractionation in soil and sediment heavy metal analysis: a review. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 1995. 59(2-4): 225–238.
- Templeton D.M., Ariese F., Cornelis R., Danielsson L.G., Muntau H., van Leeuwen H.P., Lobinski R. Guidelines for terms related to chemical speciation and fractionation of elements. Definitions, structural aspects, and methodological approaches (IUPAC Recommendations 2000). *Pure and applied chemistry*, 2000. 72(8): 1453–1470.
- Tessier A., Campbell P.G., Bisson M. Sequential extraction procedure for the speciation of particulate trace metals. *Analytical chemistry*, 1979. 51(7): 844–851.
- Ure M., Thomas R. D., Littlejohn D. Ammonium acetate extracts and their analysis for the speciation of metal ions in soils and sediments. *International journal of environmental analytical chemistry*, 1993. 51(1-4): 65–84.
- Ure M., Thomas R., Littlejohn D. Speciation Analysis for Extraction of Heavy Metals in Soils and Sediments. *Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 1992. 51: 65–84.
- Vacchina V., Mari S., Czernic P., Marquès L., Pianelli K., Schaumlöffel D., Lebrun M., Łobiński R. Speciation of nickel in a hyperaccumulating plant by high-performance liquid chromatography– inductively coupled plasma mass spectrometry and electrospray MS/MS assisted by cloning using yeast complementation. *Analytical Chemistry*. 2003, 75(11): 2740–2745.
- Wang Z.H., Song M., Ma Q.L., Ma H.M., Liang S.C. Two-phase aqueous extraction of chromium and its application to speciation analysis of chromium in plasma. *Microchimica Acta*, 2000. 134(1-2): 95–99.
- Warburton E., Goenaga-Infante H. Methane mixed plasma—improved sensitivity of inductively coupled plasma mass spectrometry detection for selenium speciation analysis of wheat-based food. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2007. 22(4): 370–376.
- Wuilloud R.G., Kannamkumarath S.S., Caruso J.A. Speciation of nickel, copper, zinc, and manganese in different edible nuts: a comparative study of molecular size distribution by SEC–UV–ICP–MS. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2004. 379(3): 495–503.
- Xie R., Johnson W., Spayd S., Hall G.S., Buckley B. Arsenic speciation analysis of human urine using ion exchange chromatography coupled to inductively coupled plasma mass spectrometry. *Analytica chimica acta*, 2006. 578(2): 186–194.
- Yanez J., Fierro V., Mansilla H., Figueroa L., Cornejo L., Barnes R.M. Arsenic speciation in human hair: a new perspective for epidemiological assessment in chronic arsenicism. *Journal of Environmental Monitoring*. 2005, 7(12): 1335–1341.
- Yanes E.G., Miller-Ihli N.J. Cobalamin speciation using reversed-phase micro-high-performance liquid chromatography interfaced to inductively coupled plasma mass spectrometry. *Spectrochimica Acta. Part B*. 2004, 59: 891–899.
- Yang H., Liu W., Li B., Zhang H., Liu X., Chen D. Speciation Analysis for Iodine in Groundwater Using High Performance Liquid Chromatography-Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry (HPLC-ICP-MS). *Geostandards and Geoanalytical Research*, 2007. 31(4): 345–351.
- Yuan X., Huang H., Zeng G., Li H., Wang J., Zhou C., Zhu H., Pei H., Liu Zh., Liu Z. Total concentrations and chemical speciation of heavy metals in liquefaction residues of sewage sludge. *Bioresource technology*, 2011. 102(5): 4104–4110.
- Zhang N., Suleiman J.S., He M., Hu B. Chromium (III)-imprinted silica gel for speciation analysis of chromium in environmental water samples with ICP-MS detection. *Talanta*, 2008. 75(2): 536–543.
- Zheng F., Hu B. Dual-column capillary microextraction (CME) combined with electrothermal vaporization inductively coupled plasma mass spectrometry (ETV-ICP-MS) for the speciation of arsenic in human hair extracts. *Journal of mass spectrometry*, 2010. 45(2): 205–214.
- Zheng J., Ohata M., Furuta N. Reversed-phase liquid chromatography with mixed ion-pair reagents coupled with ICP-MS for the direct speciation analysis of selenium compounds in human urine. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2002. 17(7): 730–735.

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА – СВИДЕТЕЛЬСТВО СНИЖЕННОЙ ДЕЕСПОСОБНОСТИ НИТРОКСИДА?

В.И. Петухов ^{1*}, Л.Х. Баумане ²

¹ Владимирский государственный университет, г. Владимир, Россия

² Латвийский институт органического синтеза, г. Рига, Латвия

РЕЗЮМЕ. Представлена гипотеза, с помощью которой авторы пытаются объяснить происхождение сидеропенических симптомов у пациентов с различными формами железодефицитных состояний (ЖДС).

Под наблюдением находилось 116 здоровых лиц (32 мужчины и 84 женщины в возрасте от 17 до 78 лет), у которых была обнаружена корреляция (Pearson) между интенсивностью сигнала NO-радикала на ЭПР-спектрограмме и уровнем ферритина в сыворотке крови (критерий обеспеченности железом): $r = 0,57$ ($p < 0,05$). Спектрометрические исследования сделаны методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) с использованием диэтилтиокарбамата (ДЭТК) *in vitro* (в качестве ловушки).

Проблема надежной диагностики ЖДС приобретает ещё большее значение в связи с вероятной зависимостью биодоступности оксида азота (NO) от уровня железа в организме. Существование такой зависимости можно допустить, если принять во внимание современную концепцию о трехкомпонентной системе (NO, свободные тиолы, негемовое железо). Эта биосистема существует в клетке как постоянный источник монооксида азота, точнее, его наиболее реактогенных форм: нитрозония (NO⁺) и нитроксила (NO⁻ или HNO).

Известно, что слабость скелетных мышц является патогномичным симптомом железодефицитной анемии. Кроме того, при ЖДС можно наблюдать ухудшение коронарного кровотока (в результате нарушения перистальтики коронарных сосудов) и снижение сократительной способности миокарда, а также ослабление тонуса и перистальтических сокращений полых мышечных органов.

Согласно гипотезе авторов, все типичные проявления ЖДС (регенеративные нарушения, мышечная слабость, когнитивные расстройства, *pica chlorotica* и др.) могут объясняться функциональной недостаточностью нитроксида. В основе предложенной гипотезы лежит идея синхронизации (критичности) процессов, обеспечивающих посредническую функцию монооксида азота.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оксид азота (NO), железодефицитные состояния (ЖДС), ЭПР-спектроскопия.

ВВЕДЕНИЕ

Клиническую картину железодефицитных состояний (ЖДС) отличает не только многообразие и «экзотичность» симптомов (например, *pica chlorotica*), но и отсутствие бесспорных толкований возможного происхождения этих симптомов. Например, для объяснения мышечной слабости – одного из наиболее характерных признаков ЖДС, обычно ссылаются на многочисленное семейство Fe-содержащих ферментов, активность которых, якобы, напрямую зависит от уровня железа в организме. Однако, несмотря на «живучесть» этой гипотезы, существующей уже не один десяток лет, так и не удалось получить её бесспорное подтверждение.

Следуя этой концепции, трудно понять, почему даже при умеренном Fe-дефиците, когда уровень гемоглобина ещё в пределах нормы (а на его поддержание расходуется не менее 70–75% от общего количества железа), Fe-содержащие ферменты, потребность которых в этом металле менее 1%, уже испытывают (если судить по появлению мышечной слабости) недостаток железа?

Почему не все Fe-зависимые ферменты одинаково чувствительны к дефициту железа, например, каталаза, содержание которой может оставаться неизменным даже при выраженном недостатке железа?

Немало противоречий можно обнаружить и в объяснении причин когнитивных и регенера-

* Адрес для переписки:

Петухов Валерий Иванович

E-mail: vip-val@yandex.ru

торных нарушений, присущих ЖДС, которые нередко связывают с «тканевой гипоксией», определяемой зачастую «на глаз» (без всяких дополнительных уточнений).

Поэтому поиск новых подходов в объяснении генеза клинических признаков ЖДС вполне оправдан.

Ц е л ь р а б о т ы – представить один из таких подходов (в качестве гипотезы).

Железодефицитные состояния условно делят на явный – железодефицитная анемия (ЖДА), и скрытый (латентный) дефицит железа (ЛДЖ). Последний диагностируют при нормальных показателях гемоглобина (Hb) и эритроцитов в крови, но сниженном уровне сывороточного ферритина ($< 15\text{--}30$ нг/мл) и увеличенном содержании в крови растворимого рецептора к трансферрину (sTfR) $> 8,5$ мг/л. Клиническая манифестация ЖДС может быть представлена в виде следующих основных групп сидеропенических симптомов.

1. Снижение сократительной способности мышечной ткани (независимо от вида мускулатуры). Признак характерен для ЖДА и не встречается при других анемиях.

2. Нарушение регенерации покровных тканей (кожа и её придатки, слизистая желудочно-кишечного тракта и др.), когда убыль клеток (апоптоз) в количественном отношении превосходит клеточную репродукцию.

3. Когнитивные расстройства (патогномичны для ЖДС).

4. Извращение вкуса и обоняния (pica chlorotica). Тесная связь этих симптомов с ЖДА используется в дифференциальной диагностике анемий.

Признаки гемодинамических нарушений (тахикардия даже при незначительной физической нагрузке, головокружение, головная боль, обмороки и др.), присущие не только ЖДС, но и всем без исключения анемическим синдромам, не включены в этот перечень, так как имеют общую и понятную причину – гемодилюцию.

Представленные четыре группы патогномичных сидеропенических симптомов выглядят разнородными только на первый взгляд. Все они (по крайней мере, предположительно) могут иметь единое происхождение (общий патогенез), в основе которого, возможно, лежит недостаточная дееспособность монооксида азота, причинно связанная с ЖДС. Аргументы в пользу такого предположения для каждой из групп приводятся ниже, как и один из возможных ответов на во-

прос, как функциональная активность оксида азота зависит от уровня железа в организме.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 116 человек (32 мужчины и 84 женщины), в возрасте 17–78 лет (медиана 20 лет), большинство из них (93 чел.) – студенты университета (г. Владимир).

Получение образца эпидермальных клеток для ЭПР-спектроскопии, которое происходило с обязательного добровольного согласия исследуемых, сводилось к следующему. В затылочной области непосредственно у кожи волосистой части головы отрезали пучок волос (длиной 2 см и толщиной 0,5 см) и помещали его в инсулиновый шприц с раствором диэтилтиокарбамата (ДЭТК) (40 мг ДЭТК на 0,4 мл физиологического раствора), присутствие которого способствует образованию парамагнитных монокислотных комплексов железа (МНКЖ). Образец инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем замораживали в жидком азоте при $t = -196$ °С. После замораживания столбики с биосубстратом извлекали из шприца и помещали в кварцевый сосуд Дьюара с жидким азотом в резонаторе ЭПР-спектрометра (Radiopan, Польша). Типичный сигнал МНКЖ-ДЭТК, который регистрируется при $t = -196$ °С, характеризуется значениями $g_{\parallel} = 2,02$ и $g_{\perp} = 2,035$ с триплетной сверхтонкой структурой. По интенсивности третьей (высокопольной) компоненты определяли в образце количество NO-радикалов. Результат выражали в условных единицах (u) в расчёте на 1 г субстрата (Vanin et al., 2004). У всех испытуемых исследовали кровь (общий анализ) и уровень ферритина в сыворотке.

Для измерения сывороточного ферритина использовали стандартный метод (ELISA).

Статистический анализ проводили с помощью стандартных пакетов компьютерных статистических программ Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень гемоглобина (Hb) в общей группе колебался от 93 до 178 г/л (в среднем 133,8 г/л), содержание ферритина в сыворотке – от 0,6 до 231 нг/мл (в среднем 33,5 нг/мл).

Другие показатели гемограммы (число эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов) были в пределах нормы. У 80 человек (69%) были выявлены железодефицитные состояния. В том числе: у 12 человек (10,3%) – ЖДА, у 68 (58,7%) – ЛДЖ, у 36

испытуемых (31%) отклонений от нормы не обнаружено.

Для того чтобы выяснить, как связаны между собой интенсивность ЭПР-сигнала нитроксида и обеспеченность организма железом (которую оценивали наряду с другими клиническими

Уровень ферритина в сыворотке крови, нг/мл ($M \pm m$)	20,5 \pm 1,2
Средняя высота NO-пика, u ($M \pm m$)	33,5 \pm 3,7
Корреляция (Pearson) между NO и уровнем ферритина r ($n=116$)	0,57 ($p < 0,05$)

Как свидетельствуют полученные данные, величина NO-пика на ЭПР-грамме имеет линейную позитивную зависимость от обеспеченности организма железом (критерий Fe-обеспеченности – уровень сывороточного ферритина). Этот факт был обнаружен авторами ранее при меньшем количестве наблюдений ($n = 50$) и несколько меньшем значении коэффициента r ($r = 0,49$; $p < 0,05$) (Petukhov et al., 2012). Показательно, что увеличение размера выборки в данном случае привело к возрастанию r , что может служить дополнительным подтверждением достоверности этой линейной связи.

Известно, что NO является короткоживущей молекулой, срок жизни которой измеряется миллисекундами. Зная это, трудно объяснить способность NO выполнять колоссальный объём работы в качестве универсального менеджера. Поэтому резонно допустить существование биологического механизма, придающего посреднической деятельности нитроксида долговременный характер.

На роль такого «механизма», по мнению А.Ф. Ванина и соавт. (Vanin et al., 2004), может претендовать постоянно действующая в клетке трёхкомпонентная химическая система, состоящая из NO, негемового Fe²⁺ и низкомолекулярных тиолов. В этой системе в режиме автокатализа (по типу реакции Белоусова–Жаботинского) происходит взаимотрансформация образующихся в ней S-нитрозотиолов (RS-NO) и динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ) с тиолсодержащими лигандами в мононуклеарной [(RS)₂Fe(NO)₂] – М-ДНКЖ и бинуклеарной [(RS)₂Fe₂(NO)₄] – Б-ДНКЖ формах.

При достаточном поступлении необходимых компонентов (NO, тиолы, Fe²⁺) система становится долговременным и дистантным (если речь идёт о циркулирующих клетках) источником оксида азота, точнее его ионизированных и более реактогенных форм – нитрозония (NO⁺) и нитроксила (NO⁻), которые способны активиро-

признаками по уровню сывороточного ферритина), был сделан анализ возможных линейных корреляций (Pearson) между этими параметрами.

Исследуемая группа – здоровые + ЖДС ($n=116$).

Результаты анализа представлены ниже.

вать мембранные АТФазы за счёт S-нитрозирирования тиоловых групп в их белковых молекулах и вызывать сдвиги в металлолигандом гомеостазе (МЛГ), например, кальция (Ca) (Tocchetti et al., 2007; Lancel et al., 2009).

Вместе с тем автоколебательный режим функционирования указанных систем, если он происходит в нормальных условиях (т.е. при достаточной плотности их распределения в цитозоле), должен неизменно приводить к синхронизации колебаний или, используя терминологию теории самоорганизованной критичности (Вак, 1996), – к критическому состоянию системы осцилляторов. Одним из критериев, по которому судят о нахождении осцилляторной системы в *критическом* состоянии, является параметр ветвления σ (branching parameter). Значения σ демонстрируют характер распространения возбуждения (энергии) в сети осцилляторов. В критическом (синхронизированном) состоянии $\sigma = 1$ (т.е. возбуждение передаётся в среднем одному соседнему осциллятору). Наряду с *критическим* существуют *докритическое* ($\sigma < 1$) и *надкритическое* ($\sigma > 1$) состояния, в которых может находиться система, функционируя при этом в режиме десинхронизации.

Можно допустить, что дефицит железа в организме, способный приводить к уменьшению числа RS-NO \leftrightarrow ДНКЖ-осцилляторов, станет причиной перехода системы в докритическое состояние ($\sigma < 1$) с закономерным снижением дееспособности NO.

На реальность таких событий указывают результаты наших наблюдений, в которых было установлено, что уровень NO (по данным ЭПР-спектроскопии) в эпидермальных клетках (волосы) при ЖДС достоверно снижен (Petukhov et al., 2012). В пользу этого предположения свидетельствует и обнаруженная заметная положительная корреляция: $r = 0,57$ ($p < 0,05$) между уровнем ферритина в сыворотке (основного показателя

обеспеченности железом) и величиной NO-сигнала на ЭПР-спектрограмме.

Клиническим аналогом надкритического состояния ($\sigma > 1$) следует, по-видимому, считать передозировку нитратов и связанное с этим резкое снижение сосудистого тонуса, а также коллапс при всех видах шока, вызванный гиперпродукцией NO индуцибельной NO-синтазой (iNOS). Интересно, что применение раствора метиленового синего для купирования шока, который связывает излишек нитроксида, помогает восстановить тонус и нормальную перистальтику сосудов, возможно за счёт реставрации критического или близкого к нему состояния системы RS-NO \leftrightarrow ДНКЖ-осцилляторов.

Весьма вероятно, что функционирование системы (RS-NO \leftrightarrow ДНКЖ)-осцилляторов вблизи критического уровня ($\sigma = 1$) обеспечивает нормальное мышечное сокращение и расслабление не только миоцитов кровеносных сосудов, но и кардиомиоцитов. Это предположение нуждается в пояснении.

Известно, что для реализации мышечного сокращения необходимы не только АТФ, но и ионы Ca^{2+} , трансмембранный трафик которых обеспечивают сразу несколько мембранных насосов: Са-АТФазы плазматической мембраны и (эндо)саркоплазматического ретикулума (SERCA), риадиноновый рецептор (RyR), Na/Ca-обменник, зависимый от Na/K-АТФазы, и др. При этом нормальную (синхронную) работу этих насосов может в значительной степени определять достаточная продукция (NO $^+$ /NO $^-$)-ионов.

Современное представление о природе сердечного автоматизма допускает существование двух синхронно работающих осцилляторов, генерирующих электрический потенциал (ЭП) в клетках пейсмекерах и кардиомиоцитах. Это так называемые «мембранные часы» в наружной мембране клетки и «кальциевые часы» в мембране саркоплазматического ретикулума (СР). Генерацию ЭП обеспечивают активные трансмембранные перемещения ионов Ca^{2+} с участием уже упомянутых кальциевых помп, работающих, по мнению исследователей, в автоматическом режиме (Lakatta et al., 2003; Maltsev, Lakatta; 2007). Роль пейсмекера в этом процессе отводится «кальциевым часам», взаимоотношения которых с «мембранными» часами строятся по принципу подчинения. Нельзя исключить, однако, что функция водителя ритма (параметра порядка) может принадлежать (NO $^+$ /NO $^-$)-

генерирующей системе (RS-NO \leftrightarrow ДНКЖ)-осцилляторов. Цепь возможных событий при этом представляется следующей.

Образование в режиме автоколебаний NO $^+$ /NO $^-$ ионов вызывает синхронное и попеременное S-нитрозирование тиолов в молекулах Са-АТФазы и RyR2 с последующей индукцией трансмембранного трафика Ca^{2+} . Это приводит к появлению потенциала действия (ПД) и чередованию мышечного сокращения (активация RyR2 и выход Ca^{2+} из СР в цитозоль) и миорелаксации (активация SERCA и обратное закачивание Ca^{2+} из цитозоля в СР).

В этом случае рабочий ритм «кальциевых» и «мембранных» часов будет зависеть от синхронного («залпового») появления в клетке достаточного количества NO $^+$ /NO $^-$ для S-нитрозирования белков в структуре мембранных насосов и полноценного трансмембранного трафика Ca^{2+} . Необходимым условием для реализации этих событий является синхронизация автоколебаний (или критическое состояние) системы (RS-NO \leftrightarrow ДНКЖ)-осцилляторов.

Представление о критическом состоянии системы (NO $^+$ /NO $^-$)-генерирующих осцилляторов помогает более глубокому пониманию лечебного эффекта нитратов (в частности, нитроглицерина). Не секрет, что антиангинальное действие последнего как донатора NO практически всегда связывают с вазодилатацией, не упоминая при этом известный инотропный эффект нитроглицерина, который вряд ли ограничивается только кардиомиоцитами и, возможно, проявляет себя в сосудистых миоцитах.

Понятно, что дополнительное поступление молекул монооксида азота с нитратами приводит к увеличению концентрации (NO $^+$ /NO $^-$)-генерирующих осцилляторов в цитозоле, способствуя тем самым спонтанному переходу системы в критическое состояние («подстройка» системы или синхронизация), и, следовательно, к нормальному (синхронному) трафику Ca^{2+} ионов в миоцитах сосудов. При этом не только восстанавливается полноценное расслабление, но и (что не менее важно) сокращение мышечных клеток (нормализация сосудистой перистальтики как необходимого условия для эффективной перфузии ишемизированного участка миокарда).

Появление докритического состояния ($\sigma < 1$) в работе системы (RS-NO \leftrightarrow ДНКЖ)-осцилляторов при атеросклерозе вполне ожидаемо в наиболее поражённых участках сосудистой сети.

Именно для этих участков добавление внешнего NO (нитроглицерин) наиболее актуально, так как помогает изменить состояние системы, делая его критическим.

Известно, что с появлением ЖДА у больных стенокардией заметно возрастает число приступов загрудинных болей (как и суточная доза нитроглицерина). Но уже через несколько дней после начала приёма Fe-содержащих препаратов эти приступы появляются реже, хотя уровень Hb ещё остаётся ниже нормы. Железо, будучи важнейшим компонентом (RS-NO \leftrightarrow ДНКЖ)-автоколебательной системы, способно, по-видимому, оказавшись в дефиците, стать причиной десинхронизации (докритического состояния) в работе этой системы. Поэтому ангиангинальный (синхронизирующий) эффект препаратов железа, опережает восстановление нормального уровня Hb.

Косвенным подтверждением волновой (автоколебательной) природы событий, происходящих в матриксе кардиомиоцита, могут служить клинические наблюдения, в которых ангиангинальный синдром у больных ИБС удавалось купировать без дополнительного введения NO (за счёт нитратов). Это оказалось возможным при использовании в клинике (уже более 10 лет) электромагнитных колебаний терагерцевого диапазона (от 100 ГГц до 10 ТГц) на частотах молекулярного спектра NO (Parshina et al., 2013). По мнению авторов, купирование болевого синдрома, скорее всего, связано с повышением дееспособности нитроксида за счёт удлинения его активной посреднической деятельности. Нельзя исключить, что терагерцевые волны способствуют синхронизации (NO⁺/NO⁻)-генерирующих осцилляторов, т.е. переходу системы из докритического в критическое состояние.

В сокращении/расслаблении скелетной мускулатуры критические процессы играют, по-видимому, не меньшую роль, чем в гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах. Отсутствие заданного ритма сокращений/расслаблений не исключает синхронизацию автоколебаний как необходимого условия для нормального Ca²⁺-трафика в скелетных миоцитах. Поэтому дефицит железа в организме может стать причиной перехода системы в докритическое состояние с неизбежным снижением контрактильной функции скелетной мускулатуры.

Характерные для ЖДС нарушения регенерации покровных тканей, вероятнее всего, связаны с двумя факторами.

1. Проапоптотический эффект пероксинитрита (ONOO⁻), повышенное содержание которого (по уровню нитротирозина) было обнаружено при дефиците железа (Dong et al., 2005).

2. Уменьшение антиапоптотической активности ионов нитрозония (NO⁺) из-за вызванной Fe-дефицитом недостаточной продукции NO⁺ в докритическом состоянии системы.

Антиапоптотический эффект NO⁺ объясняют его способностью S-нитрозировать цистеин в каталитическом центре каспаз (участников апоптоза), что приводит к инактивации указанных энзимов. Было показано, что NO⁺ способен ингибировать семь видов рекомбинантных каспаз (Li et al., 1997). Об активации апоптоза при ЖДС может свидетельствовать повышенный выход цитохрома-С из митохондрий кардиомиоцитов, а также увеличенное содержание у Fe-дефицитных крыс в этих клетках кавеолина-1 (маркера апоптоза) (Dong et al., 2005). Все эти наблюдения могут указывать на возможную связь докритического состояния системы осцилляторов при ЖДС с нарушенной регенерацией покровных тканей.

Появление когнитивных расстройств на фоне недостаточной продукции NO хорошо известно. По мнению авторов обзора, (Шупик и др., 2011) (цит.) «NO обеспечивает выделение нейротрансмиттеров в ЦНС, участвующих в синаптической передаче и в формировании долговременных операционных связей между нейронами, – синаптическое потенцирование, лежащее в основе обучения и памяти». В экспериментах на крысах было показано, что нитроксид способен предотвращать появление когнитивных расстройств при нейродегенеративных повреждениях головного мозга (Манухина и др., 2008).

Таким образом, нельзя исключить, что снижение NO-эффективности (докритическое состояние) на фоне Fe-дефицита играет существенную роль в возникновении когнитивных нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Связь между оксидом азота и функцией обонятельного мозга изучена недостаточно и нуждается в дальнейшем исследовании.

Однако имеющиеся данные о значительном содержании NO в обонятельной луковице (Varner et al., 1995) и участии оксида азота в образовании обонятельной памяти позволяют сделать следующее предположение. Дефицит железа, способствуя переходу системы осцилляторов

в докритическое состояние, вызывает функциональную недостаточность NO, которая лежит в основе обонятельных и вкусовых расстройств.

Итак, идея синхронизации (критичности) процессов, обеспечивающих посредническую функцию монооксида азота, допускает (в качестве гипотезы) новую интерпретацию сидеропенических симптомов у пациентов с ЖДС.

ЛИТЕРАТУРА

Манухина Е.Б., Пшеничкова М.Г., Горячева А.В., Хоменко И.П., Машина С.Ю., Покидышев Д.А., Малышев И.Ю. Роль оксида азота в предупреждении когнитивных нарушений при нейродегенеративном повреждении мозга у крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008, 10: 371–375.

Шупик М.А., Ванин А.Ф., Алесенко А.В. Взаимодействие сигнальной системы оксида азота со сфингомиелиновым циклом и пероксидным окислением при проведении токсического сигнала фактора некроза опухоли α в условиях ишемии-реперфузии. Биохимия. 2011, 76(11):1489–1504.

Bak P. How Nature Works. The science of self-organized criticality. Copernicus, New York, 1996.

Dong F., Zhang X., Culver B., Chew H.G., Kelley R.O., Ren J. Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome *c* release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration. Clinical Science. 2005; 109: 277–286.

Lakatta E.G., Maltsev V.A., Bogdanov K.Y., Stern M.D.,

and Vinogradova T.M. A Critical factor for cardiac pacemaker cell dominance. Circ. Res. 2003; 92: e45–e50.

Lancel S., Zhang J., Evangelista A., Trucillo M.P., Tong X., Siwik D.A., et al. Nitroxyl activates SERCA in cardiac myocytes via glutathiolation of cysteine 674. Circ Res. 2009, 104:720–723.

Li J., Billiar T.R., Talanian R.V., and Kim Y.M. Nitric oxide reversibly inhibits seven members of the caspases family via S-nitrosylation. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997, 240 (2): 419–424.

Maltsev V.A., and Lakatta E.G. Normal heart rhythm is initiated and regulated by an intracellular calcium clock within pacemaker cells. Heart Lung Circ. 2007, 16:335–348.

Parshina S.S., Afanasjeva T.N., Tupikin V.D., Kirichuk V.F., Ostrovsky N.V., Vodolagin A.V. Nitric oxide and terahertz radiation: perspectives of clinical use. In book: New Information Technology in Medicine, Pharmacology, Biology and Ecology, IT+M&E Press, Yalta-Gurzuf. 2013, 112–115.

Petukhov V.I., Bauman L.K., Reste E.D., Zvagule T., Romanova M.A., Shushkevich N.I., et al. Diagnosis of nitrosative stress by quantitative EPR-spectroscopy of epidermal cells. Bull. Exp. Biol. and Med. 2012, 154(12):698–700.

Tocchetti C.G., Wang W., Froehlich J.P., Huke S., Aon M.A., Wilson G.M., et al. Nitroxyl Improves Cellular Heart Function by Directly Enhancing Cardiac Sarcoplasmic Reticulum Ca^{2+} Cycling. Circ. Res. 2007, 100:96–104.

Vanin A.F., Papina A.A., Serezhenkov V.A., Koppenol W.H. The mechanism of S-nitrosothiol decomposition catalyzed by iron. Nitric Oxide Biol Chem. 2004, 10:60–73.

Varner P.D., Beckman J.S. Nitric Oxide in the Nervous System. Ed. S.Vincent. London. 1995. 191–206.

CLINICAL SYMPTOMS OF IRON DEFICIENCY – EVIDENCE OF INCREASED DISABILITY NITROXIDE?

V.I. Petukhov¹, L.Kh. Bauman²

¹ Vladimir State University, Gorky str., 87, Vladimir, 600000, Russia

² Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraukles str., 21, Riga LV 1006, Latvia

ABSTRACT. The article presents a hypothesis, with the help of which the authors tries to explain the origin of sideropenic symptoms in patients with various forms of iron deficiency (ID).

For 116 subjects (32 males and 84 females aged 17 to 78), authors analyzed the correlation (Pearson) between the NO-radical signal intensity on the spectrogram and the serum ferritin level (as a body iron level criterion) correlation coefficient $r = 0,57$ ($p < 0,05$). Spectrometric measurements were made by the Electron Paramagnetic Resonance (EPR) method using diethylthiocarbamate (DETC) *in vitro* (as a «trap»).

The problem of reliable diagnosis of iron deficiency (ID) is becoming relevant in connection with the likely dependence of the bioavailability of nitric oxide (NO) on the body's level of iron. The existence of such a dependence is indicated by the modern concept about a three-component system (NO^+ free thiols + non-heme Fe). This biosystem is in the cell as the permanent source of nitrogen monoxide, more precisely, its` of the most reactogenic forms: nitrosonium (NO^+) and nitroxyl (NO^- or HNO).

It is known that the weakness of skeletal muscles is a pathognomonic symptom of Fe-deficient anemia. Besides one can be observed the deterioration of not only coronary blood flow (as a result of impaired peristalsis of coronary vessels) in these patients, but and the reduction contractile ability of the myocardium, as well as weakening of tonus and peristaltic contractions of the hollow muscular organs.

According to authors` hypothesis, all typical manifestations of ID (regenerative disorders, muscle weakness, cognitive disorders, pica chlorotica, etc.) should be explained by the functional insufficiency of nitroxide. At the heart of the hypothesis proposed by the authors is the idea of synchronization (criticality) of the processes providing the mediating function of nitrogen monoxide.

KEYWORDS: nitric oxide (NO), iron deficiency (ID), EPR spectroscopy.

REFERENCES

- Manuhina E.B., Pshennikova M.G., Goryacheva A.V., Homenko I.P., Mashina S.YU., Pokidyshev D.A., Malyshev I.YU. Rol' oksida azota v preduprezhdenii kognitivnyh narushenij pri nejrodegenerativnom povrezhdenii mozga u krys. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. 2008, 10: 371–375.
- SHupik M.A., Vanin A.F., Alesenko A.V. Vzaimodejstvie signal'noj sistemy oksida azota so sfingomielinovyim ciklom i peroksidnym okisleniem pri provedenii toksicheskogo signala faktora nekroza opuholi α v usloviyah ishemii-reperfuzii. *Biohimiya*. 2011, 76(11):1489–1504.
- Bak P. *How Nature Works. The science of self-organized criticality*. Copernicus, New York, 1996.
- Dong F., Zhang X., Culver B., Chew H.G., Kelley R.O., Ren J. Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome *c* release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration. *Clinical Science*. 2005; 109: 277–286.
- Lakatta E.G., Maltsev V.A., Bogdanov K.Y., Stern M.D., and Vinogradova T.M. A Critical factor for cardiac pacemaker cell dominance. *Circ. Res*. 2003; 92: e45–e50.
- Lancel S., Zhang J., Evangelista A., Trucillo M.P., Tong X., Siwik D.A., et al. Nitroxyl activates SERCA in cardiac myocytes via glutathiolation of cysteine 674. *Circ Res*. 2009, 104:720–723.
- Li J., Billiar T.R., Talanian R.V., and Kim Y.M. Nitric oxide reversibly inhibits seven members of the caspases family via S-nitrosylation. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1997, 240 (2): 419–424.
- Maltsev V.A., and Lakatta E.G. Normal heart rhythm is initiated and regulated by an intracellular calcium clock within pacemaker cells. *Heart Lung Circ*. 2007, 16:335–348.
- Parshina S.S., Afanasjeva T.N., Tupikin V.D., Kirichuk V.F., Ostrovsky N.V., Vodolagin A.V. Nitric oxide and terahertz radiation: perspectives of clinical use. In book: *New Information Technology in Medicine, Pharmacology, Biology and Ecology*, IT+M&E Press, Yalta-Gurzuf. 2013, 112–115.
- Petukhov V.I., Baumane L.K., Reste E.D., Zvagule T., Romanova M.A., Shushkevich N.I., et al. Diagnosis of nitrosative stress by quantitative EPR-spectroscopy of epidermal cells. *Bull. Exp. Biol. and Med*. 2012, 154(12):698–700.
- Tocchetti C.G., Wang W., Froehlich J.P., Huke S., Aon M.A., Wilson G.M., et al. Nitroxyl Improves Cellular Heart Function by Directly Enhancing Cardiac Sarcoplasmic Reticulum Ca^{2+} Cycling. *Circ. Res*. 2007, 100:96–104.
- Vanin A.F., Papina A.A., Serezhenkov V.A., Koppenol W.H. The mechanism of S-nitrosothiol decomposition catalyzed by iron. *Nitric Oxide Biol Chem*. 2004, 10:60–73.
- Varner P.D., Beckman J.S. *Nitric Oxide in the Nervous System*. Ed. S.Vincent. London. 1995. 191–206.

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

ВЕГЕТАРИАНСТВО И МИКРОНУТРИЕНТЫ

Т.В. Коробейникова*

АНО «Центр биотической медицины»–Российский спутниковый центр института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

РЕЗЮМЕ. Представлен обзор научных работ, посвященных оценке обеспечения организма человека эссенциальными пищевыми компонентами при вегетарианской диете. Показано, что вегетарианская система питания, ограничивающая употребление животной пищи, имеет ряд отличий по нутриентному составу от смешанного типа питания. Исключение из рациона продуктов животного происхождения может приводить к развитию дефицитных состояний. Определено, что вегетарианцы входят в группу риска развития недостаточности следующих микронутриентов: железа, цинка, йода, кальция, иногда селена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вегетарианство, веганство, дефицитные состояния, микронутриенты.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее распространенной системой нетрадиционного питания по числу его представителей является вегетарианство (ВГТ). Вегетарианство считается частью здорового образа жизни, в том числе благодаря положениям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по питанию, рекомендующим включать в ежедневный рацион достаточное количество растительной пищи.

Вегетарианство имеет ряд положительных эффектов, влияющих на здоровье человека; его связывают с исключением риска развития ожирения и более низким индексом массы тела (Davey et al., 2003). Питание на основе растительного сырья может снизить возможность развития ишемической болезни сердца на 40%, сосудистых заболеваний головного мозга на 29% и развитие атеросклероза, оказывает положительное влияние на липидный состав крови и нормализацию кровяного давления (Медкова, 2009; Kahleova et al., 2017). Многие когортные исследования демонстрируют роль растительных диет на инсулинорезистентность и уменьшение риска развития диабета 2-го типа (McMacken, Shan, 2017). Авторами (Key et al., 2014), проводившими сравнительный анализ влияния типа питания на развитие онкологических заболеваний, отмечено сокращение случаев возникновения рака лимфатической, кроветворной системы и рака желудка у вегетарианцев.

Выделяют ряд причин, по которым люди чаще всего отказываются от употребления в пищу продуктов животного происхождения: этические (экологические) основания, наличие определенных заболеваний, вкусовые предпочтения, религиозные убеждения или национальные традиции, низкая стоимость и безопасность растительной пищи (исключение риска употребления антибиотиков, гормонов роста и пр.) (Cullum-Dugan, Pawlak, 2015; Allès et al., 2017).

Кроме того, существует физиологически обоснованная причина истинного вегетарианства. В соответствии с функционированием желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) важную роль при расщеплении белков в желудке играет выработка соляной кислоты; при изменении секреторной функции желудка в сторону снижения ее содержания в желудочном соке, наблюдается нулевая кислотность. В этом случае профермент пепсиноген не переходит в активную форму – пепсин и весь съеденный животный белок в практически непереваренном виде оказывается в толстом кишечнике. При отсутствии соляной кислоты в желудке также не наблюдается антибактериального действия желудочного сока на пищевой комок, происходит рост болезнетворных и гнилостных микробов с выделением при разложении токсичных и биологически активных веществ, влияющих на нервную, эндокринную и другие системы и самочувствие человека. Таким образом, истинное вегетарианство является следствием патоло-

* Адрес для переписки:

Коробейникова Татьяна Викторовна
E-mail: tatcvetk@yandex.ru

гии, характеризующейся нулевой кислотностью желудочного сока (Тутельян и др., 2010).

ВИДЫ ВЕГЕТАРИАНСТВА

В вегетарианской системе питания выделяют следующие основные варианты диеты (в зависимости от степени ограничения животной пищи) – семивегетарианство (флекситарианство, полувегетарианство), песковегетарианство, лактовегетарианство, ововегетарианство, лактоово-вегетарианство, веганство, сыроедение и фрукторианство, макробиотические диеты.

Самым строгим видом вегетарианской диеты является веганство (ВГ) (или старовегетарианство), исключающее из питания все возможные продукты животного происхождения (иногда и мед) (Richter et al., 2016). Представители крайнего вегетарианства (сыроеды) употребляют в пищу овощи, проросшие зерновые и бобовые, свежие и сушеные фрукты и семена, а иногда молоко и яйца, в сыром виде без термической обработки. Выделяют также диету, основанную на свежих фруктах, сухофруктах, орехах, семенах и иногда овощах – фрукторианство (Phillips, 2005).

Наиболее многочисленная группа вегетарианцев включает в себя: лактовегетарианцев, ововегетарианцев и лактоово-вегетарианцев, основой питания которых является растительная пища, но с добавлением молочных продуктов и/или яиц, так называемое безубойное ВГТ (Agnoli et al., 2017).

Представители песковегетарианства употребляют наряду с растительной пищей рыбу, морепродукты, но иногда молоко и яйца (Phillips, 2005). Семивегетарианство – это преимущественно растительная диета, предполагающая изредка включение в рацион таких продуктов животного происхождения, как мясо, птицу или рыбу (Лопатина, Раченкова, 2017).

В основе макробиотической диеты лежат восточные и буддистские традиции. Строгий вариант этой диеты состоит из злаковых, бобовых, овощей, водорослей и соевых продуктов. При щадящем варианте допустимо употреблять рыбу, выбор продуктов определен их произрастанием в зоне проживания человека (Harmon et al., 2015).

Все перечисленные виды вегетарианства имеют ряд отличий по нутриентному составу пищи от питания людей, придерживающихся традиционного типа питания.

Ц е л ь р а б о т ы – анализ научных работ, посвященных оценке обеспечения организма

эссенциальными пищевыми компонентами при вегетарианской диете.

Согласно американской Академии питания и диетологии (Craig, Mangels, 2009; Cullum-Dugan, Pawlak, 2015), правильно спланированный рацион питания при вегетарианстве подходит здоровым людям, а также женщинам во время беременности и кормления, в период младенчества, детства, в подростковом возрасте, может быть рекомендован спортсменам.

Однако такой тип питания у определенных людей может приводить к дефицитным состояниям как по причине отсутствия некоторых незаменимых нутриентов в продуктах растительного происхождения, так и из-за их сниженной биодоступности. Анализ проведенных научных исследований показал ряд пищевых компонентов, по которым существует риск возникновения дефицитного состояния при вегетарианской системе питания. К ним относят железо, цинк, йод, кальций, иногда селен.

МИКРОНУТРИЕНТЫ ПРИ ВЕГЕТАРИАНСТВЕ

Железо. Одним из важных микроэлементов, поступающих с пищей, является железо. Железо входит в состав многих ферментов – катализаторов окислительно-восстановительных процессов, играет важную роль в транспорте кислорода, а также принимает участие в росте клеток и пролиферации, обеспечении иммунных функций (Скальный, 2004; Скальная, 2015).

Железо в пищевых продуктах содержится в двух формах: гемовой и негемовой. В растительной пище присутствует негемовое железо, которое всасывается в просвет кишечника, как и неорганические формы, при этом на данный процесс могут оказывать влияние ингибиторы всасывания – фитаты, кальций и полифенолы. Использование при приготовлении пищи вымачивания, проращивания, ферментации растительных компонентов позволяет снизить уровень фитатов и тем самым усилить всасываемость железа (Mangels et al., 2003; Craig, Mangels, 2009). Также витамин С и другие органические кислоты, содержащиеся в овощах и фруктах, могут заметно усилить процесс усвоения железа (Saunders et al., 2013; Agnoli et al., 2017). По результатам метаанализа, который включал данные 24 кросс-секционных исследований, показано, что взрослые ВГТ имеют значительно более низкие уровни ферритина – резервного источника железа в организме, чем иссле-

двумя со смешанным типом питания (Haider et al., 2018).

Согласно американской Академии питания и диетологии, у мужчин и женщин ВГТ в период постменопаузы не наблюдался дефицит железа, однако у детей, беременных женщин и женщин репродуктивного возраста отмечено поступление железа в организм меньше рекомендуемого (Cullum-Dugan, Pawlak, 2015; Skalnaya A., Skalnaya O., 2016).

У макробиотических вегетарианцев, употребляющих коричневый рис как основной продукт питания богатый фитатами, выявлена повышенная распространенность железодефицитной анемии (Phillips, 2005).

В России описан клинический случай хронической анемии средней степени тяжести смешанного генеза (белково-, железо-, В₁₂-PP-дефицитная) при длительном питании по типу фрукторианства (Хлынова и др., 2014).

Дефицит железа является распространенной причиной развития анемии, обильных кровотечений, снижения иммунитета и нервно-психических нарушений (Скальный, Рудаков, 2004).

Спортсмены-вегетарианцы, особенно женщины, подвержены большому риску развития железодефицита или анемии. Постоянный мониторинг поступления железа в организм рекомендован для спортсменов в подростковом возрасте, в период быстрого роста (Rodriguez et al., 2009).

Пищевые источники железа: бобовые, цельное зерно (овес), темно-зеленые овощи (лиственная зелень), сухофрукты (абрикосы, инжир, изюм), семена (миндаль, тыква, кунжут), тофу, пивные дрожжи, яйца.

Цинк. Анализ научных исследований (Craig, Mangels, 2009) показал противоречивые результаты по определению поступления количества цинка при вегетарианской системе питания в Европе и США. Однако у женщин ВГТ из развивающихся стран отмечен высокий риск развития дефицита цинка (Cullum-Dugan, Pawlak, 2015).

Цинк – жизненно важный микроэлемент, участвующий практически во всех формах жизни организма человека, обнаружен в составе более 300 ферментов, регулирующих процессы синтеза и распада белков, углеводов, жиров и нуклеиновых кислот. Биологическая роль цинка заключается в регуляции экспрессии ряда генов, участии в процессах роста, деления и дифференцировки клеток (Сальникова, 2016).

Биодоступность цинка при ВГТ ниже из-за высокого содержания в растительном сырье сильного хелатора минералов – фитатов, ограничивающих абсорбцию в кишечнике. Оксалаты и пищевые волокна также уменьшают поступление цинка из пищи (Оберлис и др., 2008; Agnoli et al., 2017).

Показано, что хорошо спланированная вегетарианская диета с использованием таких способов приготовления пищи, как вымачивание, проращивание, брожение и заквашивание, может обеспечить поступление достаточного количества цинка из растительных источников. При составлении диеты необходимо учитывать, что серосодержащие аминокислоты (обнаруженные в семенах, орехах, крупах и овощах) и органические кислоты реагируют с цинком и могут повышать его усвоение. У вегетарианцев могут появляться механизмы адаптации к дефициту цинка за счет повышения его абсорбции (Saunders et al., 2013; Silva et al., 2015).

В работе (Schüpbach et al., 2017) определен процент дефицита цинка у веганов в Европе (Швейцарии), который составил 47%. У беременных женщин ВГ, младенцев и подростков также выявлен высокий риск низкого потребления цинка, нивелировать который возможно включением в рацион обогащенных продуктов (Cullum-Dugan, Pawlak, 2015).

Недостаточное потребление цинка приводит к нарушению работы репродуктивной системы, ослаблению иммунитета, циррозу печени, анемии, наличию пороков развития плода (Скальный, Рудаков, 2004; Оберлис и др., 2015).

Пищевые источники цинка: цельное зерно и продукты его переработки, бобовые (горох, чечевица), орехи (кешью, подсолнечник), семена (тыквенные), яйца и молочные продукты.

Йод. Микроэлемент йод обеспечивает образование гормонов щитовидной железы, которые в свою очередь усиливают синтез гормонов роста и рассматриваются как модуляторы процессов роста. Основная физиологическая роль этих гормонов заключается в повышении митохондриального дыхания за счет ускорения утилизации АТФ, тем самым непосредственного влияния на энергетический процесс в клетке. Дефицит такого необходимого элемента в организме приводит к снижению основного обмена и скорости протекания процессов, зависящих от тиреотропных гормонов, также наблюдаются изменения в

работе центральной нервной системы (Шабров и др., 2003).

Веганы и вегетарианцы, не включающие в рацион обогащенные йодом пищевые продукты или добавки, потенциально входят в группу риска возникновения микроэлементоза (Kristense et al., 2015; Elorinne et al., 2016; Skalnaya A., Skalnaya O., 2016). Для исключения риска недостаточности йода необходимо регулярно добавлять в пищу водоросли, йодированную соль или добавки (Leung et al., 2011; Richter et al., 2016).

Пищевые источники йода: йодированная соль, морские водоросли и молочные продукты.

Кальций относится к макроэлементам состава тела человека; 99% этого элемента сосредоточено в костной ткани. Свободный кальций оказывает важную метаболическую роль, необходим для реализации межклеточных контактов, функционирования клеточных мембран, участвует в передаче нервного импульса мышечного сокращения, а также в регуляции сердечного ритма (Шабров и др., 2003).

Потребление кальция лактоовоовегетарианцами в сравнении с представителями смешанного типа питания находится на том же уровне или даже превышает его (Craig, Mangels, 2009). У подростков ВГТ при неправильном рационе питания, поступление кальция может не достигать необходимого уровня (Cullum-Dugan, Pawlak, 2015). Наименьшее количество кальция из пищи получают веганы, что часто ниже рекомендуемой нормы (Van Winckel et al., 2011).

Выявлено, что у детей, придерживающихся макробактериальной диеты, обнаружен недостаток кальция (Harmon et al., 2015), витамина D (Phillips, 2005) и наблюдалась высокая распространенность рахита.

Усвоению кальция способны препятствовать присутствующие в растительной диете щавелевая и фитиновая кислоты, а также дефицитные состояния витаминов В₁₂, Д и белка в рационе ВГТ (Mangels, 2014).

При длительном недостатке кальция в организме развивается деминерализация костей, возникает деформация позвонков, повышается риск переломов костей, со стороны кроветворной системы наблюдается снижение свертываемости крови, кровоточивость (Скальный, Рудаков, 2004).

Пищевые источники кальция: молочные продукты, темно-зеленые овощи (брокколи, капуста, петрушка, шпинат), бобовые, семена (кунжутные) и орехи.

Селен – эссенциальный фактор питания, основная биологическая роль, которого заключена в формировании и функционировании антиоксидантной системы организма, за счет вхождения в состав антиоксидантных ферментов. Кроме того, селен участвует в функционировании иммунной системы, усиливает клеточный и гуморальный иммунные ответы. Отмечена обратная связь между потреблением селена и частотой возникновения опухолей различной локализации (Оберлис и др., 2015; Радыш, Скальный, 2015).

Микроэлемент селен может являться потенциально дефицитным у ВГ, его поступление в организм в основном зависит от содержания в почвах (Sobiecki et al., 2016). Употребление селена при вегетарианском типе питания снижается, но содержание в организме обычно отвечает физиологическим нормам, вероятно, существуют механизмы физиологической адаптации (Phillips, 2005; Silva et al., 2015).

При дефиците селена наблюдается недостаточность репродуктивной системы (в основном мужское бесплодие), нарушение функций печени, снижение иммунной защиты организма (Скальный, Рудаков, 2004).

Пищевые источники селена: бразильские орехи, чеснок, пшеничные отруби, белые грибы, морские водоросли, пивные дрожжи, фисташки, бобовые, маслины, оливковое масло.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ научных работ показал, что вегетарианская система питания повышает риск развития дефицита биоэлементов у человека. Вегетарианцам рекомендуется контролировать параметры обеспеченности организма микроэлементами с помощью определения макро- и микроэлементов в биологических субстратах (в волосах, крови или моче).

Вегетарианство имеет ряд благоприятных эффектов на организм человека и может быть рекомендовано пациентам, страдающим нарушениями обмена веществ, в том числе ожирением, атеросклерозом, подагрой, а также как вариант лечебного питания при проведении терапевтических мероприятий.

При составлении рационов питания у ВГТ следует учитывать возможные дефициты незаменимых пищевых нутриентов, исключить которые можно благодаря спланированному питанию с включением в состав диеты обогащенных пи-

щевых продуктов или биологически активных добавок.

ЛИТЕРАТУРА

Лопатина О.А., Раченкова А.И. Особенности питания и образ жизни флекситарианства. Научно-периодический журнал. Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта. 2017. 3(6). С. 35–43.

Медкова И.Л. Вегетарианские диеты в лечебном питании. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 2. С. 148–152.

Оберлис Д., Скальный А.В., Скальная М.Г., Никонов А.А., Никонорова Е.А. Патофизиология микроэлементозов. Сообщение 2. Цинк. Патогенез. 2015. Т. 13. № 4. С. 9–17.

Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб: Наука, 2008. 544 с.

Радыш И., Скальный А. Введение в медицинскую элементологию. М.: Российский ун-т дружбы народов, 2015. 198 с.

Сальникова Е.В. Потребность человека в цинке и его источники (обзор). Микроэлементы в медицине. 2016. № 17(4). С. 11–15.

Скальная М.Г., Скальный А.В. Микроэлементы: биологическая роль и значение для медицинской практики. Сообщение 2. Железо. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2015. № 2. С. 19–27.

Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М.: Мир, 2004. 272 с.

Тутельян В.А., Вялков А.И., Разумов А.Н., Михайлов В.И., Москаленко К.А., Одинок А.Г., Сбежнева В.Г., Сергеев В.Н. Научные основы здорового питания. М.: Издательский дом «Панорама», 2010. 816 с.

Хлынова О.В., Кац М.Б., Зубарева В.Д. Фрукторианство как причина тяжелой нутритивной недостаточности. Дневник казанской медицинской школы. 2014. № 3(6). С. 59–62.

Шабров А.В., Дадали В.А., Макаров В.Г. Биохимические основы действия микрокомпонентов пищи. М.: Аввалон, 2003. 184 С.

Agnoli C., Baroni L., Bertini I., Ciappellano S., Fabbri A., Papa M., Pellegrini N., Sbarbati R., Scarino M., Siani V., Sieri S. Position paper on vegetarian diets from the working group of the Italian Society of human nutrition. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2017, 27: 1037–1052.

Allès B., Baudry J., Méjean C., Touvier M., Peneau S., Hercberg S., Kesse-Guyot E. Comparison of sociodemographic and nutritional characteristics between self-reported vegetarians, vegans, and meat-eaters from the Nutri Net-Santé Study. *Nutrients*. 2017, 9 (9):1023.

Craig W.J., Mangels A.R. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc*. 2009, 109 (7): 1266–1282.

Cullum-Dugan D., Pawlak R. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. *J. Acad. Nutr. Diet*. 2015, 115(5):801–810.

Davey G.K., Spencer E.A., Appleby P.N., Allen N.E., Knox K.H., Key T.J. EPIC – Oxford: Lifestyle characteristics and nutrient intakes in a cohort of 33,883 meat-eaters and 31,546 non meat-eaters in the UK. *Public Health Nutr*. 2003, 6(3):259–268

Elorinne A., Alfthan G., Erlund I., Kivimäki H., Paju A., Salminen I., Turpeinen, Voutilainen S., Laakso J. Food and nutrient intake and nutritional status of Finnish vegans and non-vegetarians. *PLoS One*. 2016, 11(2):1–14.

Haider L.M., Schwingshackl L., Hoffmann G., Ekmekcioglu C. The effect of vegetarian diets on iron status in adults: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2018, 58(8):1359–1374.

Harmon B.E., Carter M., Hurley T.G., Nitin S., Teas J. & Hebert J. R. Nutrient composition and anti-inflammatory potential of a prescribed macrobiotic diet. *Nutr Cancer*. 2015, 67(6): 933–940.

Kahleova H., Levin S, Barnard N. Cardio-Metabolic Benefits of Plant-Based Diets. *Nutrients*. 2017, 9(8):848.

Key T.J., Appleby P.N., Crowe F.L., Bradbury K.E., Schmidt J.A., Travis R.C. Cancer in British vegetarians: updated analyses of 4998 incident cancers in a cohort of 32,491 meat eaters, 8612 fish eaters, 18,298 vegetarians, and 2246 vegans. *Am. J. Clin. Nutr*. 2014, 100 (1): 378–385.

Kristense N.B., Madsen M.L., Hansen T.H, Allin K.H, Hoppe C., Fagt S., Lausten M. S., Gøbel R. J., Vestergaard H., Hansen T., Pedersen O. Intake of macro- and micronutrients in Danish vegans. *Nutrition Journal*. 2015, 14(1):115.

Leung A.M., LaMar A., He X., Braverman L.E., Pearce E.N. Iodine status and thyroid function of Boston-area vegetarians and vegans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011, 96(8):1303–1307.

Mangels A.R. Bone nutrients for vegetarians. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2014, 100(1): 469–475.

Mangels A.R., Messina V., Melina V. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets. *J Am Diet Assoc*. 2003, 103(6):748–765.

McMacken M., Shah S. J. A plant-based diet for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Geriatr Cardiol*. 2017, 14(5):342–354.

Phillips F. Vegetarian nutrition. *British Nutrition Foundation Nutrition Bulletin*. 2005, 30:132–167.

Richter M., Boeing H., Grünewald-Funk D., Heseker H., Kroke A., Leschik-Bonnet E., Oberritter H., Strohm D., Watzl B. Vegan diet. Position of the German Nutrition Society (DGE). *Ernahrungs Umschau*. 2016, 63(04): 92–102.

Rodriguez N.R., Di Marco N.M., Langley S. Position of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: nutrition and athletic performance. *J. American dietetic association*. 2009, 109(3):509–527.

Saunders A.V., Craig W.J., Baines S.K. Zinc and vegetarian diets. *Med J Aust.* 2013, 199 (4):17–21.

Saunders A.V., Craig W.J., Baines S.K., Posen J.S. Iron and vegetarian diets. *Med. J. Aust.* 2013, 199 (4):11–16.

Schüpbach R., Wegmüller R., Berguerand C., Bui M., Herter-Aeberli I. Micronutrient status and intake in omnivores, vegetarians and vegans in Switzerland. *Eur. J. Nutr.* 2017, 56(1):283–293.

Silva S.C.G., Pinho J.P., Borges C., Santos C.T., Santos A., Graça P. Guidelines for a healthy vegetarian diet. Lisbon: Direção-Geral da Saúde, 2015. 45 C.

Skalnaya A.A., Skalnaya O.A., Cheng-Chi Wu, Demidov V.A. Hair essential trace elements in bangladesh women: influ-

ence of vegetarianism. *Микроэлементы в медицине.* 2016, 17(3): 36–4.

Sobiecki J.G., Appleby P.N., Bradbury K.E., Key T.J. High compliance with dietary recommendations in a cohort of meat eaters, fish eaters, vegetarians, and vegans: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Oxford study. *Nutr Res.* 2016, 36(5):464–477.

Van Winckel M., VandeVelde S, De Bruyne R, Van Biervliet S. Clinical practice: vegetarian infant and child nutrition. *Eur J Pediatr.* 2011, 170(12):1489–1494.

Venti C. A., Johnston C. S. (2002). Modified food guide pyramid for lactovegetarians and vegans. *Journal of Nutrition.* 2002, 132(5):1050–1054.

VEGETARIAN DIET AND MICRONUTRIENTS

T.V. Korobeynikova

ANO Center for biotic medicine – Russian satellite center of Trace Element – Institute for UNESCO,
Zemlyanoi Val, 46, 105064, Moscow, Russia

ABSTRACT. Vegetarians may have shortage of the following micronutrients such as iron, zinc, iodine, calcium, and sometimes selenium. Vegetarian diets can be define as the partial limiting animal products they have some differences in the nutrient composition from conventional nutrition. Types of vegetarian diets can vary. Semi-vegetarian occasionally eats meat, poultry, fish. The lacto-ovo-vegetarian diet includes dairy products and eggs but no red meat, fish or poultry. Pesco-vegetarians may include fish, milk and eggs but no meat or poultry. Vegan avoids all foods of animal origin. Fruitarian diet is usually based on fresh and dried fruits, nuts, seeds and a few vegetables. Raw food diets consist to vegetables, fresh and dried fruits, and seeds, as well as milk and eggs, all of which are mainly eaten raw.

Exclusion from diet of foods animal origin can lead to appearance of deficiencies. Vegetarians may have shortage of the following micronutrients such as iron, zinc, iodine, calcium, and sometimes selenium. Plant foods contain only nonheme iron and inhibitors of iron absorption – phytate, calcium, polyphenols. Some vegetarians have diets (vegan diet) that are significantly below recommended intakes for zinc because phytate of plants binds zinc. Studies suggest that vegans and vegetarians who do not consume iodized product may be at risk for iodine deficiency. Calcium intakes of lacto-vegetarians are comparable with or higher than those of nonvegetarians; phytates and oxalates from vegetable raw materials may also inhibit calcium absorption. Selenium may be potentially deficient in vegan diets, its intake depends on the content in the soils. Vegan and vegetarian diets can be nutritionally adequate if they are carefully planned and include fortified foods.

KEYWORDS: vegetarian diet, vegan diet, deficiency, micronutrients.

REFERENCES

Lopatina O. A., Rachenkova A. I. [Diet and lifestyle of flexitarianism] *Nauchno-periodicheskiy zhurnal. Zdorov'ye cheloveka, teoriya i metodika fizicheskoy kul'tury i sporta.* 2017, 3(6): 35–43.

Medkova I.L. [Vegetarian diets in clinical nutrition] *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2009, 2:148–152 (in Russ.).

Oberlis D., Skal'nyy A.V., Skal'naya M.G., Nikonorov A.A., Nikonorova E.A. [Pathophysiology of microelementoses. Post 2. Zinc] *Patogenez.* 2015, 13(4): 9–17. (in Russ.).

Oberlis D., KHarland B., Skal'nyy A. [The biological effect macro- and microelements in humans and animals] *SPb: Nauka,* 2008. 544 (in Russ.).

Radysh I., Skal'nyy A. [Introduction to medical elementology] *M.: Rossiyskiy un-t druzhby narodov,* 2015.198 (in Russ.).

Sal'nikova E.V. [Zink requirement and its sources (review)] *Mikroelementy v meditsine.* 2016, 17(4): 11–15 (in Russ.).

Skal'naya M.G., Skal'nyy A.V. [Trace elements: the biological role and significance for medical practice. Communication 2. Iron.] *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii.* 2015, 2:19–27 (in Russ.).

Skal'nyy A.V., Rudakov I.A. [Bioelements in medicine]. *M.: Mir,* 2004. 272 (in Russ.).

Tutel'yan V.A., Vyalkov A.I., Razumov A.N., Mikhaylov V.I., Moskalenko K.A., Odinets A.G., Sbezhneva V.G., Sergeyev V.N. [Scientific foundations of healthy nutrition] *M.: Izdatel'skiy dom «Panorama»,* 2010. 816. (in Russ.).

Khlynova O.V., Kats M.B., Zubareva V.D. [Fruitarian diet as the cause of severe malnutrition] *Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly.* 2014, 3 (6): 59–62 (in Russ.).

- Shabrov A.V., Dadali V.A., Makarov V.G. [Biochemical basis actions micronutrients]. M.: Avvallon, 2003. 184 (in Russ.).
- Agnoli C., Baroni L., Bertini I., Ciappellano S., Fabbri A., Papa M., Pellegrini N., Sbarbati R., Scarino M., Siani V., Sieri S. Position paper on vegetarian diets from the working group of the Italian Society of human nutrition. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2017, 27: 1037–1052.
- Allès B., Baudry J., Méjean C., Touvier M., Peneau S., Hercberg S., Kesse-Guyot E. Comparison of sociodemographic and nutritional characteristics between self-reported vegetarians, vegans, and meat-eaters from the Nutri Net-Santé Study. *Nutrients*. 2017, 9(9):1023.
- Craig W.J., Mangels A.R. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc*. 2009, 109 (7): 1266–1282.
- Cullum-Dugan D., Pawlak R. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. *J Acad Nutr Diet*. 2015, 115 (5):801–810.
- Davey G.K., Spencer E.A., Appleby P.N., Allen N.E., Knox K.H., Key T.J. EPIC – Oxford: Lifestyle characteristics and nutrient intakes in a cohort of 33,883 meat-eaters and 31,546 non meat-eaters in the UK. *Public Health Nutr*. 2003, 6(3): 259–268.
- Elorinne A., Alfthan G., Erlund I., Kivimäki H., Paju A., Salminen I., Turpeinen, Voutilainen S., Laakso J. Food and nutrient intake and nutritional status of Finnish vegans and non-vegetarians. *PLoS One*. 2016, 11(2):1–14.
- Haider L.M., Schwingshackl L., Hoffmann G., Ekmekcioglu C. The effect of vegetarian diets on iron status in adults: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2018, 58(8):1359–1374.
- Harmon B.E., Carter M., Hurley T.G., Nitin S., Teas J. & Hebert J. R. Nutrient composition and anti-inflammatory potential of a prescribed macrobiotic diet. *Nutr. Cancer*. 2015, 67(6): 933–940.
- Kahleova H., Levin S, Barnard N. Cardio-Metabolic Benefits of Plant-Based Diets. *Nutrients*. 2017, 9(8):848.
- Key T.J., Appleby P.N., Crowe F.L., Bradbury K.E., Schmidt J.A., Travis R.C. Cancer in British vegetarians: updated analyses of 4998 incident cancers in a cohort of 32,491 meat eaters, 8612 fish eaters, 18,298 vegetarians, and 2246 vegans. *Am. J. Clin. Nutr*. 2014, 100 (1): 378–385.
- Kristense N.B., Madsen M.L., Hansen T.H, Allin K.H, Hoppe C., Fagt S., Lausten M. S., Gøbel R. J., Vestergaard H., Hansen T., Pedersen O. Intake of macro- and micronutrients in Danish vegans. *Nutrition Journal*. 2015, 14 (1): 115.
- Leung A.M., LaMar A., He X., Braverman L.E., Pearce E.N. Iodine status and thyroid function of Boston-area vegetarians and vegans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011, 96(8):1303–1307.
- Mangels A. R. Bone nutrients for vegetarians. *Am J Clin Nutr.*, 2014, 100(1): 469–475.
- Mangels A. R., Messina V., Melina V. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets. *J Am Diet Assoc*. 2003, 103(6):748–765.
- McMacken M., Shah S.J.A plant-based diet for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Geriatr Cardiol*. 2017, 14(5):342–354.
- Phillips F. Vegetarian nutrition. *British Nutrition Foundation Nutrition Bulletin*. 2005, 30:132–167.
- Richter M., Boeing H., Grünewald-Funk D., Heseker H., Kroke A., Leschik-Bonnet E., Oberritter H., Strohm D., Watzl B. Vegan diet. Position of the German Nutrition Society (DGE). *Ernahrungs Umschau*. 2016, 63(04): 92–102.
- Rodriguez N.R., Di Marco N.M., Langley S. Position of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: nutrition and athletic performance. *J. American dietetic association*. 2009, 109(3):509–527.
- Saunders A.V., Craig W. J., Baines S. K. Zinc and vegetarian diets. *Med J Aust*. 2013, 199 (4): 17–21.
- Saunders A.V., Craig W.J., Baines S.K., Posen J.S. Iron and vegetarian diets. *Med J Aust*. 2013, 199 (4): 11–16.
- Schüpbach R., Wegmüller R., Berguerand C., Bui M., Herter-Aeberli I. Micronutrient status and intake in omnivores, vegetarians and vegans in Switzerland. *Eur J Nutr*. 2017, 56(1):283–293.
- Silva S.C.G., Pinho J.P., Borges C., Santos C.T., Santos A., Graça P. Guidelines for a healthy vegetarian diet. Lisbon: Direção-Geral da Saúde; 2015. 45.
- Skalnaya A.A., Skalnaya O.A., Cheng-Chi Wu, Demidov V.A. Hair essential trace elements in Bangladesh women: influence of vegetarianism. *Trace elements in medicine*. 2016, 17(3): 36–4.
- Sobiecki J.G., Appleby P.N., Bradbury K.E., Key T.J. High compliance with dietary recommendations in a cohort of meat eaters, fish eaters, vegetarians, and vegans: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Oxford study. *Nutr. Res*. 2016, 36(5):464–477.
- Van Winckel M., VandeVelde S, De Bruyne R, Van Biervliet S. Clinical practice: vegetarian infant and child nutrition. *Eur. J. Pediatr*. 2011, 170(12):1489–1494.
- Venti C. A., Johnston C. S. (2002). Modified food guide pyramid for lactovegetarians and vegans. *Journal of Nutrition*. 2002, 132(5):1050–1054.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ДИАГНОСТИКА УРОВНЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К МИКРОЭЛЕМЕНТАМ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Г.П. Евсева^{1*}, С.В. Супрун¹, Т.В. Пивкина¹, Е.Д. Целых², О.И. Галянт¹,
Е.В. Книжникова¹, Н.М. Ершова³, Л.М. Гретченко³

¹ Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ охраны материнства и детства

² Естественнонаучный институт, Дальневосточный государственный университет путей сообщения, г. Хабаровск

³ КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 17» министерства здравоохранения Хабаровского края

РЕЗЮМЕ. Предложено использование теста «показатель повреждения нейтрофилов» (ППН) для ранней диагностики сенсibilизации к цинку, свинцу, марганцу, никелю у детей с бронхолегочной патологией.

Обследовано 30 здоровых детей (группа контроля), 25 детей с острой респираторной патологией, 122 ребенка с хронической неспецифической бронхолегочной патологией (66 детей с бронхиальной астмой и 56 детей с пороками развития легких). Средний возраст детей составил 8,12±0,45 лет. Содержание элементов в волосах детей определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Для определения гиперчувствительности к солям металлов использовали тест ППН *in vitro* по Hotchkiss с упрощением Р.П. Нарциссова (1985). Применяли растворы химических соединений (сульфат цинка – ZnSO₄•7H₂O, сульфат никеля – NiSO₄, сульфат марганца – MnSO₄•5H₂O, азотнокислый свинец – Pb(NO₃)₂). Результат учитывали в виде индекса: отношение показателя опыта к показателю контроля.

В группе контроля сенсibilизация к никелю выявлена у 10% детей, к свинцу и марганцу – в 6,7% случаев. Повышенных показателей ППН к цинку у здоровых детей не выявлено, в отличие от детей с острой и хронической бронхолегочной патологией. Так, у пациентов с бронхолегочной патологией частота высоких показателей ППН выявлена: к никелю – 32,4–31,1%, к свинцу – 16,3–28,7%, к марганцу – 7,1–16,1%, к цинку – 8,1–17,2%.

Выполнение теста ППН может быть полезным дополнительным инструментом для диагностики аллергии на металлы *in vitro*, исключая контакт аллергена с организмом и, соответственно, побочные реакции и осложнения от его введения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, бронхолегочная патология, микроэлементы, сенсibilизация, показатель повреждения нейтрофилов.

ВВЕДЕНИЕ

Успехи в области охраны и укрепления здоровья детского населения в значительной мере зависят от состояния окружающей среды (Иванова, Родионов, 2010; Клейн и др., 2017; Nelson et al., 2017). Важная роль микроэлементов в жизнедеятельности человеческого организма не вызывает сомнений. За последние годы накопилось значительное число исследований, посвященных изучению влияния микроэлементов на обмен веществ (Авцын и др., 1991; Кудрин и др., 2000;

Утенина и др., 2002; Кудрин, Громова, 2007). Выявлено наличие дисбаланса микроэлементов у жителей различных регионов, зависящее от биогеохимических особенностей и антропогенного загрязнения. Эти особенности содержания элементов в окружающей среде могут оказывать влияние на элементный состав биосред человека и создавать еще более серьезные проблемы для здоровья детей и подростков (Утенина и др., 2002; Бурцева и др., 2009; Евсева, 2009; Ding, Hu, 2014; Ngole-Jeme, Fantke, 2017; Jordan et al.,

* Адрес для переписки:
Евсева Галина Петровна
E-mail: evseewa@yandex.ru

2017; Скальный, 2018). Знание основных закономерностей влияния окружающей среды на здоровье человека позволяет значительно повысить эффективность медико-профилактического воздействия на здоровье населения (Вельтищев, 1996; Зайцева и др., 2016). Выявление риска экологических заболеваний является актуальной проблемой в сохранении здоровья детей. В последние годы в профпатологии появляется все больше сообщений об аллергизирующем влиянии соединений металлов на людей, контактирующих с ними: платины, палладия, хрома, кобальта, никеля, меди, бериллия, вольфрама, ванадия, молибдена, титана, циркония, марганца, селена, золота. Видимо, подобное влияние могут оказывать и другие металлы. Скрытую сенсibilизацию в профпатологии выявляют методом кожных проб, но особого внимания заслуживает специфическая аллергологическая диагностика *in vitro*, исключая контакт аллергена с организмом и, соответственно, побочные реакции и осложнения от его введения (Тихонов, Цыган, 2004). Одним из методов, отражающих специфическую сенсibilизацию к металлам является реакция лейкоцитолита в тесте ППН (показатель повреждения нейтрофилов), предложенный В. А. Фрадким (1985). Тест используется для диагностики как инфекционной, так и неинфекционной аллергии. Сущность метода состоит в усилении амебной активности нейтрофилов крови сенсibilизированных лиц при контакте со специфическим аллергеном. Нейтрофилы чутко реагируют на любые изменения гомеостаза и их ответ всегда предшествует более специфическому лимфоцитарному. Для этой цели они оснащены богатым арсеналом рецепторов, располагающихся на их цитоплазматической мембране. (Cassatella, 2006). Современные фундаментальные исследования убедительно свидетельствуют о том, что нейтрофильные гранулоциты являются ключевыми эффекторными и регуляторными клетками, играющими решающую роль в иммунопатогенезе и обладающими мощным рецепторным репертуаром, обеспечивающим связь между собой и клетками иммунной системы, а также с клетками эндотелия, эпителия и других тканей (Нестерова и др., 2015).

Выявлена корреляция между кожными пробами к металлам и аллергологической диагностикой *in vitro* (Фрадкин, 1985; Тихонов, Цыган, 2004; Ständer et al., 2017).

Диагностика металлоаллергозов до сих пор направлена, главным образом, на выявление этой патологии у работающих, а между тем внимание необходимо привлечь к диагностике болезней, обусловленных действием металлов в различных группах населения, включая детей, из-за угрожающе быстрого загрязнения окружающей среды. Экологически детерминированные заболевания возникают только у детей, отличающихся повышенной чувствительностью к конкретным химическим агентам в результате длительного воздействия на организм допороговых доз. Важнейшей закономерностью длительного воздействия небольших доз ксенобиотиков является то, что они не только повышают частоту связанных с ними заболеваний (врожденные пороки, опухоли, аллергические болезни и др.). У многих людей, подверженных экопатогенным влияниям, развиваются неспецифические симптомы гиперчувствительности: нейровегетативные нарушения, снижение резистентности по отношению к инфекциям, патология ЛОР-органов (Вельтищев, 1996; Сапожников, Голенков, 2001; Скальная и др., 2009). Поэтому, помимо выявления нарушений микроэлементного гомеостаза, у детей и подростков проводятся исследования по поиску критериев диагностики доклинической стадии повреждения органов и систем организма тяжелыми металлами, что особенно важно для дифференцирования мероприятий по профилактике и лечению заболеваний детей и подростков из экологически неблагоприятных регионов и позволит выделить детей группы риска по развитию иммунных нарушений и отклонений в состоянии здоровья (Кудрин, Громова, 2007).

Одной из экологозависимых патологий являются болезни органов дыхания, которые продолжают доминировать в структуре детской патологии в Хабаровском крае (Евсеева и др., 2016). Рост заболеваемости детей болезнями органов дыхания диктует необходимость изучения тонких механизмов патогенеза тех или иных клинических форм и вариантов течения обострения. Исследование этих путей может дать более глубокое понимание возможных механизмов экологического влияния, связанного с воздействием микроэлементов и пути коррекционных мероприятий у детей с респираторной патологией.

Ц е л ь р а б о т ы – получить представление о частоте скрытой сенсibilизации к микро-

элементам (цинк, свинец, марганец, никель) у детей и подростков с бронхолегочной патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 30 здоровых детей (группа контроля), 25 детей с острой респираторной патологией (11 детей с бронхитом, 14 детей с внебольничной пневмонией), 122 ребенка с хронической неспецифической бронхолегочной патологией (БЛП) (66 детей с бронхиальной астмой (БА) и 56 детей с пороками развития легких (ПРЛ)). Средний возраст детей составил $8,12 \pm 0,45$ лет. Родители всех пациентов были проинформированы о цели исследования, получено их добровольное информированное согласие на проведение диагностических мероприятий. Клиническая диагностика проводилась в соответствии с классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2008). Верификация диагноза осуществлялась на основании анамнестических данных, современных клинико-лабораторных исследований, данных рентгенобронхологического и морфологического обследований.

Содержание элементов (Ni, Zn, Mn, Pb) в волосах детей определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой в Хабаровском инновационно-аналитическом центре Института тектоники и геофизики им. Ю.А. Косыгина ДВО РАН. Отбор проб биосубстратов человека (волосы) проводили в соответствии с МУ 4.1.1482-03 и 4.1.1483-03 «Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой», утвержденными МЗ РФ 29.06.2003 г.

Для определения гиперчувствительности к солям металлов использовали тест ППН *in vitro* по Hotchkiss с упрощением Р.П. Нарциссова (цит. по В.А. Фрадкину, 1985). Метод основан на диагностике изменений в структуре ядра и цитоплазме нейтрофилов, возникающих *in vitro* под действием аллергена, присутствие которого резко усиливало амeboидную активность полиморфно-ядерных лейкоцитов в результате фиксации специфического иммунного комплекса (Фрадкин, 1985).

В контрольную пробирку помещали 0,1 мл крови в смеси с антикоагулянтом, в опытную пробирку в смеси 0,08 мл крови с антикоагулян-

том добавляли 0,02 мл аллергена. Для регистрации гиперчувствительности использовали обычные растворы химических соединений (сульфат цинка – $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$, сульфат никеля – $NiSO_4$, сульфат марганца – $MnSO_4 \cdot 5H_2O$, азотнокислый свинец – $Pb(NO_3)_2$). Подбор концентраций солей металлов проводили опытным путем, оптимальными считали концентрации солей, не вызывающие гемолиза и дегенеративных изменений эритроцитов, а также изменений токсического порядка в лейкоцитах здоровых лиц в течение двухчасовой инкубации крови. Затем инкубировали при $37^\circ C$ в течение 2 ч, готовили мазки, фиксировали, окрашивали.

Подсчет клеток производили по формуле

$$\frac{H_1 - H_2}{100},$$

где H_1 – показатель опыта; H_2 – показатель контроля, результат выдается в виде индекса. Показатель выше 0,08 считали положительной реакцией.

Материалом для исследования клеточного иммунитета служили лимфоциты периферической крови. Учет результатов проводили на проточном цитофлюориметре FACScan («Becton Dickinson», США). Содержания общего IgE в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием иммуноферментной тест-системы лаборатории «Биотехнология» (ЗАО «ДИАплюс», Москва). Уровень иммуноглобулинов G, A, M исследовали турбидиметрическим методом с применением тестовых наборов, где учет результатов проводили на фотометре «Multiscan* Multisoft». Показатели функциональной активности нейтрофилов изучали в тестах фагоцитарной активности с определением фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа с частицами латекса и в реакциях восстановления нитросинего тетразолия («Реа-комплекс», г. Чита).

Статистическую обработку проводили на персональном компьютере с применением пакета «Statistica 10.0» и пакета «Анализ данных» для Microsoft Excel 2007. Рассчитывали среднюю арифметическую вариационную величину ряда (M), среднее квадратическое отклонение (σ), ошибку средней арифметической (m). Исследование взаимосвязи определяемых признаков проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Достоверность различий между сравниваемыми группами оценивали по

значимости средних значений показателей с помощью *t*-критерия Стьюдента. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание микроэлементов в волосах у детей с БЛП представлено в таблице.

У обследованных детей в подавляющем большинстве случаев среднее содержание определяемых элементов находилось в пределах физиологических значений. Содержание марганца не отличалось в группах больных и здоровых детей, содержание в волосах цинка у детей основной группы было в 1,2 раза ниже по сравнению с контролем, хотя различие статистически незначимо ($p > 0,05$).

Установлено, что при патологии легких повышенное содержание никеля выявлено у 10,5% детей, что отразилось на среднем уровне элемента в волосах, который был в 2,3 раза ($p < 0,001$) выше, чем у детей контрольной группы. Никель, по данным авторов, уменьшает жизнеспособность альвеолярных макрофагов, вызывает сни-

жение содержания лизоцима, вырабатываемого альвеолярными макрофагами и трахеобронхиальными слизистыми железами, а также приводит к замедлению колебательных ресничек мерцательных клеток респираторного эпителия, влияет на процессы перекисного окисления липидов и способствует развитию окислительного стресса, может вызывать системную гиперчувствительность к никелю (Авцын и др., 1991; Zheng et al., 2013, Jordan et al., 2017).

Содержание свинца в волосах детей, имеющих респираторную патологию было в 3,8 раза ($p < 0,05$) выше, чем у детей контрольной группы. Ведущая роль в патогенезе многих патологических эффектов свинца отводится его энзиматическому воздействию, приводящему к инактивации ферментов за счет соединения этого элемента с сульфгидрильными группами активных центров энзимов (Al-Saleg Jaman, 1994; Тихонов, Цыган, 2004), может проявляться формированием изменений со стороны многих систем организма, в том числе иммунной (Кудрин, Громова, 2007).

Таблица 1. Содержание микроэлементов (мг/кг) в волосах детей с бронхолегочной патологией

МЭ	Контрольная группа (n=30) <i>M ± m</i>	Дети с бронхолегочной патологией (n=147) <i>M ± m</i>	Референтные значения (Скальный, 2004)	<i>p</i>
Ni	0,471±0,098	1,085±0,14	0,1-2,0 мкг/г	<0,001
Zn	142,031±19,886	116,2617±17,79	100-400	>0,05
Mn	0,9601±0,086	1,1143±0,043	0,1-1,0	>0,05
Pb	1,1195±0,35	4,2827±1,02	0,1-5,0	<0,05

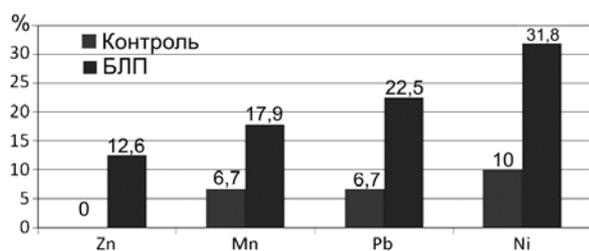


Рис. 1. Частота высоких показателей ППН у детей с бронхолегочной патологией

Диагностика уровня сенсibilизации при проведении теста ППН у детей показала, что в группе здоровых детей чаще всего выявлялась повышенная сенсibilизация к соли никеля (10%

обследованных), в 6,7% случаев определялись высокие ППН при действии солей свинца и марганца (рис. 1).

Сенсibilизация к соли цинка выявлена только у детей с БЛП, гиперчувствительность к марганцу, свинцу и никелю выявлялась у детей с БЛП в 2,7:3,4:3,2 раза соответственно чаще, чем в группе контроля ($p < 0,001$), достоверно чаще – у детей с хронической бронхолегочной патологией по сравнению с острой: в 1,8 раза чаще в тесте ППН со свинцом (16,3 и 28,7% соответственно, $p < 0,05$), в 2 раза чаще в тесте ППН с цинком (8,1 и 17,2% соответственно, $p < 0,05$) и в 2,5 раза – в тесте с марганцем (7,1 и 17,9% соответственно, $p < 0,05$). Только в реакциях с никелем достовер-

ных различий в этих группах выявлено не было (32,4 и 31,1% соответственно, $p > 0,05$).

Сенсибилизация к одному металлу выявлена у 47 (32%) детей с БЛП, из них наиболее часто определялась повышенная чувствительность к солям никеля: 22 ребенка (46,8%), у 17 детей (36,2%) обнаружена сенсибилизация к солям свинца и по 4 ребенка имели повышенную чувствительность к солям цинка (8,5%) и марганца (8,5%). Сенсибилизация к двум металлам выявлена у 12 детей (8,2%), к трем – у 14 детей (9,5%) и к четырем металлам – у 6 детей (4,1%). У детей, страдающих хроническими заболеваниями достоверно чаще ($p < 0,01$) по сравнению с детьми, перенесшими острую патологию, встречалась сенсибилизация к нескольким микроэлементам. Так, в группах детей с острой пневмонией и бронхитом сенсибилизация к двум микроэлементам выявлена по одному ребенку в каждой группе (1 – к никелю и свинцу и 1 – к цинку и марганцу). У детей с БА сенсибилизация к 2–4 микроэлементам определялась у 17 детей (25,7%), у детей с ПРЛ – в 13 случаях (21,5%).

Повышенная частота сенсибилизации к нескольким микроэлементам не противоречит данным литературы о том, что сенсибилизация к одному из металлов-аллергенов сопровождается появлением перекрестной гиперчувствительности к другим (Тихонов, Цыган, 2004). Полученные данные свидетельствуют о достоверно более высокой частоте скрытой сенсибилизации к металлам у детей с хронической патологией.

Учитывая тот факт, что микроэлементы не являются антигенами, а способны выступать лишь в роли гаптенов, т.е. индуцировать иммунный ответ, и могут оказывать кофакторную роль в реализации иммунных ответов, когда происходит вовлечение в процесс Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, иммуноглобулинов, нейтрофильных и других лейкоцитов (Кудрин, Громова, 2007). Выявлены статистически значимые корреляционные связи между содержанием эозинофилов и ППН к марганцу ($r = -0,32$, $p < 0,05$), никелю ($r = -0,3$, $p < 0,05$), свинцу ($r = 0,31$, $p < 0,05$) (рис. 2).

Статистическая корреляционная зависимость установлена между значениями ППН и значениями иммунитета: ППН к солям цинка и содержанием CD3+ ($r = 0,3$, $p < 0,05$), CD8+ ($r = 0,41$, $p < 0,05$), иммунорегуляторным индексом (ИРИ) ($r = -0,36$, $p < 0,05$), CD20+ ($r = 0,35$, $p < 0,05$), концентрацией IgM ($r = -0,77$, $p < 0,001$),

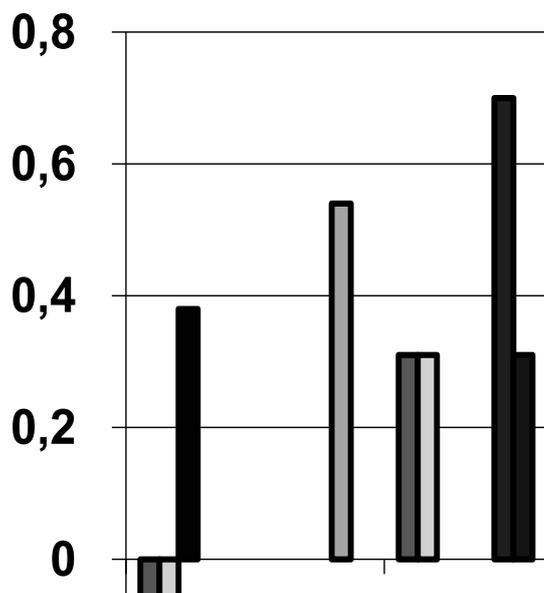


Рис. 2. Корреляционные зависимости ППН и иммунологических показателей

IgE ($r = 0,52$, $p < 0,01$). ППН к солям свинца статистически значимо коррелировал с абсолютным содержанием CD3+ ($r = 0,31$, $p < 0,05$), числом CD16+ ($r = 0,7$, $p < 0,01$) и CD20+ ($r = 0,31$, $p < 0,05$). Показатель ППН к марганцу имел статистически значимую взаимосвязь с числом CD3+ ($r_s = -0,46$, $p < 0,01$), CD4+ ($r_s = 0,38$, $p < 0,05$), концентрацией IgE ($r = 0,54$, $p < 0,01$), объемом форсированного выдоха 1 (ОФВ1) ($r = -0,38$, $p < 0,05$). Повышенная чувствительность нейтрофилов к никелю коррелировала с концентрацией IgA ($r = -0,34$, $p < 0,05$), IgM ($r = -0,32$, $p < 0,05$), IgE ($r = 0,36$, $p < 0,05$), уровнем циркулирующих иммунных комплексов в крови (ЦИК) ($r = -0,64$, $p < 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что у обследованных детей в подавляющем большинстве случаев среднее содержание определяемых элементов находилось в пределах физиологических значений, у детей с хронической патологией органов дыхания установлено в волосах достоверное повышение содержание никеля и свинца.

Полученные зависимости «гиперчувствительности» к солям цинка, марганца, свинца и никеля в тесте ППН показали, что, возможно, сенсибилизация проявляется через механизмы реагирования системы клеток крови и иммунологических реакций и может оказывать влияние

на характер иммунобиологических реакций детей, способствовать формированию предпатологических и патологических процессов, влиять на прогноз и исход заболевания.

Выполнение теста ППН может быть полезным дополнительным инструментом для диагностики аллергии к металлам *in vitro*, исключающим контакт аллергена с организмом и, соответственно, побочные реакции и осложнения от его введения.

ЛИТЕРАТУРА

- Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991. 496 с.
- Бурцева Т.И., Нотова С.В., Фролова С.В., Бурлуцкая О.И., Скальная М.Г. Элементный статус детей как отражение эколого-геохимических особенностей территории Оренбургского региона. Микроэлементы в медицине. 2009. №10(3–4). С. 49–54.
- Вельтищев Ю. Е. Экологически детерминированная патология детского возраста. Рос. вестн. перинат. и педиат. 1996. № 2. С. 5–6.
- Евсеева Г.П. Микроэлементный статус и взаимосвязь его дисбаланса с развитием заболеваний у детей. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. Хабаровск, 2009. 44 с.
- Евсеева Г.П., Холодок Г.Н., Морозова Н.В., Супрун Е.Н., Козлов В.А., Лазарь К.Г. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний детей и подростков Хабаровского края. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып. 61. С. 31–35.
- Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Сбоев А.С. Медико-профилактические технологии управления риском нарушения здоровья, ассоциированные с воздействием. Гигиена и санитария. 2016. №95(1). С. 17–22.
- Зигангареева Г.Г., Валиев В.С. Особенности обмена микроэлементов и клеточной цитотоксичности при дисметаболических нефропатиях у подростков в экологически неблагоприятных регионах. Педиатрия. 2002. № 6. С. 127–128.
- Иванова И.Е., Родионов В.А. Заболеваемость детей и подростков в различных эколого-биохимических регионах Чувашии. Общественное здоровье и здравоохранение. 2010. №4. С. 20–24.
- Клейн С.В., Вековщина С.А., Балашов С.Ю., Камалтдинов М.Р., Аимскова Н.Г., Недоштова С.Ю., Ханхареева С.С., Мадеева Е.В. Анализ причинно-следственных связей уровней биологических маркеров экспозиции тяжелых металлов с их персонафицированной дозой нагрузки в зоне влияния отходов крупного металлургического комбината. Гигиена и санитария. 2017. №96(1). С. 29–35.
- Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 544 с.
- Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А., Скальная М.Г. Иммунофармакология микроэлементов. Москва: КМК, 2000. 537 с.
- Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евлевский А.А. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на “старых игроков” на иммунологическом поле. Иммунология. 2015. Т. 36. № 4. С. 257–265.
- Сапожников С.П., Голенков А.В. Роль биохимических факторов в развитии краевой патологии. Микроэлементы в медицине. 2001. Т. 2. Вып. 3. С. 70–72.
- Скальная М.Г., Демидов В.А., Лакарова Е.В. Элементный статус и заболеваемость населения. Микроэлементы в медицине. 2009. №10(3–4). С. 58–62.
- Скальный А.В. Оценка и коррекция элементного статуса населения – перспективное направление отечественного здравоохранения и экологического мониторинга. Микроэлементы в медицине. 2018. №19(1). С. 5–13.
- Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М.: Изд. Дом «ОНИКС 21 век», 2004. 272 с.
- Тихонов М.Н., Цыган В.Н. Металлоаллергены: общая характеристика и оценка неблагоприятного воздействия на здоровье работающих. Современная медицина. Теория и практика 2004. № 2. С. 23–76.
- Утенина В.В., Плигина Е.В., Утенин В.В., Барышева Е.С., Горлов А.В., Карпов А.И. Дисбаланс микроэлементов в организме детей с экологозависимой патологией. Гигиена и санитария. 2002. №5. 57–58.
- Фрадкин В.А. Диагностика аллергии реакциями нейтрофилов крови. М.: Медицина. 1985. 176 с.
- Al-Saleg Jaman A. S. The Biochemical and Clinical consequences of lead poisoning Med. Res. Rev. 1994, 14(4): 415–486.
- Cassatella M.A. On the production of TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL/Apo-2L) by human neutrophils. Leukoc. Biol. 2006, 79:1140–1149.
- Ding Z., Hu X. Ecological and human health risks from metal(loid)s in peri-urban soil in Nanjing, China. Environ Geochem Health. 2014, 36:399–408.
- Jordan A, Zhang X., Li J., Laulicht-Glick F, Sun H., Costa M. Nickel and cadmium-induced SLBP depletion: A potential pathway to metal mediated cellular transformation. PLoS ONE. March 17, 2017. С. 1–17
- Nelson L., Valle J., King G., Mills P.K., Richardson M.J., Roberts E.M., Smith D., English P., Estimating the Proportion of Childhood Cancer Cases and Costs Attributable to the Environment in California. Am J Public Health. 2017,107:756–762.
- Ngole-Jeme V.M., Fantke P. Ecological and human health risks associated with abandoned gold mine tailings contaminated soil. PLoS One, 2017 Feb 2, 12(2): e0172517.
- Ständer.S., Oppel E., Thomas P., Summer B. Evaluation of lymphocyte transformation tests as compared with patch tests in nickel allergy diagnosis. Contact Dermatitis. 2017, 76:228–234.
- Zheng G, Xu X, Li B, Kusheng Wu, Yekeen T.A., Huo X. Association between lung function in school children and exposure to three transition metals from an e-waste recycling area. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology. 2013, 23:67–72.

DIAGNOSTIC ASSESSMENT OF SENSITIZATION TO MICROELEMENTS IN CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY

G.P. Evseeva¹, S.V. Suprun¹, T.V. Pivkina¹, E.D. Tselykh², O.I. Galiant¹,
E.V. Knizhnikova¹, N.M. Ershova³, L. M. Gretchenko³

¹Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology, of Respiration Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russia

²Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Far Eastern State Transport University» Institute of Natural Sciences, 47 Serysheva Str., Khabarovsk, 680021, Russia

³Territorial State Budgetary Health Institution «Children municipal polyclinic №17», 177Б Krasnorechenskaya Str., Khabarovsk, 680023, Russia

ABSTRACT. The use of neutrophils damage index (NDI test) for early detection of sensitization to presence of Zn, Pb, Mn, Ni in children with bronchopulmonary pathology is proposed in the article. 30 healthy children (control group), 25 children with acute respiratory problem, 122 children with chronic nonspecific bronchopulmonary pathology (66 children with asthma and 56 children with congenital abnormalities of the lungs) were examined. The average age of the children was 8.12±0.45 years.

The content of trace elements in children's hair was determined by the method of mass spectrometry with inductively coupled plasma. For determination of hypersensitivity to salts of metals the neutrophils damage index (NDI test) *in vitro* was used (Hotchkiss with simplification of R.P. Nartsissov (1985). Solutions of chemical compounds were used (Zinc Sulphate – ZnSO₄•7H₂O, Nickel Sulphate – NiSO₄, Manganese Sulfate – MnSO₄•5H₂O, Lead Nitrate – Pb(NO₃)₂). The selection of metal salts concentrations was carried out empirically. Salts concentrations not causing hemolysis and degenerative changes of red blood cells, as well as toxic changes in white blood cells during a two-hour incubation of blood of healthy individuals were considered desirable. The result is given in the form of an index “test indicator to control indicator”.

In the control group sensitization to Nickel was detected in 10% of cases, to Lead and Manganese – in 6,7% of cases. No higher than normal index of neutrophils damage to Zinc in healthy children was detected, in contrast to children with acute and chronic bronchopulmonary pathology. Thus, the frequency of high neutrophils damage index to Nickel was detected in 32.4–31.1% of cases, to Lead – in 16.3–28.7% of cases, to Manganese – in 7.1–16.1% of cases, to Zinc – in 8.1–17.2% of patients with bronchopulmonary pathology.

NDI test conduction can be a useful additional tool for the detection of allergy to metals *in vitro*, eliminating the contact of the allergen with the body, side effects and health complications after its injection.

KEYWORDS: children, bronchopulmonary pathology, microelements, sensitization, neutrophils damage index.

REFERENCES

Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochkova L.S. [Human microelementoses: etiology, classification, organopathology]. Moscow, 1991 [in Russ.].

Burtseva T.I., Notova S.V., Frolova O.O., Burlutskaya O.I., Skalnaya M.G. Elemental status of children as a reflection of the environmental geochemistry of the territory of the Orenburg region. Trace elements in medicine. 2009. 10(3-4) 49–54. [In Russ.].

Veltishchev Iu. Ecologically determined pathology of childhood. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 1996. 2:5–6. [In Russ.].

Evseeva G.P. Trace Elemental status and the relationship of its imbalance with the development of diseases in children. Abstract of PhD thesis. Khabarovsk; 2009. [In Russ.].

Evseeva G.P., Kholodok G.N., Morozova N.V., Suprun E.N., Kozlov V.K., Lazar K.G. Epidemiology of bronchopulmonary diseases in children and teenagers of Khabarovsk kray. Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ. 2016. Вып. 61, 31–35. [In Russ.].

Zaytseva N.V., Ustinova O.Y., Sboev A.S. Medical and preventive technologies for risk management of health problems associated with exposure to environmental factors. Gigiena i Sanitariya. 2016. 95(1). 17–22. [In Russ.].

Zigangareeva G. G., Valiev V. S. Peculiarities of the exchange of microelements and cellular cytotoxicity in dysmetabolic nephropathies in adolescents in ecologically unfavorable regions. Pediatria. 2002. 6:127–128. [in Russ.].

- Ivanova I.E., Rodionov V.A. Morbidity of children and adolescents in different ecologic biogeochemical regions of Chouvashiya. *Public Health and Health Care*. 2010, 4: 20–24. [in Russ.].
- Kleyn S.V., Vekovshina S.A., Balashov S.Yu., Kamaltdinov M.R., Atiskova N.G., Nedoshitova A.V., Khankhareev S.S., Madeeva E.V. Analysis of cause-effect relations of the levels of biological markers of exposure to heavy metals with their personalized loading dose in the areas of wastes' influence induced by the operation of the metallurgical plant in the past. *Gigiena i Sanitariya*. 2017, 96(1):29–35. [In Russ.].
- Kudrin A.V., Gromova O.A. Trace Elements in immunology and oncology. Moskva: Publishing group "GEOTAR-Media", 2007. 544 s. [In Russ.].
- Kudrin A.V., Skalny A.V., Zhavoronkov A.A., Skalnaya M.G. Immunofarmakologiya mikroelementov. Moskva: KMK, 2000. 537 s. [In Russ.].
- Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtatidze L.V., Kovaleva S.V., Evglevsky A.A. Neutrophilic granulocytes: a new look at "old players" on the immunological field. *Immunology*. 2015. 36(4): 257–265. [In Russ.].
- Sapozhnikov S. P., Golenkov A. V. The role of biogeochemical factors in the development of regional pathology. Trace elements in medicine. 2001. 2 (3): 70–72. [In Russ.].
- Skalnaia M. G., Demidov V. A., Lakarova E. V. Elemental status and morbidity of the population. Trace elements in medicine. 2009. 10(3-4): 58–62. [In Russ.].
- Skalny A.V., Grabeklis A.R., Demidov V.A., Skalnaya M.G., Berezkina E.S. Evaluation and correction of elemental status of the population as a perspective direction of national healthcare and environmental monitoring. Trace elements in medicine. 2018. 19(1): 5–13. [In Russ.].
- Skalny A.V. Rudakov I.A. [Bioelements in medicine]. Moscow, 2004. 272 s. [in Russ.].
- Tikhonov M. N., TSYgan V. N. Metalloallergens: general characteristics and assessment of adverse health effects of workers. *Sovremennaiia meditsina Teoriia i praktika*. 2002. 2: 23–76. [in Russ.].
- Utenina V.V., Pligina E.V., Utenin V.V. Barysheva E.S., Gorlov A.V., Karpov A.I. Imbalance of trace elements in children with environment-related pathology *Gigiena i Sanitariya*. 2002, 5:57–58. [In Russ.].
- Fradkin V. A. Diagnosis of allergies by reactions of blood neutrophils M.: Meditsina. 1985. 176 s. [in Russ.].
- Al-Saleg Jaman A. S. The Biochemical and Clinical consequences of lead poisoning *Med. Res. Rev*. 1994. V. 14. № 4. P. 415–486.
- Cassatella M.A. On the production of TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL/Apo-2L) by human neutrophils. *Leukoc. Biol*. 2006, 79:1140–1149.
- Ding Z., Hu X. Ecological and human health risks from metal(loid)s in peri-urban soil in Nanjing, China. *Environ Geochem Health* (2014) 36:399–408.
- Jordan A, Zhang X., Li J., Laulicht-Glick F, Sun H., Costa M. Nickel and cadmium-induced SLBP depletion: A potential pathway to metal mediated cellular transformation *PLoS ONE* March 17, 2017 C.1–17.
- Nelson L., Valle J., King G., Mills P.K., Richardson M.J., Roberts E.M., Smith D., English P., Estimating the Proportion of Childhood Cancer Cases and Costs Attributable to the Environment in California. *Am J Public Health*. 2017;107:756–762.
- Ngole-Jeme V.M., Fantke P. Ecological and human health risks associated with abandoned gold mine tailings contaminated soil. *PLoS One*, 2017 Feb 21; Vol. 12 (2), pp. e0172517.
- Ständer.S. , Oppel E., Thomas P., Summer B. Evaluation of lymphocyte transformation tests as compared with patch tests in nickel allergy diagnosis. *Contact Dermatitis*, 2017, 76, 228–234
- Zheng G, Xu X, Li B, Kusheng Wu, Yekeen T.A., Huo X. Association between lung function in school children and exposure to three transition metals from an e-waste recycling area. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* (2013) 23, 67–72.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**REGIONAL APPROACH TO PROVIDING WFP UN SERVICES:
COMPARISON OF MULTIELEMENT HAIR DATA
OF SCHOOLCHILDREN FROM TAJIKISTAN, AZERBAIJAN,
KAZAKHSTAN, TURKMENISTAN,
BANGLADESH, MACEDONIA, CROATIA,
AND RUSSIAN FEDERATION**

A.R. Grabeklis^{1,2*}, K.A. Abazov¹, A.A. Skalny¹, Yu.N. Lobanova¹

¹RUDN University, Miklukho-Maklay str., 10/2, Moscow 117198, Russia

²Yaroslavl State University, Sovetskaya str., 14, Yaroslavl 150000, Russia

ABSTRACT. The technology (methodology) of non-invasive screening of human elemental status was tested under real conditions of Tajikistan child population in scope of assessment of dietary provision of schoolchildren with chemical elements – micronutrients, and of load with heavy metals. The project was implemented within the framework of regional activity of the World Food Programme (WFP). There were totally examined 588 schoolchildren of 1–4 classes of average educational institutions aged 7–10 years (301 girls, 287 boys), residing in the territory of the Republic of Tajikistan in Sughd and Khatlon regions, including those involved and not involved in WFP programme of organized school nutrition with hot meals provision fortified with vitamins and trace elements. The study included collection of hair samples and determination of 25 main physiologically significant macro and trace elements in them by the ICP-MS method. The obtained results confirmed known patterns of gender difference in hair mineral content with lower levels of most elements in girls, hair except magnesium. Also, the results revealed extremely low levels of copper and iodine in hair of Tajik schoolchildren: Cu 7.94 and 8.14 µg/g, I 0.094 and 0.071 µg/g respectively in boys and girls in average. Occurrence of copper deficiency as estimated by hair level of the element was 73.2% cases in schools involved in WFP programme and more than 90% cases in schools not involved in WFP programme. Iodine deficiency was registered in 84.4% and 84.2% children, respectively. Comparison of trace element patterns with corresponding data obtained earlier from children of the same age and sex living in other countries (Azerbaijan, Kazakhstan, Turkmenistan, Bangladesh, Macedonia, Croatia, and two regions of Russia) also showed a very decreased Cu, I levels in Tajik schoolchildren, suggesting that a lack of supply with these elements can be a cause of anemia and goiter widespread in this territory.

KEYWORDS: trace elements, macro elements, hair analysis, schoolchildren, Tajikistan, World Food Programme.

INTRODUCTION

Nutrition, being one of the most important components of human life, ensures optimal growth and development of the body, complete reproductive capacity, wide adaptation possibilities, as well as the duration of the active health and life. Malnutrition can cause a variety of diseases of internal organs, complicate existing pathological process influence the course and outcome of disease [Scrimshaw et al., 1968; Martinchik et al., 2002; Guideline, 2017].

One of the priority health problems is to preserve and strengthening of health of children, as adult health is largely determined by what they had

health outcomes in childhood. Nutrition is a leading factor in determining the health of the child, as well as providing its normal growth and development, active vitality, promotes disease prevention [Skalnaya, Notova, 2004; Shevchenko, Klimatskaya, 2007; Guideline, 2017; Hennig et al., 2018].

Mineral substances along with proteins, fats, carbohydrates and vitamins are vital components of human food and necessary for building a chemical structures of living tissue and implementation of the most important biochemical and physiological processes which underlying of vital activity of the organism [Oberleas et al., 2008]. Currently obtained nu-

* Corresponding author:

Andrei R. Grabeklis

E-mail: andrewgrabeklis@gmail.com

merous scientific data supporting a link between inadequate security of the human body a variety of macro and trace elements and the emergence of various diseases, the nature of their course, clinical prognosis [Negretti de Braetter, 1999; Golubkina et al., 2002; Oberleas et al., 2008; Skalnaya, Skalny, 2018].

Inadequate intake of micronutrients is massive and constantly acting factor having a negative impact on the health, growth and physical development of children and adolescents. It is obvious that the problem of school-age children provision with macro and trace elements takes place; therefore, it is necessary to improve preventive approaches on elimination of essential micronutrient deficiency. In this scope, a study of the element status of younger schoolchildren in the Republic of Tajikistan was carried out in order to improve school nutrition. The project is implemented within the framework of regional activity of the World Food Programme.

The World Food Programme (WFP) is the food-assistance branch of the United Nations and the world's largest humanitarian organization addressing hunger and promoting food security. It is a member of the United Nations Development Group and part of its Executive Committee. According to the WFP, it provides food assistance to an average of 80 million people in 76 countries each year. WFP food aid is also directed to fight micronutrient deficiencies, reduce child mortality, improve maternal health, combat disease, help promote environmental and economic stability and agricultural production. The aim of WFP activity in Tajikistan was to improve the efficiency of activities conducted in the framework of the national school feeding program for improving quality of life, physical and mental development, academic achievements and strengthening children's health by reduction of alimentary dependent conditions and diseases. And the particular task of our study was to test under real conditions the technology (methodology) of non-invasive screening assessment of dietary provision of schoolchildren with chemical elements – micronutrients, and of load with heavy metals – antagonists of micronutrients.

MATERIALS AND METHODS

During performance of the work there were totally examined 588 children (301 girls, 287 boys), residing in the territory of the Republic of Tajikistan in Sughd and Khatlon regions. And of particular interest there was a subgroup of schoolchildren (96

girls, 96 boys) from the Ayni and Panjakent districts of the Sughd region, which are typical of Tajikistan mountainous areas with preferably rural population, living in relatively small settlements. These areas are partly covered by the WFP program, so that there are different types of schools in the same territory, including those not involved in the WFP program (type I) and those fully involved in the WFP program and the national pilot project on school nutrition improvement (type II). The former have no organized school nutrition, the latter have organized hot meals provision fortified with vitamins and trace elements.

All examined peoples were schoolchildren of 1–4 classes of average educational institutions aged 7–10 years. The study included the collection of anthropometric data and investigation of hair samples on the content of macro and trace elements.

In the submitted hair samples was performed determination of the Al, As, B, Be, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, I, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, P, Pb, Se, Si, Sn, V, Zn content. Detection was performed by mass spectrometry with inductively coupled argon plasma (ICP-MS).

Samples were exposed to sample preparation according to the guidelines «Method of determination of trace elements in biosubstrates by mass spectrometry with inductively coupled plasma (ICP-MS)», Federal Hygiene and Epidemiology Centre of Russia approved 26.03.2003 and methodology guidelines 4.1.1482-03, 4.1.1483-03 «Determination of the chemical elements in biological fluids and preparations by atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma and mass spectrometry with inductively coupled plasma», approved by the Russian Ministry of Health in 2003.

Analytical studies were performed at the testing laboratory of NGO «Center for Biotic Medicine», accredited by the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology of Russia (accreditation certificate POCC.RU.0001.22ПЯ.05) on the quadrupole mass spectrometer NexION 300D (Perkin Elmer, USA). Quality control of the analyzes was performed using a certified reference material GBW09101b Human Hair (Shanghai Institute of Nuclear Research, Academia Sinica, PR China).

The results of the chemical elements determination were compared with the reference limits developed in the NGO «Center for Biotic Medicine» and comparable with other sources [Bertram, 1992; Caroli et al., 1992 et al.]. The reference limits are based on the definition of a biologically acceptable

level in accordance with guidelines of the «Screening methods for identifying high-risk groups among workers exposed to toxic chemical elements» [Lyubchenko et al., 1989], as well as conditional biologically acceptable levels [Skalny et al., 2009]. Conditional biologically acceptable levels represent empirically established levels of the chemical elements in hair, at which marked specific changes in health status and human morbidity are detected on the basis of long-term clinical observation. In practice, a conventional biologically acceptable level corresponds to the top or bottom limit of the physiological element content. The used values shown in Table 1 and are in accordance with the medical technology «Identification and correction of disturbances of mineral metabolism of the human body», registered in the Federal Service for the

Supervision of Public Health and Social Development of Russia (registration certificate №FS-2007/128).

Mathematical processing and statistical analysis of the obtained data was performed using Microsoft Excel XP (Microsoft Corp., USA) software application package and an integrated package of statistical software STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., USA). Assessment of data normality was performed using Shapiro-Wilk test and demonstrated the absence of Gaussian distribution of the data for most elements. Therefore, the median and the 25, 75 quartiles (Me (q25–q75)) were used in this work for data description. Nonparametric Mann–Whitney U test was used for paired group comparison. The level of significance was set as $p < 0.05$ for all analyses.

Table 1. Applied normal ranges of chemical element contents in human hair ($\mu\text{g/g}$)

Element	Boys, 7–11 y/o		Girls, 7–11 y/o	
	From	To	From	To
Al	0	25	0	25
As	0	1	0	1
B	0	5	0	5
Be	0	0.005	0	0.005
Ca	200	2000	200	2000
Cd	0	0.25	0	0.25
Co	0.004	0.3	0.004	0.3
Cr	0.04	1	0.04	1
Cu	9	40	9	40
Fe	7	40	7	40
Hg	0	1	0	1
I	0.15	10	0.15	10
K	40	2000	40	2000
Li	0	0.1	0	0.1
Mg	15	200	20	200
Mn	0.15	2	0.25	2
Na	50	2000	50	2000
Ni	0	2	0	2
P	120	200	120	200
Pb	0	5	0	5
Se	0.25	2	0.25	2
Si	11	70	11	70
Sn	0	3	0	3
V	0.005	0.1	0.005	0.1
Zn	125	400	125	400

RESULTS AND DISCUSSION

Table 2 demonstrates obtained data on macro and trace elements content in hair samples of the examined schoolchildren.

At present it is known that the presence of significant differences in element status between male and female subjects that are maximal in reproductive age [Skalnaya et al., 2016]. Men are characterized by significantly higher hair potassium, sodium, and certain heavy metals, whereas the level

of calcium and magnesium is significantly lower than in women [Skalny et al., 2009].

The above mentioned patterns were also detected in the current investigation. Particularly, girls in all areas of Tajikistan were characterized by significantly lower medians of hair potassium, sodium, iron, chromium, cobalt, iodine, manganese, boron, lithium, vanadium, lead, cadmium, and beryllium, whereas the level of magnesium was higher in comparison to boys from the respective group (Table 2).

Table 2. Content of chemical elements in hair of schoolchildren living in Tajikistan ($\mu\text{g/g}$)

Element	Boys			Girls		
	All schools (n = 287)	Sughd region		All schools (n = 301)	Sughd region	
		Type I schools (n = 51)	Type II schools (n = 45)		Type I schools (n = 44)	Type II schools (n = 52)
Al	18.9 (10.2–36.1)	26.6 (16–38.4)	37.9 (27.7–49.4)	10.4 (5.6–20.6)	14.8 (10–29.6)	21.6 (11.7–33.5)
As	0.077 (0.054–0.110)	0.104 (0.083–0.124)	0.111 (0.086–0.136)	0.057 (0.043–0.079)	0.084 (0.074–0.096)	0.070 (0.056–0.087)
B	0.714 (0.474–1.109)	1.051 (0.676–1.485)	0.744 (0.548–1.128)	0.482 (0.331–0.685)	0.753 (0.49–1.077)	0.404 (0.303–0.595)
Be	0.0013 (0.0008–0.0025)	0.0021 (0.0014–0.0027)	0.0028 (0.0022–0.0036)	0.0008 (0.0004–0.0016)	0.0013 (0.0007–0.0022)	0.0015 (0.0008–0.0025)
Ca	489 (399–579)	430 (351–518)	540 (468–622)	583 (437–765)	400 (334–456)	579 (480–715)
Cd	0.0211 (0.0123–0.0338)	0.0232 (0.0136–0.0355)	0.0194 (0.0115–0.0336)	0.0092 (0.0064–0.0152)	0.0096 (0.0075–0.0151)	0.0103 (0.007–0.0146)
Co	0.0205 (0.0139–0.0351)	0.0242 (0.0175–0.0346)	0.0394 (0.0282–0.0463)	0.0146 (0.0089–0.0262)	0.0139 (0.0098–0.0263)	0.0228 (0.0111–0.0307)
Cr	0.146 (0.101–0.194)	0.134 (0.098–0.171)	0.182 (0.159–0.222)	0.094 (0.065–0.136)	0.095 (0.067–0.136)	0.117 (0.084–0.154)
Cu	7.94 (7.17–9.15)	7.7 (7.1–8.54)	9.29 (7.96–9.97)	8.14 (7.41–9.16)	7.62 (6.95–8.35)	8.7 (7.91–9.74)
Fe	29.1 (17.5–48.6)	31.6 (23.5–46.9)	67.7 (40.3–78)	17.6 (10.5–31.1)	21.3 (16–34.2)	40.5 (23.5–58.3)
Hg	0.035 (0.018–0.094)	0.162 (0.092–0.275)	0.051 (0.033–0.077)	0.030 (0.017–0.071)	0.193 (0.104–0.242)	0.034 (0.026–0.053)
I	0.094 (0.061–0.199)	0.122 (0.083–0.356)	0.171 (0.090–0.376)	0.071 (0.045–0.120)	0.098 (0.054–0.160)	0.102 (0.069–0.202)
K	406 (175–949)	579 (243–1363)	655 (357–1072)	226 (75–468)	304 (189–822)	371 (229–620)
Li	0.0420 (0.0267–0.0756)	0.0515 (0.0389–0.0783)	0.073 (0.0478–0.0933)	0.0291 (0.0185–0.0461)	0.0352 (0.0249–0.0487)	0.0416 (0.0297–0.0549)
Mg	57.9 (43.9–76.2)	58.6 (48.4–72.4)	72.2 (61.6–84)	82.1 (55.7–122.3)	67.5 (50.7–84.5)	91.4 (69–119.6)
Mn	0.855 (0.490–1.371)	0.947 (0.767–1.583)	1.631 (1.15–2.109)	0.435 (0.277–0.766)	0.493 (0.366–0.825)	0.757 (0.431–1.045)
Na	486 (234–1544)	590 (248–1444)	1397 (510–2278)	318 (169–725)	313 (216–670)	512 (270–865)
Ni	0.138 (0.107–0.188)	0.146 (0.111–0.214)	0.182 (0.146–0.223)	0.126 (0.095–0.177)	0.151 (0.091–0.185)	0.133 (0.099–0.182)
P	169 (157–188)	170 (157–187)	163 (153–176)	171 (157–192)	171 (158–187)	163 (154–181)
Pb	0.787 (0.503–1.375)	0.802 (0.485–1.092)	0.759 (0.499–1.793)	0.307 (0.199–0.524)	0.313 (0.235–0.567)	0.296 (0.211–0.424)
Se	0.397 (0.345–0.442)	0.371 (0.347–0.407)	0.434 (0.396–0.479)	0.374 (0.332–0.424)	0.359 (0.328–0.383)	0.44 (0.419–0.474)
Si	18.2 (12.4–28.1)	14.6 (12.3–32.4)	17 (13.1–22.2)	15.7 (11.5–27.0)	13.8 (11.1–24.2)	15.3 (12–19.9)
Sn	0.0452 (0.0304–0.0664)	0.0469 (0.0334–0.07)	0.0446 (0.0343–0.0666)	0.0296 (0.018–0.0487)	0.0377 (0.0209–0.0626)	0.0326 (0.0206–0.0475)
V	0.0530 (0.0303–0.1017)	0.0627 (0.0417–0.09)	0.1218 (0.0879–0.1588)	0.0301 (0.0176–0.0645)	0.0395 (0.0248–0.0621)	0.0689 (0.0385–0.0987)
Zn	181 (164–203)	175 (163–197)	205 (182–222)	190 (163–220)	183 (155–223)	222 (204–243)

Table 3. Contents of chemical elements in hair of schoolchildren aged 7-11 years living in various countries ($\mu\text{g/g}$)

Element	Azerbaijan <i>n</i> = 31	Kazakhstan <i>n</i> = 836	Turkmenistan <i>n</i> = 35	Bangladesh <i>n</i> = 27	Macedonia <i>n</i> = 264	Croatia <i>n</i> = 48	Russia (Dagestan) <i>n</i> = 25	Russia (Ryazan region) <i>n</i> = 37
Al	10.4 (6.6–12.7)	12.4 (7.4–19)	13.8 (9.6–19.3)	27.6 (9.8–52.9)	11.8 (6.8–22.8)	10.4 (6.6–12.7)	10.9 (7–13.2)	13.8 (6.6–28.4)
As	0.053 (0.022–0.082)	0.081 (0.047–0.13)	0.077 (0.035–0.114)	0.152 (0.118–0.349)	0.067 (0.043–0.117)	0.053 (0.022–0.082)	0.074 (0.043–0.138)	0.072 (0.05–0.109)
B	2.07 (0.86–3.4)	1.82 (1.02–2.88)	1.67 (1.19–3.56)	1.13 (0.94–1.53)	2.35 (1.34–3.6)	2.07 (0.86–3.4)	1.69 (0.97–2.79)	1.72 (0.8–2.71)
Be	0.0018 (0.0015–0.0069)	0.0015 (0.0009–0.0037)	0.0015 (0.0009–0.0015)	0.002 (0.0018–0.0036)	0.0015 (0.0015–0.0074)	0.0018 (0.0015–0.0069)	0.0035 (0.0015–0.0085)	0.0015 (0.0015–0.0055)
Ca	467 (337–679)	358 (253–535)	789 (425–1414)	569 (505–675)	355 (245–610)	467 (337–679)	362 (261–528)	459 (244–551)
Cd	0.032 (0.011–0.058)	0.063 (0.033–0.13)	0.033 (0.017–0.06)	0.013 (0.006–0.023)	0.05 (0.02–0.096)	0.032 (0.011–0.058)	0.043 (0.024–0.069)	0.069 (0.025–0.141)
Co	0.023 (0.012–0.05)	0.018 (0.012–0.027)	0.023 (0.013–0.04)	0.029 (0.021–0.039)	0.016 (0.01–0.03)	0.023 (0.012–0.05)	0.014 (0.01–0.027)	0.015 (0.008–0.024)
Cr	0.378 (0.273–0.56)	0.335 (0.121–0.605)	0.266 (0.074–0.652)	0.156 (0.079–0.239)	0.431 (0.299–0.681)	0.378 (0.273–0.56)	0.494 (0.241–0.857)	0.573 (0.288–0.931)
Cu	10.7 (9.2–13.1)	9.5 (8.3–10.9)	9.8 (8.4–12)	6.1 (5.6–6.9)	10.1 (8.7–11.6)	10.7 (9.2–13.1)	11 (9.8–12)	11.2 (9.3–13.9)
Fe	14.7 (10.4–25.1)	22.8 (16.2–32.1)	21.4 (12.8–31.1)	26.7 (16–124.2)	15.7 (11.3–27.3)	14.7 (10.4–25.1)	21.3 (16.6–29.7)	23.1 (11.9–38.3)
Hg	0.294 (0.106–1.009)	0.145 (0.069–0.297)	0.05 (0.03–0.109)	0.508 (0.487–0.917)	0.101 (0.05–0.218)	0.294 (0.106–1.009)	0.11 (0.075–0.175)	0.296 (0.125–0.518)
I	0.454 (0.15–0.902)	0.886 (0.465–1.871)	1.386 (1.075–3.884)	0.386 (0.234–0.688)	0.483 (0.15–0.993)	0.454 (0.15–0.902)	1.011 (0.319–2.478)	1.574 (0.572–3.562)
K	265 (110–652)	422 (162–929)	242 (93–750)	144 (100–197)	328 (100–915)	265 (110–652)	271 (114–1232)	631 (227–1026)
Li	0.034 (0.015–0.052)	0.03 (0.019–0.051)	0.047 (0.03–0.072)	0.014 (0.004–0.032)	0.028 (0.017–0.054)	0.034 (0.015–0.052)	0.045 (0.03–0.06)	0.045 (0.025–0.084)
Mg	78.5 (34.8–174.8)	36.8 (23.6–65.9)	98.4 (63.2–162.7)	59 (44.6–79.2)	33.7 (20.9–72.6)	78.5 (34.8–174.8)	35.4 (20.7–49.6)	41.7 (24.3–59.4)
Mn	0.345 (0.202–0.629)	0.852 (0.513–1.408)	0.6 (0.411–1.401)	2.318 (1.102–5.325)	0.466 (0.266–1.069)	0.345 (0.202–0.629)	0.613 (0.328–1.181)	0.708 (0.409–1.166)
Na	437 (182–1256)	481 (212–1020)	289 (163–601)	221 (119–382)	323 (118–1162)	437 (182–1256)	325 (175–1428)	639 (208–1125)
Ni	0.289 (0.163–0.633)	0.246 (0.161–0.396)	0.32 (0.204–0.564)	0.218 (0.157–0.299)	0.263 (0.165–0.592)	0.289 (0.163–0.633)	0.311 (0.174–0.558)	0.336 (0.18–0.468)
P	142 (126–178)	145 (127–166)	154 (144–182)	178 (160–200)	145 (127–171)	142 (126–178)	142 (129–165)	147 (130–208)
Pb	0.7 (0.41–1.8)	1.72 (0.82–3.36)	1.32 (0.75–2.54)	0.72 (0.43–1.17)	1.49 (0.79–2.91)	0.7 (0.41–1.8)	0.85 (0.47–2.01)	2.54 (0.86–4.75)
Se	0.333 (0.229–0.532)	0.388 (0.283–0.471)	0.418 (0.343–0.515)	0.258 (0.203–0.334)	0.368 (0.233–0.531)	0.333 (0.229–0.532)	0.424 (0.311–0.573)	0.357 (0.253–0.417)
Si	22.1 (17–35.6)	24.5 (17.3–38.9)	30.5 (19.4–45.2)	30.7 (15.3–40.2)	27.3 (18.6–42.7)	22.1 (17–35.6)	25.8 (17.9–43.3)	32.3 (19.7–46.2)
Sn	0.138 (0.074–0.266)	0.158 (0.103–0.269)	0.189 (0.122–0.294)	0.037 (0.015–0.066)	0.144 (0.077–0.256)	0.138 (0.074–0.266)	0.228 (0.115–0.443)	0.203 (0.125–0.392)
V	0.093 (0.057–0.159)	0.076 (0.042–0.13)	0.071 (0.032–0.127)	0.058 (0.03–0.109)	0.088 (0.05–0.153)	0.093 (0.057–0.159)	0.058 (0.048–0.185)	0.131 (0.056–0.177)
Zn	177 (149–202)	121 (81–164)	173 (107–264)	188 (177–211)	153 (117–188)	177 (149–202)	138 (87–186)	134 (91–192)

At the same time, both girls and boys in Tajikistan demonstrated in their hair mineral patterns extremely low levels of copper and iodine. Thus, in the Sughd region the occurrence of copper deficiency, when hair level of the element is below the bottom limit of the physiological content (Table 1), was 73.2% cases in type II schools and more than 90% cases in type I schools. Iodine deficiency was registered in 84.4% and 84.2% children, respectively.

To make sure that the higher risk of the above mentioned trace element deficiencies is a particular problem of child nutrition in the studied regions of the Republic of Tajikistan, we compared their trace element patterns with the data on the elemental composition of hair samples obtained earlier from children of the same age (7-10 years old) and sex (the boys:girls ratio in the groups was about 1:1) living in other countries and stored in a database of the testing laboratory of NGO «Center for Biotic Medicine», namely from Azerbaijan, Kazakhstan, Turkmenistan, Bangladesh, Macedonia, Croatia, and two regions of Russia: Dagestan and Ryazan region (Table 3).

As shown in Table 3, among 8 areas of the world where children's hair have been analyzed, the level of copper in hair of primary school children from Tajikistan (mostly girls) is minimal, except for the children from Bangladesh, a poorest country of the world (6.1 $\mu\text{g/g}$). This is especially pronounced in children from schools that do not provide meals fortified with micronutrients (7.6 $\mu\text{g/g}$ in girls and 7.7 $\mu\text{g/g}$ in boys). It is important to note that Tajik schoolchildren from the Ayni and Panjakent districts, eating fortified food, on the copper content in hair are close to their peers from Turkmenistan and Kazakhstan: 8.7 $\mu\text{g/g}$ in girls and 9.3 $\mu\text{g/g}$ in boys from the studied territory vs. 9.8 $\mu\text{g/g}$ and 9.5 $\mu\text{g/g}$, respectively, in the compared areas.

Tajikistan is characterized by high prevalence of iron deficient anemia among population [Statistical Agency, 2013]. However, iron levels in hair of observed children are within the normal range and mostly even higher than in the other countries of comparison. In this context it seems noteworthy that the low levels of copper in hair and blood is described in the scientific literature for the different types of iron-deficiency anemia [Hågå, 1981; Leming, 1998; Chan, Mike, 2014], hypothyroidism [Dumitriu et al, 1988.; Blasig et al., 2016], hyperthyroidism [Akçay et al, 1994; Baltaci et al., 2013], alopecia [Ozturk et al, 2014; Skalnaya, Skalny, 2018], atherosclerosis, aneurysms, some neuropsychiatric disorders in children [Oberleas et

al., 2008] and genetic pathologies with deficiency and impaired metabolism of copper (Menkes disease, Wilson disease) [de Bie et al., 2007; Finner, 2013; Ferenci, 2017].

Recently evidence are obtained that the level of iodine in hair reflects the individual provision of iodine [Momcilovic et al., 2014]. The observed Tajik children in comparison with children from other regions of the world are appeared to have very low level of iodine in hair (in average 0.09 $\mu\text{g/g}$ in boys and 0.07 $\mu\text{g/g}$ in girls). Even in children from Bangladesh (continental part) the median value of iodine content is 0.39 $\mu\text{g/g}$, whereas in Azerbaijan and Croatia it is 0.45 $\mu\text{g/g}$, in Macedonia – 0.48 $\mu\text{g/g}$, in Kazakhstan – 0.89 $\mu\text{g/g}$, in Dagestan – 1.01 $\mu\text{g/g}$, in Turkmenistan – 1.39 $\mu\text{g/g}$, in the Ryazan region of Russia – 1.57 $\mu\text{g/g}$.

It is known that iodine metabolism in humans is closely connected to the metabolism of selenium and cobalt [Kubasova, Kubasov, 2008]. Supplementation of selenium with the diet, on the basis of published data [Golubkina et al., 2002; O'Kane et al., 2018] could increase absorption and its inclusion in the metabolic processes of the thyroid gland. By the level of selenium in hair, which reflects well the selenium status of the organism, the schoolchildren from Tajikistan look better than their peers from Bangladesh and Macedonia, are comparable with the children from Azerbaijan, Kazakhstan, Croatia, Dagestan and the Ryazan region, just being significantly behind schoolchildren from Turkmenistan in this index. The content of cobalt in hair of children from Tajikistan as related to other regions of the world is seems also comparable enough (in average 0.021 $\mu\text{g/g}$ in boys and 0.015 $\mu\text{g/g}$ in girls versus 0.014–0.018 $\mu\text{g/g}$ in all children on average in Kazakhstan, Macedonia, and the two regions of Russia, 0.023 $\mu\text{g/g}$ in Croatia, Turkmenistan, and 0.029 $\mu\text{g/g}$ in Bangladesh). Recently we also showed that elevated levels of cobalt in hair of children is associated to significant improvement in their health status and functional performance [Detkov et al., 2013]; the administration of additional amounts of cobalt increases erythropoietin levels and helps eliminate anemia.

CONCLUSION

Hair analysis is a noninvasive screening method of prenosological hygienic diagnostics. In the conducted study using this method evidence is obtained that the elemental composition of hair

reflects the environmental and nutritional peculiarities of schoolchildren's life. Thus, by an example of this study it may be concluded that multielement hair analysis is an effective and adequate method for noninvasive screening assessment of provision of the population by chemical elements-micronutrients and of the load by toxicants that can be widely applied for WFP in various regions of the world.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Akçay G., Uyanik B.S., Akçay M.N., Tekin S.B., Yildiz L., Tonbul H.Z. T3, T4, TSH, Zn and copper metabolism in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Turkiye Klinikleri Journal of Case Reports*. 1994; 12(3):122-126.
- Baltacı A.K., Mogulkoc R., Belviranlı M. L-thyroxine-induced hyperthyroidism affects elements and zinc in rats. *Batıslık Lek Listesi*. 2013;114(3):125-128.
- Bertram H.P. Spurenelemente: Analytisch, toxiologisch und medizinisch. Klinische Bedeutung. München, Wien, Baltimore, Urban und Schwarzenberg, 1992. 228 p.
- Blasig S., Kühnen P., Schuette A., Blankenstein O., Mittag J., Schomburg L. Positive correlation of thyroid hormones and serum copper in children with congenital hypothyroidism. *J Trace Elem Med Biol*. 2016; 37:90-95.
- Caroli S., Senofonte O., Violante N. Assessment of reference values for elements in hair of urban normal subjects. *Microchem J*. 1992, 46(2):174-183.
- Chan L.N., Mike L.A. The science and practice of micronutrient supplementations in nutritional anemia: an evidence-based review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014; 38(6):656-672.
- de Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp LW. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet*. 2007; 44(11):673-688.
- Detkov V.Yu., Skalny A., Karganov M.Yu., Cherepov A.B., Medvedeva Yu.S., Glazov M.Yu., Isankina L.N. [Cobalt deficiency in children with low functional reserves]. *Technologies of living systems*. 2013. 10(7): 22-28 [in Russ].
- Dumitriu L., Bartoc R., Ursu H., Purice M., Ionescu V. Significance of high levels of serum malonyl dialdehyde (MDA) and ceruloplasmin (CP) in hyper- and hypothyroidism. *Endocrinologie*. 1988; 26(1):35-38.
- Ferenci P. Diagnosis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;142:171-180.
- Finner A.M. Nutrition and hair: deficiencies and supplements. *Dermatol Clin*. 2013; 31(1):167-172.
- Golubkina N.A., Skalny A.V., Sokolov Y.A., Schelkunov L.F. [Selenium in medicine and ecology]. Moscow: KMK, 2002. 134 p [in Russ].
- Guideline: Assessing and managing children at primary health-care facilities to prevent overweight and obesity in the context of the double burden of malnutrition: updates for the Integrated Management of Childhood Illness (IMCI). Geneva: World Health Organization; 2017. 88 p.
- Hågå P. Ceruloplasmin levels and erythrocyte superoxide dismutase activity in small preterm infants during the early anemia of prematurity. *Acta Paediatr Scand*. 1981;70(6):861-864.
- Hennig B., Petriello M.C., Gamble M.V., Surh Y.J., Kresty L.A., Frank N., Rangkadilok N., Ruchirawat M., Suk W.A. The role of nutrition in influencing mechanisms involved in environmentally mediated diseases. *Rev Environ Health*. 2018; 33(1):87-97.
- Kubasova E.D., Kubasov R.V. [Effect of trace elements on thyroid structural and functional state (a review)]. *Gig Sanit*. 2008; 5:79-81 [in Russ].
- Leming C. Comparative study on ferrum and copper level of hair and ending capillary of children with anemia. *Trace Elements Science*. 1998;12:001.
- Lyubchenko P.N., Revich B.A., Levchenko I.I. et al. [Screening methods for identifying high-risk groups among workers exposed to toxic chemical elements]. *Methodical guidelines*. Moscow, 1989. 24 p [in Russ].
- Martinchik A.N., Maev I.V., Petukhov A.B. [Human nutrition (basics of nutritiology)]. Moscow, 2002. 576 p [in Russ].
- Momcilovic B., Prejac J., Visnjevic V., Skalnaya M.G., Mimica N., Drmic S., Skalny A.V. Hair iodine for human iodine status assessment. *Thyroid*. 2014, 24(6):1018-1026.
- Negretti de Braetter V. Epidemiological occurrence of trace element deficiency in childhood and treatment concept. *TEMA-10. Evian*, 1999. 75-172.
- Oberleas D., Harland B., Skalny A. [The biological role of macro- and trace elements in humans and animals]. St. Petersburg: Nauka, 2008. 544 p [in Russ].
- O'Kane S.M., Mulhern M.S., Pourshahidi L.K., Strain J.J., Yeates A.J. Micronutrients, iodine status and concentrations of thyroid hormones: a systematic review. *Nutr Rev*. 2018; 76(6):418-431.
- Ozturk P., Kurutas E., Ataseven A., Dokur N., Gumusalan Y., Gorur A., Tamer L., Inaloz S. BMI and levels of zinc, copper in hair, serum and urine of Turkish male patients with androgenetic alopecia. *J Trace Elem Med Biol*. 2014; 28(3):266-270.
- Scrimshaw N.S., Taylor C.I., Gordon J.E. Interactions of nutrition and infection. *Monogr Ser World Health Organ*. 1968; 57:3-329.
- Shevchenko I.Yu., Klimatskaya L.G. [Problems of catering in secondary schools]. *Voprosy detskoy dietologii*. 2007, 5(5): 24-29 [in Russ].
- Skalnaya M.G., Notova S.V. [Macro- and trace elements in nutrition of modern man: eco-physiological and social aspects]. Moscow: RUSTEM, 2004. 310 p [in Russ].
- Skalnaya M.G., Skalny A.V. Essential trace elements in human health: a physician's view. Tomsk: Publishing House of Tomsk State University, 2018. 224 p.
- Skalnaya M.G., Tinkov A.A., Demidov V.A., Serebryansky E.P., Nikonorov A.A., Skalny A.V. Age-related differences in hair trace elements: a cross-sectional study in Orenburg, Russia. *Ann Hum Biol*. 2016; 43(5):438-444.
- Skalny A.V., Lakarova E.V., Kuznetsov V.V., Skalnaya M.G. [Analytical methods in bioelementology]. Saint Petersburg: Nauka. 2009 [in Russ].
- Statistical Agency under the President of the Republic of Tajikistan. Tajikistan. Demographic and Health Survey 2012. Main results. Dushanbe, 2013. 18 p.

РЕГИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ОБЕСПЕЧЕНИЮ ВПП ООН: СРАВНЕНИЕ ДАННЫХ ЭЛЕМЕНТНОГО АНАЛИЗА ВОЛОС ШКОЛЬНИКОВ ИЗ ТАДЖИКИСТАНА, АЗЕРБАЙДЖАНА, КАЗАХСТАНА, ТУРКМЕНИСТАНА, БАНГЛАДЕШ, МАКЕДОНИИ, ХОРВАТИИ И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

А.Р. Грабеклис^{1,2}, К.А. Абазов¹, А.А. Скальный¹, Ю.Н. Лобанова¹

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

² Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова, Ярославль, Россия

РЕЗЮМЕ. Испытана технология (методология) неинвазивного скрининга элементного статуса человека в реальных условиях на примере детского населения Таджикистана в контексте оценки алиментарной обеспеченности школьников химическими элементами – микронутриентами и нагрузки тяжелыми металлами. Проект был реализован в рамках региональной деятельности Всемирной продовольственной программы (ВПП) ООН. Всего обследовано 588 школьников 1–4 классов средних школ в возрасте 7–10 лет (301 девочка, 287 мальчиков), проживающих на территории Республики Таджикистан в Согдийской и Хатлонской областях, в том числе включенных и не включенных в программу ВПП по внедрению организованного школьного питания с использованием горячих блюд, обогащенных витаминами и микроэлементами. Исследование включало сбор образцов волос и определение 25 основных физиологически значимых макро- и микроэлементов в них методом ИСП-МС. Полученные результаты подтвердили известные закономерности половых различий в минеральном составе волос с более низкими уровнями большинства элементов у девочек, за исключением магния. Кроме того, результаты показали чрезвычайно низкие уровни меди и йода в волосах таджикских школьников: Cu – 7,94 и 8,14 мкг/г, I – 0,094 и 0,071 мкг/г соответственно у мальчиков и девочек в среднем по республике. Встречаемость дефицита меди, оцененного по уровню элемента в волосах, составила 73,2% случаев в школах, участвующих в программе ВПП, и более 90% случаев в школах, не участвующих в программе ВПП. Дефицит йода зарегистрирован у 84,4% и 84,2% детей соответственно. Сравнение элементных профилей с аналогичными данными, полученными ранее у детей того же возраста и пола, проживающих в других странах (Азербайджан, Казахстан, Туркменистан, Бангладеш, Македония, Хорватия и два региона России) также подтвердило очень низкий уровень Cu и I у таджикских школьников, что дает основание полагать, что в нехватке этих элементов кроется причина широкой распространенности анемии и зоба на этой территории.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микроэлементы, макроэлементы, анализ волос, школьники, Таджикистан, Всемирная продовольственная программа.

ИНФОРМАЦИЯ

**Конференции, симпозиумы и семинары
по проблемам элементологии в 2018 г.**

Июль, 2018

**Biometals 2018
11th International Biometals Symposium**

Ottawa, Canada, 15-19 July, 2018

Main topics:

- Metals in biological systems.

Language of the conference: English.

Organizer: International Biometals Society.

Contacts: astintzi@uottawa.ca.

General information: <http://www.biometals.org/meetings.html>.

Сентябрь, 2018

5th Congress of 'Russian Society for trace Elements in Medicine' – RUSTEM

Moscow, 20-22 September, 2018

Language of the conference: Russian/English

Important deadlines: abstract June 31, 2018

General information: People's Friendship University of Russia, 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya st., 6;

E-mail: teu.moscow@gmail.com

Октябрь, 2018

**7th International Selenium Conference (Se2018)
Selenium in Biology, Chemistry and Medicine**

Otsu, Shiga, Japan, 1-5 October, 2018

Language of the conference: English.

Important deadlines: abstract July 15, 2018.

End of early registration: August 31, 2018.

General information: <http://selenium2018.strikingly.com/>, E-mail: se2018@gst.ritsumei.ac.jp

Октябрь, 2018

Cancer, Inorganic Elements & Vitamins

Lyon, France, 11-12 October, 2018

Language of the conference: English.

Important deadlines: Abstract July 15, 2018.

End of early registration: August 31, 2018.

General information: <http://selenium2018.strikingly.com/>, E-mail: se2018@gst.ritsumei.ac.jp

Organizer: Trace Element - Institute For UNESCO (Lyon, France).

Language: English.

Important deadline: Abstract June 29, 2018.

General information (in French): www.trace-element.org; E-mail: sferete@gmail.com.



TEU promotes research and capacity-building in the multi-disciplinary area of "trace elements" and thus aims to enhance the sharing and transfer of knowledge in scientific fields. The Institute focuses on a broad spectrum of scientific endeavours that includes areas such as water, the environment, basic sciences and health. The main objective of the Institute is to coordinate scientific projects in basic and applied research on trace elements from an interdisciplinary point of view. TEU has established a network of satellite centres, which facilitates international scientific collaboration in line with UNESCO's objectives in that field. Fields of competence: Chemistry, biochemistry, pharmacology, genetics, epidemiology, therapeutics, nutrition, agronomy, environment (soil and water) and veterinary sciences. The aim of Institute is coordination of UNESCO's scientific projects in basic and applied research on trace elements from an interdisciplinary point of view; promote the development and transfer of scientific knowledge between the different regions of the world.

A WHO-FAO-IAEA committee was suggested the creation of an institute dedicated to the study of trace elements in 1973. In 1992 the Institute was found under the auspices of Federico Mayor, Director-General of UNESCO. Trace element institute for

BOARD OF DIRECTORS

President: Dr. Muriel Bost, France;
Vice President Institutions: Pr. Yves Matillon, France;
Vice President special Projects :Pr Anatoly Skalny, Russia;
Vice President Industry: Dr. Michaël Selyanine, Switzerland;
Treasurer: Pr. Yves Matillon, France.

The Russian Society of Trace Elements in Medicine (RUSTEM) was founded in April 2001 in Moscow. The goal of the Society is to unite efforts of public associations directed to improvement of human health protection in Russia and CIS; assistance to professional and humanitarian contacts between specialists, working in medical elementology and adjacent fields; realization of creative potential of Society members in medicine theory and practice; protection of professional, civil, social, author's and adjacent rights of the members; assistance to ecological problems solution, environmental protection, correct use of natural resources; studying of environmental influence on the human health; professional and scientific relations with Russian and foreign medical societies, specialists and organizations of other medical specialties.

Институт микроэлементов Юнеско (далее Институт) занимается развитием потенциала и сопровождением исследований в мультидисциплинарной области «Микроэлементы», его целью является увеличение взаимодействия в области обмена и распространения знаний в данной научной области. Внимание Института сфокусировано на широком спектре областей науки, таких как гидросфера, окружающая среда, фундаментальные науки и здоровье. Основной целью Института является координация научных проектов фундаментальных и прикладных исследований, касающихся микроэлементов, с междисциплинарной точки зрения. Институтом микроэлементов ЮНЕСКО основана сеть вспомогательных центров, которые способствуют научному сотрудничеству в соответствии с целями ЮНЕСКО в данной области. Сферы полномочий: химия, биохимия, фармакология, генетика, эпидемиология, терапия, питание, агрономия, окружающая среда (почва и вода) и ветеринария. Цель деятельности Института – координация научных проектов ЮНЕСКО в области фундаментальных и прикладных исследований микроэлементов с междисциплинарной точки зрения, обеспечение развития и обмена научными знаниями между различными регионами мира.

Комитетом ВОЗ-ФАО-МАГАТЭ в 1973 г. предложено создать институт, посвященный изучению микроэлементов. Институт был учрежден в 1992 г. под эгидой Генерального директора ЮНЕСКО Федерико Майора. С октября 2011 г. Институт микроэлементов ЮНЕСКО располагается в Лионе (Франция).

РУКОВОДСТВО

Президент: доктор Мюриэл Бост, Франция;

Вице-президент: профессор Ив Матийон, Франция;

Вице-президент в области спецпроектов: профессор Анатолий Скальный, Россия;

Вице-президент по вопросам промышленности и бизнеса: доктор Мишель Селянин, Швейцария;

Казначей: профессор Ив Матийон, Франция.

Российское общество микроэлементов в медицине (РОСМЭМ) было основано в 2001 г. в Москве. Цель Общества – объединение усилий общественных организаций, направленных на решение проблем охраны здоровья человека в России и СНГ; содействие профессиональным и гуманитарным контактам между специалистами, работающими в области медицинской патологии и смежных областях; реализация творческого потенциала членов Общества в теории и на практике в области медицины; защита профессиональных, гражданских, социальных, авторских и смежных прав членов Общества; помощь в решении экологических проблем, защита окружающей среды, правильное использование природных ресурсов; изучение влияния окружающей среды на здоровье человека; формирование профессиональных и научных связей с российскими и зарубежными медицинскими сообществами и специалистами различных направлений.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ – TOPICAL PAPERS

М.Г. Скальная

ЙОД: БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ
ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКИ..... 3

M.G. Skalnaya

IODINE: THE BIOLOGICAL ROLE AND SIGNIFICANCE
FOR MEDICAL PRACTICE 11

О.П. Айсувакова

СПЕЦИАЦИОН-АНАЛИЗ СОЕДИНЕНИЙ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ
В ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ:
СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ 12

O.P. Ajsuvakova

SPECIATION ANALYSIS BY CHEMICAL ELEMENTS
IN ENVIROMENTAL SAMPLES:
A CONTEMPORARY VIEW 22

В.И. Петухов, Л.Х. Баумане

КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА –
СВИДЕТЕЛЬСТВО СНИЖЕННОЙ ДЕЕСПОСОБНОСТИ НИТРОКСИДА?..... 27

V.I. Petukhov, L.Kh. Baumanе

CLINICAL SYMPTOMS OF IRON DEFICIENCY –
EVIDENCE OF INCREASED DISABILITY NITROXIDE?..... 32

Т.В. Коробейникова

ВЕГЕТАРИАНСТВО И МИКРОНУТРИЕНТЫ..... 34

T.V. Korobeynikova

VEGETARIAN DIET AND MICRONUTRIENTS 39

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ – ORIGINAL PAPERS

Г.П. Евсеева, С.В. Супрун, Т.В. Пивкина, Е.Д. Целых, О.И. Галинт,

Е.В. Книжникова, Н.М. Ершова, Л.М. Гретченко

ДИАГНОСТИКА УРОВНЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К МИКРОЭЛЕМЕНТАМ
У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ..... 41

G.P. Evseeva, S.V. Suprun, T.V. Pivkina, E.D. Tselykh, O.I. Galiant,

E.V. Knizhnikova, N.M. Ershova, L. M. Gretchenko

DIAGNOSTIC ASSESSMENT OF SENSITIZATION TO MICROELEMENTS
IN CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY 47

A.R. Grabeklis, K.A. Abazov, A.A. Skalny, Yu.N. Lobanova
REGIONAL APPROACH TO PROVIDING WFP UN SERVICES:
COMPARISON OF MULTIELEMENT HAIR DATA OF SCHOOLCHILDREN
FROM TAJIKISTAN, AZERBAIJAN, KAZAKHSTAN, TURKMENISTAN,
BANGLADESH, MACEDONIA, CROATIA, AND RUSSIAN FEDERATION 49

А.Р. Грабеклис, К.А. Абазов, А.А. Скальный, Ю.Н. Лобанова
РЕГИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ОБЕСПЕЧЕНИЮ ВПП ООН:
СРАВНЕНИЕ ДАННЫХ ЭЛЕМЕНТНОГО АНАЛИЗА ВОЛОС ШКОЛЬНИКОВ
ИЗ ТАДЖИКИСТАНА, АЗЕРБАЙДЖАНА, КАЗАХСТАНА, ТУРКМЕНИСТАНА,
БАНГЛАДЕШ, МАКЕДОНИИ, ХОРВАТИИ И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ..... 56

ИНФОРМАЦИЯ – INFORMATION

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ И СЕМИНАРЫ
ПО ПРОБЛЕМАМ ЭЛЕМЕНТОЛОГИИ В 2018 г. 57

ИНСТИТУТ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ЮНЕСКО 58

**Vth Congress of 'Russian Society for Trace Elements in Medicine' – RUSTEM
Moscow, 20-22 September 2018 at People's Friendship University of Russia
(117198, Moscow, Miklukho-Maklaya st., 6)**

Dear colleges,

People's Friendship University of Russia (117198, Moscow, Miklukho-Maklaya st., 6) will hold the **Vth congress of RUSTEM on 20-22 September 2018**, which will be dedicated to the 30th anniversary of the Center for Biotic Medicine - Satellite Center of Trace Elements - Institute for UNESCO.

Hosted by

- Russian Society for Trace Elements in Medicine – RUSTEM
- People's Friendship University of Russia (RUDN)
- Trace Element - Institute for UNESCO (Lyon, France)

The scientific agenda includes:

1. General session
2. Poster session
3. Lectures of visiting scientists

It is planned to organize a competition for young researchers and a competition for the best project poster.

Publications of the Congress.

Abstracts and articles can be published in “Trace Elements in Medicine” Journal and “Trace Elements and Electrolytes” (Trace Elem Electroly, Dusteri Verlag, Deisenhofen-Munich, Germany, 0946-2104), indexed by the Web of Science.

IMPORTANT.

We kindly ask you to send the participant's registration blank (ref. Appendix) indicating the form of participation to the Organizing Committee of the Congress by 30th May, 2018 at teu.moscow@gmail.com

