

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	6
Список сокращений и условных обозначений	8
Введение	13

Часть I. Макроэлементы, микроэлементы и витамины как неотъемлемые химические компоненты нервной ткани

Глава 1. Микроэлементный и биоглиандный гомеостаз	21
Глава 2. Общие аспекты участия микронутриентов в нейрофизиологических процессах	28
Глава 3. Общие закономерности распределения микроэлементов в центральной нервной системе	34
Глава 4. Взаимосвязи патологии нервной системы с нарушениями содержания микроэлементов и микронутриентов в биосубстратах	38
Глава 5. Микроэлементные карты мозга в норме и при ишемической патологии	51
Глава 6. Микронутриенты и поддержка зрения	84
Глава 7. Витамины и модуляция ноцицепции	116
Глава 8. Влияние витамина D ₃ на восприятие боли	136
Глава 9. Нейростероидные свойства витамина D ₃	151
Глава 10. Перспективы использования витамина D ₃ в профилактике и терапии цереброваскулярных и демиелинизирующих заболеваний	174
Глава 11. Молекулярная фармакология коэнзима Q10 и лечение атеросклероза	190
Глава 12. Атеросклероз и никотинамид	226

Часть II. Внутриклеточный и внеклеточный дисбаланс микронутриентов при различных заболеваниях нервной системы

Глава 13. Макроэлементы, микроэлементы и витамины в апоптозе нейронов	247
Глава 14. Сосудистая патология головного мозга: дисбаланс микроэлементов и витаминов	253
Глава 15. Микроэлементы и нарушения электролитного баланса при эпилепсии	263
Глава 16. Микронутриенты и нейродегенерация	285
Глава 17. Дисбаланс микроэлементов при дисциркуляторной энцефалопатии	306
Глава 18. Нарушения микроэлементного баланса при инсульте	325

Часть III. Обзоры нейрохимии отдельных элементов

Глава 19. Алюминий	355
Глава 20. Ванадий	365
Глава 21. Железо	370
Глава 22. Йод	399
Глава 23. Кадмий	418
Глава 24. Кальций	428
Глава 25. Калий	430
Глава 26. Кобальт	452
Глава 27. Кремний	457
Глава 28. Литий	461
Глава 29. Магний	468
Глава 30. Марганец	483
Глава 31. Медь	500
Глава 32. Молибден	503
Глава 33. Мышьяк	505
Глава 34. Никель	514
Глава 35. Олово	519
Глава 36. Ртуть	521
Глава 37. Свинец	528
Глава 38. Селен	531
Глава 39. Теллур	539
Глава 40. Хром	542
Глава 41. Цинк	544
Глава 42. Германий	551
Глава 43. Бор	552
Глава 44. Редкоземельные металлы	556

Часть IV. Микронутриенты и развитие нервной системы

Глава 45. Микронутриентные дефициты и врожденные пороки развития	559
Глава 46. Цинк и другие микронутриенты в профилактике малых пороков развития	574
Глава 47. Микроэлементы и недифференцированная дисплазия соединительной ткани	589
Глава 48. Фолаты и неврологическое развитие плода	614
Глава 49. Холин, беременность и пороки плода	624
Глава 50. Витамин А и развитие плода	645
Глава 51. Мио-инозитол, D-хироинозитол, рост эмбриона и профилактика врожденных пороков развития	658
Глава 52. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и плод	684
Глава 53. Лютеин, беременность и центральная нервная система плода	698

Часть V. Микронутриентные, микроэлементные и нейрохимические аспекты фармакодинамического действия препаратов природного происхождения

Глава 54. Микроэлементы как средство лечения заболеваний нервной системы	715
Глава 55. Микроэлементы в регуляции протеолитических процессов в центральной нервной системе	731
Глава 56. Применение современных микроэлементсодержащих препаратов: надежды и опасения	735
Глава 57. Перспективы создания металлолигандных нейропротекторных средств	740
Глава 58. Микроэлементы как компоненты нейропротекторных лигандов	748
Глава 59. Витамины как средства лечения неврологических заболеваний	753
Глава 60. Ноотропные и нейропротекторные свойства цитидин-5-дифосфохолина	759
Глава 61. Хондропротекторы как модуляторы нейровоспаления	793
Глава 62. Нейроревматология, последствия COVID-19 и перспективы их коррекции посредством хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата	808
Глава 63. Красный рис, монаколины и атеросклероз	816
Глава 64. Орнитин как адаптоген при новой коронавирусной инфекции	843
Глава 65. Стандартизированные экстракты пассифлоры в фармакотерапии тревожности и инсомнии	860
Глава 66. Экстракты гинкго двулопастного как ноотропы	885
Глава 67. Современная протеомика и интеллектуальный анализ данных в исследовании нейротрофических пептидных препаратов	894
Глава 68. Микробиом как универсальный модулятор центральной нервной системы	917
Глава 69. Пробиотический штамм <i>Bifidobacterium longum</i> BB536 как нутрицевтик, способствующий нормализации липидного профиля	937
Глава 70. Микробиом и перспективные подходы к преодолению невропатологии, вызванной COVID-19	947
Заключение	973
Приложения	976
Предметный указатель	977

ВВЕДЕНИЕ

Я знаю, что ничего не знаю.
(приписывается Сократу)

Поддержание работоспособности всех систем организма человека, включая нервную систему, нуждается в постоянном поступлении нутриентов — белков, жиров, углеводов, макроэлементов и микроэлементов, витаминов, витаминоподобных веществ, полиненасыщенных жирных кислот и других микронутриентов. Микронутриенты (прежде всего микроэлементы и витамины) и продукты их биотрансформации в организме представляют собой неотъемлемый компонент нервной ткани.

Нарушения метаболизма нервной ткани неизбежно сказываются на обмене микронутриентов. И наоборот, дефицит эссенциальных микронутриентов и избыток токсических микроэлементов негативно влияют на метаболизм нервной ткани. Полноценное содержание эссенциальных микроэлементов и минимальное, не угрожающее срыву адаптационных механизмов, присутствие токсичных и условно-токсичных микроэлементов составляют один из важнейших принципов нормального функционирования организма в целом и мозга в частности.

В исторической перспективе изучение роли микронутриентов в нервной и в других системах организма началось с микроэлементов. Учение о микроэлементах и дисмикроэлементозах, заложенное в 1920-е годы великим ученым-биохимиком, философом и общественным деятелем В.И. Вернадским, затем было углублено А.П. Виноградовым, В.В. Ковальским, А.П. Авцыным, А.А. Жаворонковым, И.И. Беляевым, В.Л. Сусликовым и другими, переживало неоднозначные периоды своего развития. К сожалению, с начала 80-х годов интерес к проблеме микроэлементов стал ослабевать как в России, так и, через некоторое время, за рубежом.

Новый импульс развитию области исследований, которую можно условно назвать микроэлементологией или микронутриентологией, дает **постгеномный подход к исследованию живых систем**, включающий исследования *генома* (хромосомная ДНК, содержащая все гены организма), *транскриптома* (совокупность всех РНК или «транскриптов» в клетках организма), *протеома* (совокупность всех белков организма), *метаболома* (совокупность всех метаболитов, в том числе макро- и микроэлементов, производных всех витаминов) и *реактома* (совокупность всех химических реакций организма). Особое внимание заслуживает *микробиом* («микробиота» или «микрофлора» — совокупность бактерий-симбионтов или комменсалов человека). Микробиом способствует поддержанию метаболизма организма-хозяина в локальном масштабе и биогеохимическому круговороту питательных веществ в глобальном.

Постгеномная парадигма исследований, заключающаяся в максимально полном изучении взаимосвязей генома, транскриптома, протеома, метаболома, реактома, микробиома с нормофизиологическими и патофизиологическими

процессами, позволяет избежать биологического редукционизма (то есть сверхупрощения объективно сложных процессов, протекающих в теле человека).

В рамках постгеномной парадигмы не вызывает сомнений грандиозная роль витаминов, макро- и микроэлементов в многообразных функциях всего организма и в функционировании каждой клетки. В самом деле в реализации биологических эффектов кальция участвуют более 2100 из 25 000 белков протеома человека (включая протеом нейронов), магния — более 900 белков, цинка — почти 3000 белков, причем эти множества белков практически не перекрываются. Реализация биологических эффектов витамина D₃ (включая его нейростероидную роль) подразумевает воздействие на транскрипцию около 2700 генов (Громова, Торшин, 2021), витамина А (ретиноидов) — более 1500 генов (Громова, Торшин, 2019). Каждый из витаминов и микроэлементов характеризуется особым подмножеством генов/транскриптов/белков, на которые оказывает свое специфическое влияние, поэтому неудивительно, что даже малейшие нарушения обмена витаминов, микроэлементов или макроэлементов (например, маргинальные дефициты эссенциальных микронутриентов или повышенные уровни токсических микроэлементов) негативно сказываются на самых различных аспектах функционирования нервной системы.

Возвращаясь к исторической перспективе, учение о дисмикроэлементозах как состояниях, связанных с дисбалансом макроэлементов и микроэлементов в организме, тесно переплелось с трансформацией представлений о патофизиологии тех или иных заболеваний (Авцын, 1991). Современные исследования показывают, что восстановление баланса микронутриентов в организме может компенсировать патофизиологические роли неблагоприятных генетических факторов каждого пациента. Именно поэтому коррекция дисбаланса макроэлементов, микроэлементов и витаминов представляет важный подход к терапии в рамках персонализированной медицины, учитывающей генетический профиль конкретного пациента.

Фундаментальные науки (биохимия, фармакология, физиология, генетика и т.д.) в XX в. дали начало нейрохимии, нейрофармакологии, нейрофизиологии, нейрогенетике. Результаты исследований в этих смежных областях медицинского естествознания подтверждают: отклонения в содержании микронутриентов, дисбаланс металлолигандного и витаминного гомеостаза, вызванные пищевыми, экологическими, климатогеографическими факторами или заболеваниями, ухудшают состояние нервной системы и формируют неблагоприятный фон для нейрореабилитации пациентов. Например, экспериментальные исследования В.С. Райцеса (1981), клинические работы М. Anthony (1995) и R.A. Goyer (1995), проводимые в течение последних десятилетий, продемонстрировали, что деформированный минеральный обмен не только вносит вклад в патогенез нервных заболеваний, но и изменяет фармакокинетический и фармакодинамический ответ на воздействие вазоактивных препаратов, ноотропов, нейропротекторов и других лекарств.

Результаты исследований указывают на предполагаемую роль дефицита эссенциальных микроэлементов в психических расстройствах, таких как депрессия (Zn, Cr, Se, Fe, Co, I), предменструальная дисфория (Cr, Mg), шизофрения (Zn, Se, Mg), когнитивные нарушения/деменция (B, Zn, Fe, Mn, Co, V), умственная отсталость (I, Mo, Cu), переизбыток (Cr), аутизм (Zn, Mn, Cu,

Co, Mg) и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (Fe, Mg, Zn). В то же время избыточное количество (хроническое воздействие, в том числе вследствие дефектов генома) некоторых микроэлементов [Pb, Fe, V, Co(III), Cr(V), Hg, Al] также может привести к психическим нарушениям (депрессия, тревога, психоз, когнитивная дисфункция, бессонница) (Janika, 2019).

Без нормализации баланса макро- и микроэлементов фармакотерапия может быть малоэффективной (либо вообще безуспешной) и характеризоваться повышенным риском побочных эффектов. В уникальных исследованиях В.С. Райцеса (1981), К. Saito (1991) установлены взаимосвязи между функциональным состоянием центральной нервной системы (особенно высших ее отделов) и динамикой содержания макро- и микроэлементов в тканях организма.

С учетом сложных антагонистических и синергидных взаимовлияний между микронутриентами картина интоксикации или дисбаланса микроэлементов, сопровождаемая определенной клинической картиной, может быть очень сложной и трудной для интерпретации. В этом случае очень важны адекватная диагностика и интерпретация результатов микроэлементного анализа биосубстратов человека.

Проблема оценки и анализа значимости микроэлементов и других микронутриентов для развития патофизиологических процессов цереброваскулярной и нейродегенеративной патологии заставляет вспомнить о более общей проблеме современной биомедицины — **проблеме адекватного и полного анализа данных биомедицинских исследований**, как оригинальных показателей, так и текстов публикуемых исследований. Мы знаем, что данные медицинских исследований отличаются значительной сложностью, обусловленной большим количеством измеряемых клинических и лабораторных параметров (сотни, тысячи), сложными взаимосвязями между этими параметрами в контексте биологических систем, разнородностью признаков описаний параметров, множественными интерпретациями значений параметров, большими выборками пациентов — сотни, тысячи, десятки тысяч и т.д. Соответственно, можно ожидать, что закономерности, устанавливаемые на основе анализа медицинских данных, также будут отличаться высокой сложностью.

Однако, судя по подавляющему большинству публикаций в области клинической медицины (Torshin, 2009; Torshin, 2007), анализ данных, собранных в ходе медицинских исследований, характеризуется ярко выраженным и даже демонстративным примитивизмом. В самом деле, из всего массива десятков тысяч возможных корреляций и более сложных закономерностей выделяют, как правило, одну *первичную точку исследования* (англ. primary outcome) или две и иногда какую-то *вторичную точку*, после чего анализируют их статистическую значимость. Остальные закономерности просто игнорируют как «не имеющие интереса» [что особенно характерно для британских ученых, см. анализ этой проблемы в работе Торшина и соавт. (2019)]. Очевидно, что при таком одностороннем подходе происходит значительная потеря ценной информации, собранной в ходе весьма трудоемких и дорогостоящих клинических исследований.

Следует также отметить крайнюю неопределенность понятия «статистическая значимость». Большинство публикуемых во всем мире биомедицинских

исследований характеризует отсутствие математически обоснованного выбора критериев статистической значимости. Каждый исследователь выбирает на свое усмотрение либо тест Стьюдента, либо точный критерий Фишера, тест χ^2 -квадрат, тест Вилкоксона, логистическую регрессию, различные варианты тестов Каплана–Мейера, Кокса–Мантеля и т.п. Необходимо либо введение четких «правил пользования» статистическими тестами в биомедицинских исследованиях, либо использование некоторого универсального подхода к оценке статистической достоверности искомых корреляций.

Отсутствие строгой математической теории для анализа данных крупномасштабных медицинских исследований, наряду с применением произвольно выбранных методов статистики (зачастую просто из соображений «удобства»), приводит к тому, что результаты заметного числа современных исследований в стиле «доказательная медицина» противоречат не только фундаментальным исследованиям по клеточной биологии, биохимии и молекулярной физиологии, но и просто здравому смыслу любого нормального врача. Приведем всего лишь один пример такого рода противоречия, непосредственно относящегося к теме настоящей работы.

Слезависимая гипертензия — один из частых диагнозов в практике врача. Основная этиологическая причина данного состояния заключается в избыточном употреблении натрийсодержащих продуктов (поваренная соль). Однако некоторое недавнее крупномасштабное исследование 3681 человека, наблюдаемых в течение 8 лет, продемонстрировало корреляцию между систолическим давлением и уровнями натрия (отражающими потребление соли), но не уровнями натрия и риском гипертензии (Stolarz-Skrzypek et al., 2011). Сделан далекоидущий вывод о том, что снижение потребления соли — эффективная практика, известная всем врачам, — «является необязательным». Более подробный анализ этой и сотен других такого рода публикаций показывает, что столь парадоксальные результаты — прямое следствие пренебрежения сложной природой данных биомедицинских исследований и крайне безответственного «британского» подхода к анализу данных (Torshin, 2009; Torshin, 2007).

Таким образом, очевидна насущная необходимость разработки строгой математической теории для адекватного и полного анализа данных биомедицинских исследований, поэтому во многих главах настоящего руководства для анализа собираемых нами клинических данных была применена уникальная математическая методика, разрабатываемая в научной школе академика РАН Ю.И. Журавлева (Журавлев, 1998; Березина, Рудаков, 1983; Журавлев и др., 2011).

В настоящем руководстве мы постарались систематизировать достаточно разрозненный массив информации по нейрохимии микронутриентов, чтобы помочь сформировать врачам хотя бы самое общее представление об участии микронутриентов в функционировании центральной и периферической нервной системы. В монографии процитированы около 3000 источников, отобранных более чем из миллиона публикаций посредством современных методов интеллектуального анализа данных (big data mining).

Книга не только предлагает обобщения теоретического характера, но и дает указания на формирование перспективных протоколов лечения, учитывающих характерные особенности гомеостаза микронутриентов при различ-

ных невропатологиях. Именно поэтому руководство включает шесть частей, в которых рассмотрены весьма различные аспекты участия микронутриентов в нейрофизиологических и неврологических процессах.

В части I рассмотрены роли микро- и макроэлементов как неотъемлемого «химического» компонента нейронов и глии. Представлены микроэлементные карты мозга, участие микронутриентов в поддержке зрения и в модуляции ноцицепции.

В части II внимание обращено на нарушения обмена витаминов, микро- и макроэлементов при различных заболеваниях нервной системы, в том числе при дисциркуляторной энцефалопатии, ишемическом инсульте, гипертензии, эпилепсии.

В части III приведены индивидуальные обзоры нейрохимии ряда микро- и макроэлементов, которые полезны не только с познавательной точки зрения, но и для неврологической интерпретации микроэлементных профилей различных биосубстратов человека. В части IV охарактеризовано участие различных микронутриентов в развитии нервной системы и других систем эмбриона и плода.

В части V особое внимание уделено применению микроэлементной диагностики для оценки состояния пациентов с патологией нервной системы. Часть V также посвящена различным аспектам нейрофармакологии микронутриентных препаратов и микроэлементсодержащих препаратов на основе экстрактов природного происхождения. Представлены систематические анализы неврологического применения ряда микронутриентов и нутрицевтиков — цитидин-5-дифосфохолина, монаколинов, фитоэкстрактов, орнитина и др.

В последней главе рассмотрено интересное и чрезвычайно перспективное направление неврологических исследований — использование микробиома человека как высокоинформативного биосубстрата для диагностики и как универсального модулятора функций центральной нервной системы.

В приложении приведена информация по микронутриентам, полезная для практикующих врачей и врачей-исследователей.

Представляемая вниманию читателя книга может быть полезна специалистам различных профилей. Целью написания этой книги было искреннее желание авторов и их коллег привлечь внимание широкого круга практикующих врачей (неврологов, педиатров, терапевтов и т.д.) к значению микронутриентов в терапии вообще и в неврологии в частности. Мы надеемся, что врачи, прочитав эту книгу, смогут выделить практическое зерно из предоставляемого массива информации по нейрохимии микронутриентов для осознанного использования микронутриентов как неотъемлемой составляющей выработки планов лечения и реабилитации для повышения эффективности терапии.

Благодарности

В заключение авторы хотели бы выразить благодарность за помощь в работе над книгой академику РАН Е.И. Гусеву, доктору медицинских наук профессору В.А. Парфенову, академику РАН А.Г. Чучалину, профессору В.А. Максимова, академику РАН В.Н. Серову, академику РАН А.А. Скоромцу, доктору медицинских наук профессору В.А. Гуселю, профессору

А.Д. Зиссельсону, члену-корреспонденту НАН Беларуси А.Г. Мойсеенку, академику РАН Г.Т. Сухих, члену-корреспонденту РАН Е.В. Уваровой, академику РАН Л.В. Адамян, члену-корреспонденту РАН Ж.Д. Кобалаве, доктору медицинских наук профессору В.В. Омеляновскому, доктору медицинских наук профессору П.Д. Шабанову, члену-корреспонденту РАН П.А. Галенко-Ярошевскому, профессору А.А. Никонову, доктору медицинских наук профессору Л.Б. Лазебнику, доктору медицинских наук профессору РАН А.Г. Назаренко, доктору медицинских наук профессору Т.Р. Гришиной, кандидату медицинских наук В.И. Демидову, кандидату медицинских наук, доценту Е.Ю. Егоровой, доктору медицинских наук профессору Н.Н. Заваденко, доктору медицинских наук профессору В.И. Гузевой, доктору медицинских наук профессору Г.И. Нечаевой, кандидату медицинских наук А.Г. Калачевой, кандидату медицинских наук доценту О.А. Лимановой, кандидату медицинских наук доценту Т.Е. Богачевой, доктору медицинских наук Н.К. Тетрашвили, доктору биологических наук профессору В.М. Коденцовой, доктору медицинских наук профессору Е.В. Ших, доктору медицинских наук профессору И.Н. Захаровой, академику РАН А.А. Баранову, доктору медицинских наук профессору С.И. Малявской, доктору медицинских наук профессору В.А. Семенову, кандидату медицинских наук доценту А.Н. Галустян, доктору медицинских наук профессору В.Н. Прилепской, доктору медицинских наук профессору Л.В. Сутуриной, доктору медицинских наук профессору Е.В. Межевитиновой, доктору медицинских наук профессору Л.Б. Новиковой, кандидату медицинских наук Д.Б. Курамшиной, кандидату медицинских наук доценту Н.В. Керимкуловой, кандидату медицинских наук Н.В. Никифоровой, кандидату медицинских наук О.А. Прокопович, кандидату медицинских наук Л.Э. Федотовой, кандидату медицинских наук доценту Н.Ю. Жидоморову, врачу З.К. Зангиевой, врачу У.Е. Грустливой, врачу Н.В. Юдиной и многим-многим другим коллегам.

Часть I

Макроэлементы, микроэлементы и витамины как неотъемлемые химические компоненты нервной ткани

- Глава 1.** Микроэлементный и биолигандный гомеостаз
- Глава 2.** Общие аспекты участия микронутриентов в нейрофизиологических процессах
- Глава 3.** Общие закономерности распределения микроэлементов в центральной нервной системе
- Глава 4.** Взаимосвязи патологии нервной системы с нарушениями содержания микроэлементов и микронутриентов в биосубстратах
- Глава 5.** Микроэлементные карты мозга в норме и при ишемической патологии
- Глава 6.** Микронутриенты и поддержка зрения
- Глава 7.** Витамины и модуляция ноцицепции
- Глава 8.** Влияние витамина D₃ на восприятие боли
- Глава 9.** Нейростероидные свойства витамина D₃
- Глава 10.** Перспективы использования витамина D₃ в профилактике и терапии цереброваскулярных и демиелинизирующих заболеваний
- Глава 11.** Молекулярная фармакология коэнзима Q10 и лечение атеросклероза
- Глава 12.** Атеросклероз и никотинамид

Глава 1

Микроэлементный и библигандный гомеостаз

До 99% массы живых организмов образовано одиннадцатью из первых 20 химических элементов, расположенных в начале периодической системы Д.И. Менделеева (водород, углерод, азот, кислород, натрий, магний, фосфор, сера, хлор, калий, кальций). Это «структурообразующие» элементы, присутствие которых в живой материи обусловлено в первую очередь их уникальными химическими свойствами. В самом деле, углерод способен образовывать «скелет» миллиардов молекул с самой разнообразной структурой. Высокая электроотрицательность кислорода обуславливает участие кислород-содержащих фрагментов этих молекул в самых разнообразных химических реакциях. Водород и кислород образуют молекулу воды — основу жизненной среды клеток. Без азота невозможно формирование макромолекул белков протеома — ведь свойства пептидной связи в любом белке во многом обусловлены квантово-механическими свойствами атома азота (гибридизация типа sp_2). Высокая реакционная способность фосфатных групп важна и для молекулы-концентрактора «биологической энергии», аденозинтрифосфата (АТФ), и для образования макромолекул рибонуклеиновых кислот (РНК) транскриптома и дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК) генома. Высокая реакционная способность серы определяет участие серосодержащих молекул в окислительно-восстановительных процессах и т.д. Эти же элементы образуют подавляющее вещество витаминов, витаминоподобных веществ и других молекулярных компонентов метаболома.

В то же время в клетках всех организмов находится небольшое количество (менее 0,3%) более тяжелых элементов, которые условно подразделяют на микро- и ультрамикроэлементы. Например, в организме человека обнаружено присутствие 80 химических элементов таблицы Менделеева. При этом 15 из этих элементов признаны эссенциальными, то есть жизненно необходимыми: железо (Fe), йод (I), медь (Cu), цинк (Zn), кобальт (Co), хром (Cr), молибден (Mo), никель (Ni), ванадий (V), селен (Se), марганец (Mn), мышьяк (As), фтор (F), кремний (Si), литий (Li). Железо, медь, марганец, йод, цинк, хром, селен, молибден, кобальт, кроме того, выполняют каталитическую и регуляторную функции, участвуют во всех видах обмена веществ. Олово (Sn) и рубидий (Rb) рассматривают как «серьезные кандидаты» на эссенциальность (Aggett, 1985; Frieden, 1984; Mertz, 1982) — **табл. 1.1.**

Таблица 1.1. Среднее содержание минеральных элементов в организме млекопитающих (Авцын и др., 1991)

Содержание, % массы тела	Элементы	Группа
1–9 0,1–0,9 0,01–0,09	Кальций (Ca), фосфор (P), калий (K), натрий (Na), сера (S), хлор (Cl), магний (Mg)	Макроэлементы
0,001–0,009 0,0001–0,0009 0,00001–0,00009	Железо (Fe), цинк (Zn), фтор (F), стронций (Sr), молибден (Mo), медь (Cu), бром (Br), кремний (Si), цезий (Cs), йод (I), марганец (Mn), алюминий (Al), свинец (Pb), кадмий (Cd), бор (B), рубидий (Rb)	Микроэлементы
0,000001–0,000009	Селен (Se), кобальт (Co), ванадий (V), хром (Cr), мышьяк (As), никель (Ni), литий (Li), барий (Ba), титан (Ti), серебро (Ag), олово (Sn), бериллий (Be), галлий (Ga), германий (Ge), ртуть (Hg), скандий (Sc), цирконий (Zr), висмут (Bi), сурьма (Sb), уран (U), торий (Th), родий (Rh)	Ультрамикроэлементы

Таблица 1.2. Классификация, основанная на степени изученности биологических ролей микроэлементов (Кудрин и др., 2000)

Жизненно важные элементы		Вероятно необходимые элементы	Элементы с малоизученной ролью	
Магний (Mg)	Кобальт (Co)	Титан (Ti)	Алюминий (Al)	Галлий (Ga)
Цинк (Zn)	Литий (Li)	Никель (Ni)	Германий (Ge)	Рубидий (Rb)
Марганец (Mn)	Бор (B)	Мышьяк (As)	Цирконий (Zr)	Серебро (Ag)
Молибден (Mo)	Фтор (F)	Бром (Br)	Олово (Sn)	Сурьма (Sb)
Йод (I)	Ванадий (V)	Стронций (Sr)	Цезий (Cs)	Барий (Ba)
Селен (Se)	Хром (Cr)	Кадмий (Cd)	Висмут (Bi)	Уран (U)
Железо (Fe)	Кремний (Si)		Бериллий (Be)	Торий (Th)
Медь (Cu)			Редкоземельные элементы	

Микроэлементы, или «следовые вещества», играют большую роль не только в физиологических процессах (в том числе в биосинтезе и биотрансформации витаминов), но и в формировании адаптационного ответа организма. Микроэлементы отличаются различной степенью изученности по отношению к их функциям в контексте биологических систем (**табл. 1.2**).

Распределение микроэлементов в органах и жидкостях человека неравномерно. Мышьяк (As), сурьма (Sb), барий (Ba), бериллий (Be), висмут (Bi), свинец (Pb), таллий (Tl), характеризующиеся достаточно высокой токсич-

ностью для большинства организмов, содержатся в органах и тканях организма человека в весьма малых количествах. В то же время ряд токсичных микроэлементов (по неизвестной в настоящее время причине) присутствует в отдельных органах в существенно больших количествах, чем это ожидалось бы исходя из их токсических свойств. Например, известная своей токсичностью ртуть содержится во всех изученных органах, причем в головном мозге ее концентрация достигает 0,014 ммоль/кг, а в печени — еще больше (0,018 ммоль/кг). Количество высокотоксичного таллия в большинстве органов приблизительно одинаково (1,96 мкмоль/кг), а в головном мозге достигает 2,44 мкмоль/кг. Содержание потенциально токсичного олова также необычно высоко в головном мозге (16,8 мкмоль/кг), на порядок превышает соответствующие показатели в сердце и почках (Авцын, 1991; Коломийцева, 1970; Москалев, 1985; Кудрин и др., 2000).

Пусковой механизм усвоения эссенциальных микроэлементов и других микронутриентов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) — снижение их концентрации в тканевых депо и/или регуляторные процессы, инициированные синергизмом/антагонизмом микроэлементов/макроэлементов или разнообразными сигнальными молекулами (биолигандами). Путь передачи сигналов, в соответствии с которым начинается всасывание, индивидуален для каждого элемента. Например, концентрации кальция в жидкостях организма контролируются специальным белком — рецептором кальция (CASR), магния — с участием ионного канала TRPM6. У витамина D₃ есть одноименный рецептор к витамину D (VDR); для витамина A и других ретиноидов в протеоме человека существует более 10 белков-рецепторов типа рецептора к ретиноевой кислоте (RAR), рецептора к 9-цис-ретиноевой кислоте (RXR) и др.

Однако в случае большинства микронутриентов путь передачи информации от тканей к эпителиоцитам слизистой оболочки ЖКТ (и наоборот) малоизучен или практически неизвестен. Логично предположить, что существуют особые белки-рецепторы, реагирующие на концентрации того или иного микронутриента и изменяющие соответствующим образом экспрессию тех или иных генов (как это происходит в случае рецепторов VDR, RAR, RXR) или же модулирующих внутриклеточные пути передачи сигнала (как это происходит в случае рецептора CASR). Нельзя исключить и не прямые воздействия микроэлементов и других микронутриентов на сигнальные пути и транскрипцию генома, опосредуемые клетками нервной, эндокринной и иммунной систем и многочисленными гуморальными механизмами (гормоны, цитокины, факторы роста, секреторные факторы стресса, рецепторы, белки теплового шока, нейромедиаторы, нейропептиды, оксид азота — NO и ферменты).

P.I. Aggett (1985) условно разделил микроэлементы на три группы: 1) **катионные элементы** (Zn, Fe, Mn и Cu), которые всасываются с различной интенсивностью, а их гомеостатический контроль осуществляется печенью и ЖКТ; 2) **анионные элементы** (Cr, Se, Mo, I), эффективно абсорбируемые желудком и выделяемые из организма в основном почками; 3) **элементы в виде органических комплексов**, метаболизм их затруднен. Предлагая такую классификацию микроэлементов, автор подразумевает существование системы механизмов некоего «общего метаболического контроля» за концентрациями этих элементов, в рамках которой каждый из элементов попадает

в одну из дискретных метаболических и физических «ячеек», что в конечном счете обеспечивает его контролируемое поступление к целевым органам и тканям в соответствующих концентрациях (Aggett, 1985).

Изучение механизмов абсорбции и элиминации микроэлементов приносит все новые доказательства участия в них регулирующих систем организма — нервной, эндокринной и иммунной (Крыжановский, 2003; Таболин, 1999; Polak, 1989). Содержание микроэлементов в крови, по сведениям ряда авторов, как правило, очень невелико (Бала, 1973; Назаренко, 1967; Школьник, 1966; Davies, 1972). Эти данные, характеризующие норму, при их сопоставлении с соответствующими показателями при дисмикроэлементозах указывают на то, что высокие или необычно низкие концентрации микроэлементов в крови в большей степени отражают патологию внутренних органов. Так, уровень свинца в крови у детей примерно равен содержанию этого микроэлемента у взрослых (Kaul, 1983). Для детей европейских стран содержание свинца в крови свыше 1,2 мкмоль/л считается угрожающим здоровью, для взрослых мужчин эта концентрация составляет 1,93 мкмоль/л и для женщин — 1,45 мкмоль/л (Page, 1984).

Организм здорового человека обладает достаточно четкой саморегулирующей системой гомеостаза, в которой уровень макро- и микроэлементов в крови и тканевых компартментах подчиняется определенным физиологическим закономерностям. При избыточном поступлении микроэлементов вступает в действие система элиминации. В частности, возможны блокирование процессов их всасывания в ЖКТ и последующее выведение с калом. Всосавшийся в кровь избыток микроэлементов выводится с мочой, желчью, потом, молоком, а часть депонируется (Stells, 1959).

Для большинства микроэлементов основными регуляторами механизмов гомеостаза являются процессы всасывания и экскреции избытка микроэлементов с мочой и калом. Так, для меди, кобальта, железа, цинка и молибдена основной путь регуляции — изменение уровня абсорбции, в то время как для кадмия и йода наиболее важный путь их регуляции в организме — экскреция с мочой. Последний путь для большинства микроэлементов составляет не более 1–4% их количества, выделяемого с калом (Раецкая, 1979; Ноздрюхина, 1977). Серебро, марганец, медь, таллий, свинец, цинк, кадмий, железо и органические соединения ртути в основном выделяются с калом, тогда как кобальт, цезий, золото, селен и хром — с мочой; висмут, неорганическая ртуть, мышьяк и олово в равной степени экскретируются обоими путями. Поступление микроэлементов в желчь в большинстве случаев определяет их экскрецию с калом. Мышьяк и селен повторно абсорбируются кишечником, в то время как таллий и цинк попадают в кал в результате высвобождения в просвет кишечника с отмирающими в процессе апоптоза эпителиоцитами кишечника (Авцын, 1991; Смоляр, 1989).

Отсылая читателя к монографиям А.П. Авцына и соавт. (1991) для ознакомления с многообразными аспектами метаболизма и гомеостаза микроэлементов, нам хотелось бы остановиться подробнее на некоторых самых общих аспектах химии микроэлементов, определяющих их взаимодействия с другими молекулами внутри клеток, составляющими метаболитом, протеомом, транскриптом и геном.

Большинство микроэлементов представляют собой d-металлы, которые способны формировать бинарные и мультилигандные комплексы с аминокислотами, карбоновыми кислотами, нуклеиновыми кислотами, нуклеотидами, пептидами, белками, жирными кислотами и т.д. Устойчивость данных комплексов играет фундаментальную роль во внутри- и внеклеточной динамике микроэлементов, антагонизме, синергизме и фармакодинамическом действии микроэлементов. Стабильность комплексообразующего действия микроэлементов определяется принципами комплементарности, стереоселективности, макроцикличности, природой растворителя, лигандов, количеством формируемых циклов, природой внутримолекулярных стабилизирующих и дестабилизирующих взаимодействий и кинетической природой комплексообразования.

1.1. КЛАССИФИКАЦИЯ СВЯЗЫВАНИЯ ЖЕСТКИХ, МЯГКИХ КИСЛОТ И ОСНОВАНИЙ

Приведенная ниже классификация «кислот» и «оснований» по Пирсону (Pirson, Kuhl, 1958) качественно отражает принцип соответствия общей химии, согласно которому кислоты и основания Льюиса делят на жесткие и мягкие, причем мягкие кислоты преимущественно реагируют с мягкими основаниями, а жесткие кислоты — с жесткими основаниями.

1. Жесткие кислоты (H^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Cr^{3+} , Fe^{3+} , Co^{3+} , Al^{3+} , Ga^{3+} , In^{3+} , La^{3+} , Gd^{3+} , Lu^{3+} , Si^{4+} , Ti^{4+} , Sn^{4+} , WO_4^{4+} , VO_2^{2+}) предпочитают связываться с **жесткими основаниями** (ROH , OH^- , первичные алифатические амины, F^- , Cl^- , RO^- , $RCOO^-$, PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , CO_3^{2-}).

2. Промежуточные кислоты (Zn^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Fe^{2+} , Sb^{3+} , Sn^{2+} , Pb^{2+} , Co^{2+} , Bi^{3+}) — с **промежуточными основаниями** (ароматические амины, Br^- , NO_2^-).

3. Мягкие кислоты (Ag^+ , Cu^+ , Hg^{2+} , RS^+ , Pb^{2+}) — с **мягкими основаниями** (RS^- , RSH , I^- , фосфаты с органическими лигандами, CN^-).

С точки зрения описанного выше качественного принципа соответствия эта классификация особенно интересна, так как позволяет предсказывать предпочтительное связывание тех или иных микроэлементов с различными лигандами. Оказалось, что благодаря такой гетерогенности поведения Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} и Zn^{2+} эффективно конкурируют с протонами за атом азота пептидной связи белков и других подобных лигандов. Образование металлокомплексов с ДНК и РНК очевидно способствует трехмерной укладке макромолекул нуклеиновых кислот. Этот же принцип соответствия позволяет объяснить эффективную нейтрализацию ртути серосодержащими органическими лигандами; параллелизм в поведении Mg^{2+} и Mn^{2+} , Co^{2+} и Zn^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Pb^{2+} относительно биолигандов (например, взаимодействие Co^{2+} с цинк-связывающими сайтами белков); предположить, что «жесткие» магний и марганец участвуют преимущественно в модуляции цитозольных процессов (много «жестких» оснований), а медь и ртуть — преимущественно в клеточном ядре (много фосфатных групп ДНК) (Кудрин и др., 2000).

Регуляторные системы трансдукции сигналов с участием G-белков активируются преимущественно ионами Mg^{2+} , Mn^{2+} , хотя отдельные формы G-белков

требуют присутствия ионов меди. В реакциях АТФ и АТФ-зависимого фосфорилирования протеинкиназами существует возможность замены Mg^{2+} на Mn^{2+} или Co^{2+} , в то время как Ca^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Ba^{2+} , Pb^{2+} оказывают на протеинкиназы мощное ингибирующее влияние. Таким образом, некоторые микроэлементы (Mg^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+}) оказывают сложное, модулирующее, дозозависимое действие на активность протеинкиназ.

Эти соображения отражают общие закономерности поведения ионов некоторых микроэлементов и их способность вступать в различные биологические процессы комплексообразования, отношения конкуренции или синергизма. Дефект определенного звена системы, обеспечивающей микроэлементный гомеостаз, служит причиной недостатка или избытка микроэлементов в организме или дисбаланса потенциальных биолигандов микроэлементов, что приводит к проявлению клинических симптомов заболевания. Оценка многообразия путей регуляции гомеостаза должна лежать в основе дифференциальной диагностики и лечения дисмикроэлементозов.

Конечно, основная причина нарушений обмена макро-, микроэлементов и других микронутриентов заключается в нарушении диеты. Подавляющее большинство населения редко соблюдает нормы диетарного потребления микронутриентов, что представляло собой одну из наиболее актуальных проблем здравоохранения 30 лет назад (Carl, 1993; Jackson, 1996; Magnan, 1997) и остается ею в настоящее время. Следует признать практически повсеместный дефицит ряда эссенциальных микроэлементов, прежде всего цинка и селена, во всем мире (хотя чаще всего речь идет о субклинических формах этих дефицитов).

При диагностике, основанной только на клинических наблюдениях, весьма трудно распознать врожденные или приобретенные формы дефицита микроэлементов и других микронутриентов. Кроме дефицита йода и железа, для которого характерны определенные клинические симптомы и лабораторные изменения, при других гипомикроэлементозах нет параметров для выявления патологических форм. Концентрация некоторых макро- и микроэлементов в плазме крови не отражает содержание их в тканях. Получение материалов для идентификации содержания микроэлементов в тканях (например, биопсии печени) относится к инвазивным методикам. Определение концентрации микроэлементов в клетках (например, в эритроцитах, лейкоцитах, гранулоцитах и др.) нельзя выполнить на рутинной аппаратуре и требует больших затрат. Возможно, для выявления различных микронутриентных дефицитов необходимо использовать сочетанный анализ данных клинических наблюдений пациентов и данных по содержанию микроэлементов в различных биосубстратах — крови, волосах, моче. Именно поэтому практически единственный выход — предупреждение развития дефицитов макро- и микроэлементов посредством приема микронутриентных препаратов (Матюхин, 1999; Нетребенко, 1999; Райцес, 1981).

Нарушения в содержании микроэлементов в организме человека могут проявляться на протяжении всей жизни. Обычно в детском возрасте диагностируют врожденные пороки развития (ВПР) при дефиците цинка, меди, селена и генетические заболевания, обусловленные избыточным накоплением меди в организме, и манифестации разнообразных неврологических заболе-

ваний (болезнь Вильсона–Коновалова, болезнь Менкеса и т.д.), для взрослого и старшего возраста характерно проявление болезней «накопления» — боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП) и др. (Смоляр, 1989; Чикова, 1978).

Таким образом, микроэлементный гомеостаз — частная форма общей гомеостатической системы организма, контроль за которой, особенно в клинической неврологии, приобретает все большее значение.

Список литературы

