

МЕДИЦИНСКАЯ БИОЭЛЕМЕНТОЛОГИЯ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ И МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

БИОЭЛЕМЕНТНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ С КАЛЬЦИНИРОВАННЫМ АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ

УДК 616.13

¹Гуляев Н.И., ²Суглобова Е.Д., ³Власенко М.А., ³Яковлева М.В., ¹Кузнецов В.В., ¹Гордиенко А.В.,
⁴Куранов Г.Л., ⁵Полтарейко Д.С.

¹ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

⁵Войсковая часть 42984, Министерства обороны Российской Федерации, Саратов, Россия

TRACE ELEMENT STATUS IN PATIENTS WITH CALCINED AORTIC STENOSIS

Gulyaev NI.¹, Suglobova ED.², Vlasenko MA.³, Yakovleva MV.³, Kuznetsov VV.¹, Gordienko AV.¹, Kuranov GL.⁴,
Poltareyko DS.⁵

¹Military Medical Academy n.a. SM Kirov, St. Petersburg, Russia

²The first St. Petersburg State Medical University n.a. academician IP Pavlov, St. Petersburg, Russia

³«All-Russian center of emergency and radiation medicine named after A.M. Nikiforov», St. Petersburg, Russia

⁴Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

⁵Military unit 42984, Saratov, Russia

Введение

В настоящее время количество научных публикаций по исследованию биоэлементного статуса человека существенно увеличилось. Биоэлементы, являясь ко-факторами, поддерживают активность многих ферментных систем в организме человека. Получены научные сведения об участии микроэлементов в патогенетических процессах формирования ряда заболеваний [1–5]. Также не исключается их участие в развитии такого заболевания как кальцинированный аортальный стеноз.

Кальцинированный аортальный стеноз (КАС) – это результат генетически детерминированного иммуноопосредованного воспалительного процесса в створках аортального клапана, приводящего, как правило, в возрасте старше 60 лет к патологическому фиброзированию и/или эктопической оксификации в них. Дальнейшее уплотнение и кальциевое (гидроксилапатитовое) утяжеление створок приводит к возникновению обструкции выносящего тракта без первичного формирования

комиссуральных сращений, затруднению оттока крови из левого желудочка (ЛЖ) и резкому возрастанию разницы давления между аортой и ЛЖ [6]. Современный хирургический метод лечения подразумевает грубое механическое устранение кальцинированных изменений аортального клапана, которые являются следствием нарушения биохимических процессов в данной области. Согласно одной из наиболее распространённых теорий развития данного порока предполагается, что КАС является ответом на повреждение, в патогенезе которого лежит активный клеточно-гуморальный процесс с признаками дисфункции эндотелия, активным воспалительным процессом и нейрогормональной активацией [7]. В свою очередь, в основе нарушения функции эндотелия может лежать изменение содержания в организме макро- и микроэлементов, являющихся ко-факторами различных ферментных систем.

С клинической точки зрения все микроэлементы в зависимости от воздействия на организм делятся на три группы:

1. Эссенциальные: кальций, медь, цинк, марганец, молибден, кобальт, хром, никель, йод, фтор, селен, (ванадий), (кремний);
2. Токсичные: алюминий, кадмий, свинец, ртуть, бериллий, барий, таллий, висмут, сурьма;
3. Нейтральные микроэлементы (инертные, «потенциально-токсичные»): рубидий, цирконий, олово, серебро, золото, титан, стронций, германий, галлий и другие.

Макро- и микроэлементы содержатся в биологических субстратах в весьма малых концентрациях, поэтому для определения малых доз элементов необходимо использование высокочувствительных инструментальных методов анализа. Основные требования, предъявляемые к методу, – сочетание низких пределов обнаружения, высокая чувствительность и селективность. В настоящее время для определения микроэлементов в биомедицинских образцах чаще всего используют метод масс-спектропии с индуктивно связанной плазмой [8, 9], который, в отличие от методов ионной хроматографии, атомной адсорбции и т.д., является методом, обеспечивающий наиболее высокую точность и воспроизводимость [10].

Степень изученности данной проблемы. Проблема КАС нашла свое отражение в работах зарубежных и отечественных ученых [6, 11–14]. Кроме того, в последнее время данный вопрос часто рассматривается через «призму» эндотелиальной дисфункции [15, 16], однако проблема влияния на патогенез КАС содержания микроэлементов, как факторов, определяющих активность большинства ферментных систем, не нашла своего должного отражения в отечественной и иностранной литературе, что повышает актуальность этого вопроса для современной кардиологии.

Цель исследования – выявление особенностей биоэлементного статуса у лиц с кальцинированным матеом аортального клапана.

Материалы и методы

Обследовано 30 пациентов (14 мужчин и 16 женщин, средний возраст $65 \pm 5,2$ лет) с тяжелой степенью кальцинированного аортального стеноза. В исследование не включались пациенты, имеющие иную тяжелую сопутствующую патологию, такую как онкологическое заболевание, гепатиты, системные заболевания соединительно ткани, сахарный диабет, хроническую болезнь почек 4–5 стадии, признаки дыхательной недостаточности, нарушения пищеварения.

В качестве контрольной группы и с целью исключения биогеохимических региональных особенностей, присущих Северо-Западному региону, исследовали микроэлементный статус 30 практически здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу.

Исследование минерального состава биопроб осуществлялось методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой, позволяющим определять концентрации отдельных элементов на уровне от сотых долей нанограммов до сотен миллиграммов на литр [8]. В качестве объекта исследования микроэлементного статуса индивидуума служила плазма крови, забранной натощак. Оценка содержания элементов в сыворотке крови (24 химических элемента: Al, V, I, Cd, Ca, Co, Mg, Mn, Cu, Mo, As, Na, Ni, Hg, Rb, Pb, Se, Ag, Sr, Tl, P, Cr, Cs, Zn) проводилась на квадрупольном масс-спектрометре с аргоновой плазмой (X-SERIES II ICP-MS) в соответствии с мето-

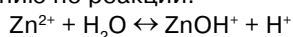
дическими указаниями, утвержденными Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации [8] в научно-исследовательской лаборатории элементного анализа «Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» (ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова) МЧС России (Санкт-Петербург). В качестве нормальных показателей (далее «норма») использовали международные нормы и референтные интервалы для взрослого населения, полученные в научно-исследовательской лаборатории элементного анализа ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. Полученные показатели химических элементов обрабатывались с помощью программного обеспечения PlasmaLab 2.5.4. Статистическую обработку выполняли с использованием пакета программ STATISTICA 6.0. Определяли величину средней концентрации каждого элемента, стандартное отклонение, медиану, доверительный интервал, а также U-критерий Манна-Уитни (U) и p-значение для оценки различий между двумя независимыми выборками [17].

Результаты и их обсуждение

В таблице 1 представлены медианы и доверительные интервалы с уровнем доверия 95% содержания микроэлементов в сыворотке крови пациентов с КАС и контрольной группы, U-критерий и p-значение, а также референтные показатели. Из этих данных следует, что все изучаемые показатели находятся в диапазоне референтных значений. Однако при сравнении полученных данных с результатами анализа крови контрольной группы, отмечается достоверное ($p < 0,05$) снижение некоторых показателей эссенциальных и неэссенциальных микроэлементов: кальция, цинка, ванадия, рубидия. При этом в сравнении с контрольной группой выявлено повышение концентрации токсичного свинца и инертного стронция. Выявлена отчетливая тенденция к повышению содержания алюминия ($p = 0,06$) и снижению уровня магния ($p = 0,068$). Следует отдельно отметить, что в контрольной группе выявлен высокий процент людей с низкой концентрацией йода, что является характерным для Северо-Западного региона. Так, медиана значений уровня йода в контрольной группе составила 0,02 мг/л («норма» 0,03–0,10 мг/л), в то время как в основной группе 0,04 мг/л ($U = 16$, $p < 0,001$).

Цинк. Содержание цинка в организме взрослого человека около 2 г. Концентрируется он преимущественно в мышцах, печени и поджелудочной железе. Относительный дефицит цинка отрицательно влияет на целый ряд систем организма, так как цинк является ко-фактором целого ряда (более 400) гормонов и ферментов. Среди них инсулин, дигидрокортикостерон, супероксиддисмутаза, ферменты, катализирующие гидролиз пептидов, белков и сложных эфиров, образование альдегидов, полимеризацию ДНК и РНК, и др. Кроме того, цинк принимает участие в процессах деления и дифференцировки клеток, формировании Т-клеточного иммунитета.

Ионы Zn^{2+} , являясь слабым основанием, в составе ферментов вызывают поляризацию молекул воды и органических веществ, содействуя их депротонированию по реакции:



Наиболее изученным ферментом, содержащим цинк, является карбоангидраза, содержащаяся в эритроцитах крови и способствующая превращению

Таблица. Сравнительная характеристика содержания микроэлементов у больных кальцинированным аортальным стенозом и контрольной группой, мг/л

Химические элементы	Основная группа		Контрольная группа		U	p	«норма»
	Медиана	ДИ-95%	Медиана	ДИ 95%			
Al	3,10	2,16–4,49	1,97	1,19–2,74	62	0,06	0,10–12,00
V*	0,11	0,07–0,14	0,18	0,17–0,24	37	0,003	0,00–0,20
I*	0,04	0,03–0,11	0,02	0,020–0,024	16	0,0001	0,03–0,10
Cd	0,01	0,004–0,009	0,002	0,002–0,006	80	0,275	0,00–0,01
Ca*	52,50	50,43–55,56	83,54	68,84–103,51	20	0,0002	50,00–140,00
Mg	15,00	14,24–19,92	19,40	17,20–24,24	63	0,068	10,70–42,00
Mn	0,05	0,04–0,10	0,067	0,03–0,10	105	1	0,00–0,20
Cu	1,20	0,96–1,64	1,42	1,24–1,52	93	0,6	0,75–1,80
As	0,00	0,004–0,028	0,007	0,003–0,010	101,5	0,88	0,00–0,06
Ni	0,01	0,007–0,028	0,025	0,02–0,03	80,5	0,28	0,00–0,05
Rb*	0,16	0,14–0,19	0,24	0,22–0,25	19	0,000175	0,00–0,27
Pb*	0,40	0,24–0,50	0,022	0,01–0,04	6	0,000016	0,00–0,80
Se	0,14	0,09–0,18	0,07	0,05–0,14	73	0,16	0,06–0,23
Sr*	0,32	0,23–0,38	0,11	0,08–0,13	10,5	0,000037	0,02–0,50
P	88,20	81,49–92,49	86,17	81,15–98,36	99	0,79	80,00–150,00
Cr	0,07	0,03–0,09	0,10	0,06–0,10	90	0,51	0,00–0,10
Zn*	0,70	0,54–0,99	2,09	1,94–2,19	1	0,000006	0,70–2,20

Примечание: * – результаты достоверны при сравнении результатов больных КАС и контрольной группы

углекислого газа, образующегося в тканях в процессе их жизнедеятельности, в гидрокарбонат-ионы и угольную кислоту, которая, в свою очередь, переносится кровью в лёгкие, где выводится из организма в виде углекислого газа. В молекуле карбоангидразы атом цинка связан с тремя имидазольными группами остатков аминокислоты гистидина и молекулой воды, которая легко депротонируется, превращаясь в координированный гидроксид. Атом углерода молекулы углекислого газа, на котором находится частичный положительный заряд, вступает во взаимодействие с атомом кислорода гидроксильной группы. Таким образом, координированная молекула CO_2 превращается в гидрокарбонат-анион HCO_3^- , который покидает активный центр фермента, замещаясь на молекулу воды. Карбоангидраза ускоряет эту реакцию гидролиза в 10 миллионов раз. В отсутствие фермента превращение CO_2 в анион протекает с очень низкой скоростью [18]. Таким образом, снижение уровня цинка плазмы крови потенциально может способствовать некоторому повышению pH артериальной крови, поступающей из лёгких в левые камеры сердца. При повышении pH усиливается кристаллообразование, так как отрицательный заряд поверхности кристаллов

гидроксилапатита кальция в щелочной среде способствует «захвату» ионов Ca^{2+} , CaOH^+ , что и обеспечивает рост кристаллов [19]. Данное предположение подтверждается полученными нами результатами измерения pH артериальной крови, забранной из бедренной артерии больных КАС, в которой отмечалась тенденция к смещению pH в щелочную сторону ($n=15$, pH $7,447 \pm 0,005$) и может являться одним из потенциальных патогенетических аспектов развития кальцинирования аортальных полулуний.

Кроме того, в ряде исследований было убедительно показано защитное действие цинка на развитие атеросклероза, в первую очередь, за счет нормализации уровня окисленных липопротеидов низкой плотности, оказывающих выраженное проатерогенное действие, а также нормализации обмена кальция [20].

Содержащая цинк металлопротеиназа 1 (ММП-1, интерстициальная коллагеназа, относится к надсемейству цинковых металлопротеиназ) гидролизует три интерстициальных коллагена – типы I, II и III, составляющих основу аортальных полулуний, что приводит к расщеплению молекулы коллагена на два фрагмента, доступных дальнейшему распаду. ММП 1

синтезируется рядом клеток: нормальными и трансформированными фибробластами, эпителиальными клетками, макрофагами [21]. Этот фермент также гидролизует минорные коллагены типов VII и X, а также желатины разных коллагенов – белки соединительнотканного матрикса: гликопротеин энтактин (связывающийся с ламинином и коллагеном IV типа) и агрекан [22]. Следовательно, снижение активности ММП-1 на фоне снижения концентрации цинка, наряду с активизацией холестерина тканевого ингибитора ММП-1 (ТИММП-1), способствует нарушению обмена коллагена с удлинением времени жизни, его накоплением и развитием в нём дегенеративных изменений. В свою очередь, «обнажение» сульфатированных гликопротеиновых коллагеновых волокон, вследствие их дегенеративных изменений может приводить к инициированию формирования кристаллических и кристаллоподобных структур в матриксе клапана [23].

Кальций. Общеизвестно, что относительная гипокальциемия, в целом, характерна для пациентов с КАС. В нашем исследовании выявлено снижение концентрации кальция в 1,5 раза в сравнении с контрольной группой, что подтверждает полученные ранее результаты. Большинство авторов данный факт объясняется развитием относительного гиперпаратиреоза у 25% и недостаточности витамина D у 75% пациентов, а также сочетанием данных причин у более чем 10% больных КАС [24].

Однако, на наш взгляд, снижение уровня кальция у больных КАС может быть обусловлено ещё двумя факторами:

- выпадение малорастворимых средних солей – фосфатов $[\text{Ca}(\text{OH})]_3\text{PO}_4$ и карбонатов $[\text{Ca}(\text{OH})]_2\text{CO}_3$ кальция, растворимость которых существенно снижается на фоне даже незначительного увеличения pH артериальной крови;
- снижение в кишечнике синтеза белков, ответственных за транспорт кальция, за счёт снижения концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, что обусловлено нарушением гидроксилирования витамина D3 на фоне нарушения микроциркуляции при развитии хронической сердечной недостаточности.

Ванадий. Физиологическая роль ванадия недостаточно изучена. Предполагается, что ванадий является регулятором окислительно-восстановительных процессов, катализирует окисление фосфолипидов изолированными ферментами печени, участвует в регуляции глюкозы крови. Достоверно установлено, что ванадий активизирует эндотелиальную NO-синтазу (e-NOS) [24]. Следовательно, снижение уровня ванадия будет существенно отражаться на выработке оксида азота, снижая вазодилатационный потенциал эндотелия. Кроме того, в снижении экспрессии e-NOS в эндотелии артерий и аортального клапана у больных КАС важную роль играют модифицированные липопротеиды низкой плотности (МЛПНП), что приводит к возникновению оксидативного стресса и повышенной экспрессии супероксиддисмутазы [16]. Таким образом, недостаток ванадия в совокупности со снижением уровня цинка и накоплением МЛПНП способствует существенному ослаблению системы антиоксидантной защиты и, следовательно, усилению проявлений дисфункции эндотелия, наблюдаемое у больных КАС. Кроме того, не исключается, что ванадий может влиять на структуру ЛПНП, снижая

степень их атерогенности, однако данное предположение нуждается в подтверждении.

Рубидий. Рубидий большинством авторов относится к группе так называемых «нейтральных» микроэлементов. Несмотря на то, что размеры рубидия превышают размеры калия, в гидратированном состоянии их размеры совпадают, что делает рубидий биологически полным аналогом калия. Таким образом, биологическая активность рубидия заключается в том, что накапливаясь в организме, он вступает в конкурентную рецепторную связь с ионами калия, изменяя работу Na^+/K^+ -АТФазы различных клеточных систем, в первую очередь эритроцитов [26]. Однако с чем связано и как может отражаться на патогенезе выявленное достоверное снижение рубидия в плазме крови больных КАС в сравнении с контрольной группой до настоящего времени остаётся не изученным.

Стронций. Стронций имеет незначительное значение в жизнедеятельности организма, всегда присутствуя как неизменный спутник кальция частично замещая собой последний. Основными накопителями стронция в организме являются кости и зубы, в которых он частично заменяет собой кальций. Повышенное содержание стронция приводит в первую очередь к поражению костной ткани (увеличивается хрупкость костей и быстро разрушаются зубы). Теоретически, включение стронция в структуру должно способствовать формированию более «рыхлого», «легкотравмируемого» кальцината, однако литературных данных о накоплении стронция в кальцинатах аортальных полулуний нами выявлено не было, что указывает на маловероятное патогенетическое значение данного элемента в инициации и прогрессировании КАС.

Алюминий, магний. Алюминий обладает токсическим эффектом за счёт антагонизма с двухвалентными эссенциальными металлами и, в первую очередь, кальцием, цинком и магнием, замещая их. Это способствует изменению третичной структуры белков, существенно нарушая их функцию. Следствием даже транзиторного повышения уровня алюминия является развитие признаков энцефалопатии. В настоящее время высказывается предположение, что длительное сохранение концентрации алюминия близкой к верхней границе может являться, по мнению некоторых авторов, причиной развития болезни Альцгеймера [24]. Повышение уровня алюминия, наблюдаемое у больных с КАС также частично изменяет обмен двухвалентных микроэлементов [5, 26, 28] первоначально в пристеночном слое тонкой кишки, куда он попадает с пищей, а затем в плазме крови, при этом в тканях связывание фосфата алюминием приводит к снижению АТФ, локально повышается концентрация Ca^{2+} [28], что особенно актуально применительно к аортальным полулуниям, имеющим наиболее тесный контакт с высокоскоростным потоком крови. Таким образом, алюминий потенциально может являться одним из этиопатогенетических факторов формирования нарушения функции эндотелия. Кроме того, выявленное снижение уровней цинка и магния у больных КАС дополнительно усиливает токсическое действие алюминия, потенцируя окислительные и воспалительные реакции, ведущие к повреждению тканей, одновременно снижая активность ферментов, кофакторами которых являются магний и цинк,

способствуя тем самым прогрессированию дегенеративных изменений субэндотелиальных структур аортальных полулуний, как подвергающихся наибольшему механическому воздействию в условиях постоянного гидродинамического удара.

Свинец. Механизм токсического действия свинца имеет двойную направленность. Во-первых, блокада функциональных SH-групп белков и, как следствие, – инактивация ферментов, во-вторых, проникновение свинца в нервные и мышечные клетки, образование лактата свинца, затем фосфата свинца, которые создают клеточный барьер для проникновения ионов Ca^{2+} и, как следствие, нарушению работы внутриклеточных ферментных систем. Основными мишенями при воздействии свинца являются кроветворная, нервная и пищеварительная системы, а также почки. Неполноценное питание, дефицит в рационе кальция, фосфора, железа, пектинов, белков (или повышенное поступление кальциферола) увеличивают усвоение свинца, а следовательно – его токсичность [28]. Вероятнее всего, именно эти факты (в том числе снижение уровня кальция плазмы) могут объяснять выявленное в нашем исследовании кратное, более чем в 12 раз повышение уровня свинца в сравнении с группой контроля, что подтверждается наличием отрицательной

корреляционной связи умеренной силы между уровнями кальция и свинцом ($r=-0,57$; $p<0,05$).

Рекомендованные в настоящее время нормы содержания большинства микроэлементов рассчитаны для популяции в целом, исходя из токсического влияния или формирования клинических проявлений недостаточности каждого из них в отдельности. У каждого конкретного человека эти интервалы могут несколько отличаться от таковых, а эффекты от их дисбаланса – потенцироваться.

Выводы

Таким образом, несмотря на то, что все обнаруженные нами концентрации содержания микроэлементов находятся в пределах референтных интервалов, дисбаланс и взаимопотенцирование эффектов, связанных с одной стороны, с относительным снижением эссенциальных микроэлементов (кальций, цинк, ванадий) и, с другой стороны, с повышением уровня токсических (алюминий, свинец) и нейтральных (стронций) потенциально может способствовать развитию нарушений активности различных ферментных систем и функциональной активности эндотелия, что, в свою очередь, наряду с действием иных патогенетических факторов является индуктором развития кальцификации аортальных полулуний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007: 544 с.
2. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А.В. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб.: Наука, 2008: 544 с.
3. Ильинских Е.Н., Ильинских Н.Н., Ильинских И.Н., Огородова Л.М., Безруких П.А., Шакиров Н.Н. Эпидемиологическая генотоксикология тяжелых металлов и здоровье человека. Томск: Сиб. Госмедуниверситет, 2003: 301 с.
4. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991: 496 с.
5. Власенко М.А., Дударенко С.В., Яковлева М.В. Комплексная оценка элементного статуса у сотрудников Федеральной Противопожарной службы Санкт-Петербурга с заболеваниями органов пищеварения. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2013; 2: 5-9
6. Егоров И. В. Сенильный аортальный стеноз: век изучения. Современная ревматология. 2007; 1: 20-25.
7. Rocchi E., Bursi F., Ventura P., Ronzoni A., Gozzi C., Casagrandi G. et al. Anti- and pro-oxidant factors and endothelial dysfunction in chronic cigarette smokers with coronary heart disease. Eur. J. Intern. Med. 2007; 18 (4): 314-20.
8. Иванов С.И., Подунова Л.Г., Скачков В.Б., Тутельян В.А., Скальный А.В., Демидов В.А. [и др.] Методика определения микроэлементов в диагностируемых биосубстратах методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой: метод. рекомендации. М.: ФЦГСЭН Минздрава РФ, 2006: 24 с.
9. Мирошников А.С., Нотова С.В., Мирошников С.В., Болодурина И.П., Скальный А.В. Региональные особенности элементного гомеостаза и проблема экологифизиологической адаптации: методологический аспект. Вестн. вост. медицины 2013; 6 (58): 52–55.
10. Скальный А.В., Лакарова Е.В., Кузнецов В.В., Скальная М.Г. Аналитические методы в биоэлементологии. СПб.: Наука, 2009. 264 с.
11. Козырева В.С., Субботовская А.И., Шилова А.Н., Карпенко А.А. Иммунологические аспекты формирования рестенозов после повреждения эндотелия. Ангиол. и Сосуд. Хирург. 2014; 20 (1): 21-26.
12. Acharya G., Armstrong M., McFall C., Quinn R. W., Hilbert S. L., Converse G. L. et al. Calcium and phosphorus concentrations in native and decellularized semilunar valve tissues. J. Heart Valve Dis. 2014 May; 23 (3): 259-270.
13. Arcucci A., Ruocco M. R., Albano F., Granato G., Romano V., Corso G. et al. Analysis of extracellular superoxide dismutase and Akt in ascending aortic aneurysm with tricuspid or bicuspid aortic valve. Eur. J. Histochem. 2014; 58 (3): 2383.
14. Buendia P., Montes de Oca A., Madueno J. A., Merino A., Mart n-Malo A., Aljama P. et al. Endothelial microparticles mediate inflammation-induced vascular calcification. FASEB J. 2014; Oct 23. pii: fj. 14-249706.
15. Codoner-Franch P., Tavaréz-Alonso S., Porcar-Almela M., Navarro-Solera M., Arilla-Codoner, Alonso-Iglesias E. Plasma resistin levels are associated with homocysteine, endothelial activation, and nitrosative stress in obese youths. Clin. Biochem. 2014 Jan.; 47 (1-2): 44-48.
16. Heiss C., Rodríguez-Mateos A., Kelm M. Central role of eNOS in the maintenance of endothelial homeostasis. Antioxid. Redox Signal. 2014; 20: 39-41.
17. Bravo I.B., Castro R., Roguelme N.L., Dias C.T., Goyenaga D.A. Optimization of the trace elements determination by ICPMS in human blood serum. J. of the Trace element in medicine and biology. 2007; 21 suppl. 1: 14-17
18. Скальный А.В. Цинк и здоровье человека (книга для современных думающих врачей и любознательных пациентов). Оренбург: РИК ГОУОГУ 2003: 80 с.
19. Казанова Т. Неорганические фосфатные материалы. (Пер. с япон.) Киев: Наукова думка, 1998, с 17-109.
20. Stadler N., Stanley N., Heeneman S., Vacata V., Daemen M.J., Bannon P.G. et al., Accumulation of zinc in human atherosclerotic lesions correlates with calcium levels but does not protect against protein oxidation. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008 May; 28 (5): 1024-1030
21. Соловьева Н.И. Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции. Ж. Биоорганической химии 1998, 24: 217-226
22. Nagase H. Zinc metalloproteinases in health and disease. Ed. N.M. Hooper, Taylor & Francis Ltd., London 1996: 153
23. Scott J. E. Structure and function in extracellular matrices depend on interactions between anionic glycosaminoglycans.
24. Карпова Н.Ю. Кальцинированный аортальный стеноз в клинике внутренних болезней – взаимосвязь с системным обменом кальция и костным метаболизмом: автореф. дисс. ...док. мед. наук. М. 2007: 53 с.
25. Гаврилова С.И. Болезнь Альцгеймера: современные подходы к диагностике и лечению. Клинич. фармакология и терапия. 2002; 11 (4): 1-8.
26. Суглобова Е.Д. Кинетический физико-химический подход к оценке качества клеточных мембран у больных хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом : дисс. ...док. биол. наук. СПб. 2007: 96-101.
27. Bhuiyan M.S., Shioda N., Shibuya M., Iwabuchi Y., Fukunaga K. Activation of endothelial nitric oxide synthase by a vanadium compound ameliorates pressure overload-induced cardiac injury in ovariectomized rats. Hypertension. 2009 Jan; 53 (1): 57-63.
28. Тихонов М.Н. Цыган В.Н. Общие механизмы токсичности металлов. М. 2010: 130 с.

REFERENCES:

- Kudrin A.V., Gromov O.A. Microelements in immunology and oncology. M GEOTAR-Media 2007: 544 p. (in Russian).
- Oberleas D., Harland B., Skalny A.V. Biological role of macro- and microelements in man and animals. SPb.: Science 2008: 544 p. (in Russian).
- Ilyinskikh E.N., Ilyinskikh N.N., Ilyinskikh I.N., Ogorodova L.M., Bezrukh P.A., Shakirov N.N. Epidemiological genotoksikologiya heavy metals and human health. Tomsk: Sib. Gosmeduniversitet 2003: 301 p. (in Russian).
- Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rishe M.A., Stochkova L.S. Microelementoses person: etiology, classification, organopathology. M.: Medicine 1991: 496 p. (in Russian).
- Vlasenko M.A., Dudarenko S.V., Yakovleva M.V. Comprehensive assessment of the trace element status of the employees of the Federal Fire service of St. Petersburg with digestive diseases. Medico biological and socio psychological problems of safety in emergency situations 2013; 2: 5-9 (in Russian).
- Egorov I.V. Senile aortic stenosis: a century of study. Sovremennaya revmatologiya 2007; 1: 20-25. (in Russian).
- Rocchi E., Bursi F., Ventura P., Ronzoni A., Gozzi C., Casalgrandi G. et al. Anti- and pro-oxidant factors and endothelial dysfunction in chronic cigarette smokers with coronary heart disease. Eur. J. Intern. Med. 2007; 18 (4): 314-20.
- Ivanov S.I., Podunova L.G., Skachkov V.B., Tutel'yan V.A., Skalny A.V., Demidov V.A. [et al]. Method of determination of trace elements in testing the substrate by the method of mass spectrometry with inductively coupled plasma: method. recommendations. M.: FZGSEN the Ministry of health 2006: 24 p. (in Russian).
- Miroshnikov A.S., Notova S.V., Miroshnikov S.V., Bolodurina I.P., Skalny A.V. Regional peculiarities of element homeostasis and the problem ecologophysiological adaptation: methodological aspect. J. of rehabilitation medicine. 2013; 6 (58): 52-55. (in Russian).
- Skalny A.V., Lakarova EV., Kuznetsov V.V., Skalnya MG. Analytical methods in bioelementologii. SPb.: Science, 2009. 264 p.
- Kozyreva V.S., Subbotovskaja A.I., Shilova A.N., Karpenko A.A. Immunological aspects of the formation of restenosis after endothelium damage. Angiol. and Sosud. Surgery 2014; 20 (1): 21-26. (in Russian)
- Acharya G., Armstrong M., Quinn R. W., Hilbert S.L., Converse G. L. et al. Calcium and phosphorus concentrations in native and decellularized semilunar valve tissues. J. Heart Valve Dis. 2014 May; 23 (3): 259-270.
- Arcucci A., Ruocco M. R., Albano F., Granato G., Romano V., Corso G. et al. Analysis of extracellular superoxide dismutase and Akt in ascending aortic aneurysm with tricuspid or bicuspid aortic valve. Eur. J. Histochem. 2014; 58 (3): 2383.
- Buendia P., Montes de Oca A., Madueno J. A., Merino A., Martín-Malo A., Aljama P. et al. Endothelial microparticles mediate inflammation-induced vascular calcification. FASEB J. 2014; Oct 23. pii: fj. 14-249706.
- Codoner-Franch P., Tavaréz-Alonso S., Porcar-Almela M., Navarro-Solera M., Arilla-Codoñer Á, Alonso-Iglesias E. Plasma resistin levels are associated with homocysteine, endothelial activation, and nitrosative stress in obese youths. Clin. Biochem. 2014 Jan.; 47 (1-2): 44-48.
- Heiss C., Rodríguez-Mateos A., Kelm M. Central role of eNOS in the maintenance of endothelial homeostasis. Antioxid. Redox Signal. 2014; 20: 39-41.
- Bravo I.B., Castro R., Roguelme N.L., Dias C.T., Goyenaga D.A. Optimization of the trace elements determination by ICPMS in human blood serum. J. of the Trace element in medicine and biology. 2007; 21 suppl. 1: 14-17
- Skalny A.V. Zinc and human health (book for modern thinking physicians and inquisitive patients). Orenburg: RIC GOUUGU 2003: 80 p. (in Russian)
- Kazanova T. Inorganic phosphate materials. (Trans. with Japan). Naukova Dumka 1998: 17-109. (in Russian).
- Stadler N., Stanley N., Heeneman S., Vacata V., Daemen M.J., Bannon P.G. et al., Accumulation of zinc in human atherosclerotic lesions correlates with calcium levels but does not protect against protein oxidation. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008 May; 28 (5): 1024-1030
- Solovyeva N.I. Matrix metalloproteinases and their biological functions. J. of Biorganic chemistry 1998; 24: 217-226. (in Russian).
- Nagase H. Zinc metalloproteinases in health and disease. Ed. N.M. Hooper, Taylor & Francis Ltd., London 1996: 153
- Scott J. E. Structure and function in extracellular matrices depend on interactions between anionic glycosaminoglycans. / J. E. Scott // Pathol. Biol. (Paris). – 2001. – Vol. 49 N. 4 (May). – P. 284-289.
- Karpova N.Yu. Calcined aortic stenosis in the clinic of internal diseases – the relationship with systemic metabolism of calcium and bone metabolism: author. diss. ...Boc. Medical Sciences. M. 2007: 53 p. (in Russian).
- Gavrilova S.I. Alzheimer's Disease: current approaches to diagnosis and treatment. Clinical. pharmacology and therapy. 2002; 11 (4): 1-8. (in Russian).
- Suglobova E. D. Kinetic physical-chemical approach to assess the quality of cell membranes in patients with chronic renal failure receiving haemodialysis: Diss. ...Doc. Biol. Sciences. SPb. 2007: 96-101. (in Russian).
- Bhuiyan M.S., Shioda N., Shibuya M., Iwabuchi Y., Fukunaga K. Activation of endothelial nitric oxide synthase by a vanadium compound ameliorates pressure overload-induced cardiac injury in ovariectomized rats. Hypertension. 2009 Jan; 53 (1): 57-63.
- Tikhonov M.N., Tsygan V.N. Common mechanisms of toxicity metals. M. 2010: 130 p. (in Russian).

РЕЗЮМЕ

В статье впервые приведены результаты расширенного исследования микроэлементного статуса у больных кальцинированным аортальным стенозом. Обследовано 2 группы пациентов: опытную группу составили 14 мужчин и 16 женщин, (средний возраст $65 \pm 5,2$ лет) с тяжёлой степенью кальцинированного аортального стеноза, контрольную группу составили 30 практически здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу. Используя метод масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой, выполнено исследование плазмы крови, забранной натощак на содержание 24 химических элемента. Установлено достоверное снижение некоторых показателей эссенциальных и неэссенциальных микроэлементов: кальция, цинка, ванадия, рубидия. При этом в сравнении с контрольной группой выявлено повышение концентрации токсичного свинца и инертного стронция. Выявлена отчётливая тенденция к повышению содержания алюминия ($p=0,06$) и снижению уровня магния ($p=0,068$). В обсуждении полученных результатов рассматриваются возможные патогенетические варианты участия выявленных нарушений биоэлементного статуса в патогенезе кальцификации аортальных полулуний. Подробно рассмотрено влияние выявленных изменений концентраций биоэлементов на активность различных ферментных систем, обмен коллагена, нарушение функции эндотелия и изменение pH артериальной крови. Высказаны предположения о группе причин, приводящих к развитию относительной гипокальциемии у больных кальцинированным аортальным стенозом. Предположено, что все дисбаланс и взаимоотношение эффектов, связанных, с одной стороны, с относительным снижением эссенциальных микроэлементов (кальций, цинк, ванадий) и, с другой стороны, с повышением уровня токсических (алюминий, свинец) и нейтральных (стронций) потенциально может способствовать развитию нарушения активности различных ферментных систем и функциональной активности эндотелия, что, в свою очередь, наряду с действием иных патогенетических факторов являться индуктором развития кальцификации аортальных полулуний.

Ключевые слова: кальцинированный аортальный стеноз, патогенез, масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой, микроэлементы, плазма крови, цинк, кальций, ванадий, стронций, рубидий, алюминий, свинец, супероксиддисмутаза, коллаген.

ABSTRACT

The results of an extended study of trace element status in patients with calcific aortic stenosis are presented for the first time. We found a significant difference in the content of blood plasma trace elements in groups of patients with calcific aortic stenosis and a control group without destruction of the aortic valve, matched by age and gender. By mass spectrometry with inductively coupled plasma used to study the blood plasma content of 24 chemical elements. There was a reduction of some indicators of trace elements: calcium, zinc, vanadium, rubidium. In comparison with the control group showed an increased concentration of toxic lead and strontium inert. The tendency to increase the aluminum ($p=0.06$) content and the reduction of magnesium ($p=0.068$). The article examines the impact of changes in the concentration of trace elements on the activity of enzyme systems, the exchange of collagen, the development of endothelial dysfunction and changes in blood pH. Possible variants of participation metabolic disorders of trace element status in the pathogenesis of calcification of aortic semilunar flaps are considered.

Keywords: calcined aortic stenosis, mass-spectrometry with inductively coupled plasma, trace elements, blood plasma, zinc, calcium, vanadium, strontium, rubidium, aluminum, lead, superoxide dismutase, collagen.

Контакты:

Власенко Мария Александровна. E-mail: vlasenkomaria@gmail.com

Полтарейко Дмитрий Сергеевич. E-mail: uzlovaya85@mail.ru