ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2020, том 46, № 4, с. 81–87

УДК 612.821

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ДИСБАЛАНСОМ В СИСТЕМЕ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗА И РАЗВИТИЕМ СТРУКТУРНЫХ ДЕЗИНТЕГРАЦИЙ В МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЯХ ГОЛОВЫ

© 2020 г. О. В. Протасова[1, *], И. А. Максимова[1], Л. А. Добрынина[2], Л. А. Калашникова[2], М. В. Губанова[2], Ю. Ф. Крупянский[1]

[1]ФГБУН ФИЦ химической физики имени Н.Н. Семёнова РАН, Москва, Россия

[2]ФГБУН Научный центр неврологии РАН, Москва, Россия

**E-mail: protasova@photonics.ru*

Поступила в редакцию 30.06.2019 г.
После доработки 09.07.2019 г.
Принята к публикации 04.12.2019 г.

Задачей исследования явилось изучение количественных отличий содержания макро- и микроэлементов, а также линейных корреляций их концентраций в сыворотке крови и моче при структурной трансформации кровеносных сосудов на примере диссекции магистральных артерий головы. Установлено снижение содержания сывороточной меди и увеличение ее ультрафильтруемой фракции при диссекции магистральных артерий головы, что указывает на информативность определения этого показателя. Уровни сывороточного железа и цинка и их ультрафильтруемых фракций сбалансированы. Показано снижение содержания ультрафильтруемой фракции сывороточного магния. Дисбаланс в системе соотношения Ca/Mg в сыворотке крови происходит за счет физиологически активных ионизированных форм.

Ключевые слова: макро- и микроэлементы, диссекция магистральных артерий головы, металлолигандная патология.

DOI: 10.31857/S0131164620020149

Баланс неорганических ионов в биологических средах является основой минерального обмена. Недостаточность изученности этого обмена по сравнению с белковым, липидным и углеводным обусловлена отсутствием диагностических оценок, физиологических обоснований, ограничением методических возможностей. Мало изучены физиологические функции цинка, магния, фосфора, меди, железа по сравнению с кальцием, натрием, калием. Неорганические ионы, особенно ионы переходных металлов, являясь активными центрами белковой матрицы, кардинально влияют на ее реакционную способность. Составлено представление о биологической системе металло-лигандного гомеостаза, которая подчиняется закономерностям всасывания, распределения (участвующие лиганды, формы резорбции и транспорта) и элиминации микроэлементов. Биологическая система макро- и микроэлементного гомеостаза строго сбалансирована и зависит от стабильности синтеза, конформации, функций белковой матрицы, включающей в себя неорганический компонент, а также и от систем, координирующих их регуляцию. Следовательно, дисбаланс макро- и микроэлементного гомеостаза отражает нарушение структурно-метаболических функций целостной системы.

Содержание и метаболизм циркулирующих эссенциальных и токсичных макро- и микроэлементов в биологических жидкостях и тканях практически не изучено при структурной трансформации кровеносных сосудов, в частности, при развитии диссекции магистральных артерий головы (МАГ). Особая роль в биохимическом процессе формирования коллагеновых и эластических волокон может принадлежать белковым комплексам, имеющим в своем составе металлы с переменной валентностью. Задачей исследования явилось изучение количественных отличий содержания макро- и микроэлементов, а также линейных корреляций их концентраций в сыворотке крови, ее ультрафильтрате и моче у пациентов при диссекции МАГ.

Диссекция МАГ, выявленная на клиническом уровне, соответствует многочисленным изменениям в структуре сосуда. Молекулярные механизмы, через которые формируется диссекция, осно-

ваны на дисбалансе в системе ультраструктуры соединительной ткани. Это может быть результатом дисфункции белков внеклеточной матрицы, абнормального синтеза или сборки эластина вследствие недостаточности поперечных сшивок. Морфологическое исследование артерий мозга при диссекции указывает на расслоение, истончение, а местами и отсутствие внутренней эластической мембраны, участки фиброза в интиме, неправильную ориентировку миоцитов в медии. Эти изменения обусловливают слабость сосудистой стенки, которая предрасполагает к надрыву интимы и диссекции [1].

Биохимический процесс формирования коллагеновых и эластических волокон заключается в окислительном дезаминировании лизиновых остатков цепей при участии лизилоксидазы. Лизилоксидаза представляет собою нерастворимый медьсодержащий белок – фермент, осуществляющий формирование поперечных сшивок между полипептидными цепями коллагена и эластина. Медь является активным центром лизилоксидазы. Дефицит меди, изменение ее метаболизма, недостаточность пиридоксина приводит к снижению активности лизилоксидазы и нарушению формирования поперечных сшивок между полипептидными цепями коллагена и эластина, увеличению проницаемости эндотелия. При этом у эластических тканей снижается предел прочности на разрыв, появляются такие нарушения, как истонченность, вялость и растяжимость [2]. Исследований макро- и микроэлементного баланса при нарушении структуры соединительной ткани, в частности диссекции МАГ, практически не проводилось.

МЕТОДИКА

Исследования выполняли методом атомно-эмиссионного спектрального анализа с индуктивно связанной аргоновой плазмой (*AES-ICP*). Содержание макро- и микроэлементов измеряли на спектрохимическом анализаторе "*Spectro-Ciros*^{CCD}" (*Spectro Analytical Instruments GmbH*, Германия). Для калибровочных растворов использовали стандартные растворы ионов металлов для *AES-ICP* (*Merck*, США).

Подготовку биологического материала проводили методом минерализации (мокрое озоление), с использованием системы микроволнового разложения "*Mars*" (*CME*, США). Для проведения минерализации использовали реактивы марки "*Suprapur*" и "*Ultrapur*" (*Merck*, США).

Ультрафильтруемую фракцию сыворотки крови получали с применением концентраторов "*Centricon*-10" (*Merck*, США). Порог отсечения (лимит) по молекулярной массе 10 КДа.

Референтный биологический материал получен от фирмы "*Fluka*" (*CRM 397 European Commission – Joint Research Centre Institute for Reference Materials and Measurement*, Бельгия).

Биологический материал для анализа получали у пациентов с диссекцией магистральных артерий головы в возрасте от 25 до 55 лет (средний возраст 38 лет). Статистический анализ результатов проводили с помощью программного пакета *IBM SPSS* 23.0 (*IBM*, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В сыворотке крови и ее ультрафильтрате определяли содержание меди, железа, цинка, общего и ультрафильтруемого кальция, общего и ультрафильтруемого (ионизированного) магния, общего и ультрафильтруемого (неорганического) фосфора. Выбор определяемых макро- и микроэлементов обусловлен классификацией неорганических ионов по степени их изученности, информативности и четкости референтных значений.

Результаты исследования содержания макро- и микроэлементов в сыворотке крови, ее ультрафильтрате представлены в табл. 1. Выведение макро- и микроэлементов с суточной мочой представлены в табл. 2, 3. Содержание макроэлементов – общего магния, общего кальция и общего фосфора в сыворотке крови пациентов находилось в интервалах референтных значений, как в группе мужчин, так и в группе женщин. Ультрафильтруемые фракции, т.е. ионизированные – физиологически активные формы магния и кальция у мужчин и женщин регистрировались на нижней границе референтных показателей. Ультрафильтруемая фракция фосфора (неорганический фосфор) определена в пределах референтных показателей в обеих группах. Выведение кальция, магния, фосфора с суточной мочой в группе мужчин не отличалось от значений нормы. Содержание кальция и фосфора в суточной моче у женщин было в пределах нормы, содержание магния – на нижней границе нормальных показателей (табл. 2).

Содержание общей и ультрафильтруемой концентрации меди и цинка в сыворотке крови пациентов нужно рассматривать с учетом индивидуальных показателей. Так, средние значения общей и ультрафильтруемой меди в группе мужчин не выходят за пределы референтных показателей, в то время как в двух случаях зарегистрировано снижение содержания общей меди, ассоциированное со снижением содержания цинка в сыворотке крови. Показатели ультрафильтруемой сывороточной меди в группе мужчин не превышали 5% от количества общей сывороточной меди. Средние значения общей меди в сыворотке крови

Таблица 1. Средние значения макро- и микроэлементов в сыворотке крови и ее ультрафильтрате у больных с диссекцией МАГ

Элемент	Интервалы референтных значений сыворотки крови, мкг/мл	Сыворотка крови пациентов (n = 52), $M \pm m$, мкг/мл	Интервалы референтных значений ультрафильтрата сыворотки крови, мкг/мл	Ультрафильтрат сыворотки крови пациентов (n = 52), $M \pm m$, мкг/мл
		Мужчины		
Cu	0.69–1.39	0.78 ± 0.06	Нет данных	0.04 ± 0.01
Fe	0.8–1.68	1.28 ± 0.09	0	0
Zn	0.72–1.44	0.98 ± 0.10	Нет данных	0.03 ± 0.02
Ca	80–110	98 ± 3	45–52	40 ± 2
Mg	17–29	19.2 ± 0.4	15.5 ± 1.9	13.6 ± 0.3
P	93–160.5	118 ± 5	31–62	34 ± 0.96
		Женщины		
Cu	0.84–1.57	0.83 ± 0.04	Нет данных	0.07 ± 0.02
Fe	0.6–1.45	1.04 ± 0.07	0	0
Zn	0.78–1.46	0.92 ± 0.6	Нет данных	0.04 ± 0.01
Ca	80–110	96 ± 1.8	45–52	38.7 ± 1.0
Mg	17–29	19.3 ± 0.3	15.5 ± 1.9	13.8 ± 0.3
P	93–160.5	120 ± 2	31–62	37 ± 0.94

Таблица 2. Суточное выведение макроэлементов с мочой у пациентов с диссекцией МАГ

Элемент	Референтные значения суточного выведения с мочой, мг/сут	Суточное выведение с мочой у пациентов (n = 52), $M \pm m$, мг/сут
	Мужчины	
Ca	100–300	126.4 ± 15
Mg	60–210	85 ± 11
P	399–1302	753.5 ± 76
	Женщины	
Ca	100–300	114 ± 18
Mg	60–210	59.5 ± 6
P	399–1302	580 ± 56

Таблица 3. Суточное выведение микроэлементов с мочой у пациентов с диссекцией МАГ

Элемент	Референтные значения суточного выведения с мочой, мкг/сут	Суточное выведение с мочой у пациентов (n = 52), $M \pm m$, мкг/сут
	Мужчины	
Cu	2–80	8.3 ± 4
Fe	до 250	13 ± 4.9
Zn	до 560	539.7 ± 72
	Женщины	
Cu	3–35	8.8 ± 2.5
Fe	до 200	26.9 ± 10
Zn	до 560	328.4 ± 41

у женщин зарегистрированы на нижней границе референтных показателей. В то же время у 17 пациенток снижено общее количество меди в сыворотке крови и в 5 случаях ассоциировано со снижением цинка. Ультрафильтруемая фракция меди превышает значения в 10% от общего количества меди в сыворотке крови в 26% случаев. В связи с индивидуальными изменениями значений сывороточной меди и ее ультрафильтруемой фракции можно рассматривать эти показатели, как дефицит и нарушение метаболизма элемента. Выведение меди и цинка с суточной мочой определялось в интервалах референтных значений (табл. 3).

Сывороточное железо и его белковые матрицы – трансферрин и ферритин – основные лабораторные показатели, на основании которых возможно проведение дифференциальной диагностики нарушений обмена железа. Полученные результаты показали, что уровни сывороточного железа и его ультрафильтруемой фракции сбалансированы. В сыворотке крови не выявлено ультрафильтруемых форм железа, т.е. железа, не связанного с его белковыми носителями. Определение железа в ультрафильтруемой фракции сыворотки крови имеет особое значение, так как свободное ионизированное железо инициирует механизм повреждения биологических мембран, белков, нуклеиновых кислот в результате участия в свободнорадикальном перекисном окисление липидов. Содержание железа в моче не выявлено, что соответствует норме. Железо в моче определяется после приема железосодержащих препаратов, а также при проведении десфералиевой терапии.

Проанализировав изменение в системе линейных корреляционных связей между содержанием меди и цинка в сыворотке крови, были получены следующие результаты. Содержание меди в сыворотке крови контрольной группы имеет положительную корреляционную зависимость от содержания цинка ($r = 0.77$). Аналогичная зависимость показана и для других биологических тканей [3]. Достоверная линейная корреляция между содержанием меди и цинка в сыворотке крови получена в группе мужчин ($r = 0.65$), в группе женщин корреляция между содержанием меди и цинка утрачивается. Таким образом, взаимосвязи наиболее значимых эссенциальных микроэлементов меди и цинка в сыворотке крови трансформированы в достаточной степени, чтобы рассматривать их участие в развитии диссекции МАГ. Перспективным является определение активности биологических маркеров, специфически реагирующих на дисбаланс цинка. Это могут быть методы, определяющие концентрацию или активность цинкзависимых белков или экспрессии их генов. Предпочтение отдается методу определения активности неспецифической тканевой щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Фундаментальные исследования предполагают создание сверхточной модели химических превращений в живых клетках с использованием специальных нанодатчиков, которые позволят проследить за движением отдельных ионов цинка, в том числе внутри клетки.

Соответствие между концентрациями биотических макроэлементов магния, кальция, фосфора в сыворотке крови и ее ультрафильтрате статистически определялось коэффициентами линейных корреляций. Высокая положительная корреляционная зависимость выявлена между содержанием общего кальция и общего фосфора в сыворотке крови (контроль – $r = 0.799$, у пациентов-мужчин $r = 0.85$, женщины $r = 0.68$). Коэффициенты корреляций между содержанием общего магния и общего кальция в сыворотке крови выстроены следующим образом: контроль – $r = 0.87$, пациенты-мужчины $r = 0.72$, женщины $r = 0.79$. Корреляционная зависимость ультрафильтруемых физиологически активных форм кальций – фосфор в сыворотке крови имеет отрицательное значение и меньшую выраженность, чем корреляционная зависимость между содержанием их общих форм. Наибольшее различие в системе корреляционных связей отмечено в ультрафильтрате сыворотки крови между кальцием и магнием. Контрольное значение коэффициента корреляции между ультрафильтруемыми фракциями магния и кальция имеет отрицательное значение $r = -0.81$. В ультрафильтрате пациентов указанный коэффициент корреляции не имеет достоверного значения. Таким образом, дисбаланс в системе соотношения Ca/Mg в сыворотке крови при диссекции МАГ происходит за счет физиологически активных ионизированных фракций. Видимо, это обусловлено снижением содержания ультрафильтруемого магния в сыворотке крови.

Исследование возможной роли дефицита или нарушения метаболизма меди в патогенезе диссекции МАГ необходимо в связи с тем, что дефицит или аномалия метаболизма меди влияет на активность лизилоксидазы. Наиболее информативным субстратом для исследования меди в организме человека является сыворотка крови. Для исследования была выбрана наиболее чувствительная линия в атомном спектре – 324.754 нм. Уровни сывороточной меди и церулоплазмина (измеряется как белок или как активность оксидазы) – самые распространенные биомаркеры статуса меди. Диагноз – дефицит меди, основывается на снижении концентрации меди в сыворотке. Кроме известных причин дефицита меди (врожденных – синдром Менкеса, недостаточности в пище, нарушения всасывания в кишечнике, хронические заболевания кишечника, избыток поступления цинка) у 30% этиология остается неизвестной [4].

Результаты определения меди в сыворотке крови более достоверны, чем определение концентрации церулоплазмина, являющегося острофазным белком, и тем самым определяющим неспецифичность для показателя дефицита меди. Содержание меди в сыворотке крови можно рассматривать как показатель ее оксидазной функции, так как 95% сывороточной меди локализовано в церулоплазмине. Медь включается в молекулу церулоплазмина на стадии его биосинтеза в печени и остается прочно связанной с белком во всех его функциях. Обычно определяют общее содержание меди в сыворотке крови, не учитывая возможность присутствия ее ультрафильтруемой фракции, т.е. "лабильной" меди. Увеличение уровня такой формы меди возможно при изменении синтеза церулоплазмина и других метаболических нарушениях.

Кроме дефицита меди дезинтегрирующим действием может являться комплексообразование лигандов с Cu^{2+} лизилоксидазы. Нарушение металлолигандного гомеостаза можно рассматривать как новое направление в медицине — металлолигандная патология, впервые описанное В.К. Подымовым: "Свойства образующихся комплексов и их значение в физиологических процессах изучены пока еще далеко не достаточно. Дело, по-видимому, в том, что распределение, содержание и поведение в организме микроэлементов (ионов металлов), с одной стороны, и лигандов (витаминов, аминокислот, биогенных аминов, нуклеиновых кислот и т.д.) — с другой, изучается, как правило, раздельно, в то время как исследованию их непосредственного взаимодействия уделяется еще мало внимания" [5].

Примером металлолигандной патологии, вызванной не снижением концентрации меди, а избытком лиганда, является латиризм. Заболевание, возникающее при употреблении в пищу чечевицы *Lathyrus* (чина) в состав которой входит ингибитор лизилоксидазы аминопропионитрил. Это заболевание обусловлено изменением свойств важнейшего белка соединительной ткани – коллагена. Механизмом является блокирование необходимых превращений аминокислоты лизина под воздействием фермента лизилоксидазы. При латиризме аминопропионитрил, образует лиганд с медью, при этом лизилоксидаза ее теряет. В результате нарушается образование волокон соединительной ткани сосудов, скелета и других органов. При недостатке меди в рационе у животных появляются сходные симптомы. Эффект деструкции эластического компонента медии аорты, приводящей к расслоению, может быть легко продемонстрирован на мелких животных, которым давали корм содержащий токсический компонент, идентифицированный как β-аминопропионитрил, вызывает состояние, названное *lathyrism*. Другое вещество, аминоацетонитрил, оказалось еще более эффективным в этом отношении. Аорты крыс с латиризмом легко расслаиваются при повышенном давлении и имеют признаки нарушения эластогенеза с потерей межламинарных волокон.

Биологическую роль магния трудно переоценить, его участие в энергетическом метаболизме, транскрипции ДНК, стабильности РНК-белкового синтеза, активации ферментативных процессов, адгезии и миграции клеток далеко не полный спектр влияния магния на физиологию человека. Сбалансированный уровень магния в организме может служить индикатором здоровья человека. В 1994 году Всемирная Организация Здравоохранения определила дефицит магния как нозологию, имеющую собственный код по международной классификации болезней (гипомагниемия относится к блоку "E70–E90 Нарушения обмена веществ", рубрике "E83.4 Нарушения обмена магния"). Внеклеточный магний в организме человека, это магний сыворотки крови, 70–75% которого составляет физиологически активная ионизированная фракция. Внеклеточный магний находится в непрерывном обмене с магниевыми запасами костей и мышечной ткани. Концентрация ионизированного магния контролируется тубулярным максимальным порогом для магния в нефроне. У здорового человека концентрация магния в сыворотке крови поддерживается в достаточно узком диапазоне – 17–29 мкг/мл (0.7–1.2 ммоль/л).

Понятие "гипомагниемия" означает снижение концентрации магния в сыворотке или плазме крови, низкий уровень его содержания в сыворотке коррелирует с общим дефицитом магния. Особое значение имеет определение в сыворотке крови ионизированной, т.е. физиологически активной фракции магния. Тест на содержание ионизированного сывороточного магния согласуется с внутриклеточным содержанием магния и имеет основное диагностическое значение. Дефицит магния изменяет механические свойства соединительной ткани – прочность, эластичность. Молекулярные механизмы воздействия магния на структурную трансформацию соединительной ткани могут быть обозначены – дестабилизацией тРНК и сплайсеосом; инактивацией эластаз; активацией матричных металлопротеиназ, трансглутаминазы, лизилоксидазы; деактивацией гиалуронансинтетаз; повышением активности гиалуронидаз; аутоиммунными реакциями, обусловленными аллелем *bw 5* гена *HLA-B* [6]. Показано, что возникающие вследствие дефицита магния нарушения механической структуры соединительной ткани приводят и к деформации соединительнотканной основы сосудистой стенки. Дефицит магния в организме приводит к ускоренному старению фибробластов, замедлению синтеза коллагеновых и эластиновых воло-

кон и ухудшению механических характеристик ткани. Так, применение магния у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани с пролапсом митрального клапана сопровождается изменениями архитектоники рыхлой волокнистой соединительной ткани, проявляющимися в упорядоченности взаиморасположения волокон коллагена, увеличении содержания аморфного вещества, участвующего в метаболических процессах миокарда, улучшении ее диффузионной способности, что сопровождается улучшением ее эластичности и растяжимости [7].

Зависимость биологической активности кальций-цинк содержащих матриксных металлопротеиназ (MMP) от магния продемонстрирована на экспериментальных животных с искусственно вызванным дефицитом магния. Гистологическое исследование двух основных типов волокон (коллагена и эластина) стенок аорты показало существенные структурные изменения обоих компонентов. Эти изменения кореллировали с повышением общей активности матриксных металлопротеиназ MMP2 и MMP9 [8]. В клетках гладкой мускулатуры сосудов у крыс добавление магния уменьшало общую активность MMP2 прямо пропорционально дозе магния. Эластичность сосудистой стенки обеспечивается адекватным метаболизмом внеклеточной матрицы соединительной ткани, в регуляции которого большое значение имеет магний.

Значительное влияние оказывает магний на функцию эндотелия. Эндотелий участвует как в физиологической регуляции сосудистого тонуса, так и в структурной трансформации сосуда при патологических условиях. Эндотелиальная дисфункция при дефиците магния [9] формируется достаточно рано и включает в себя, в частности, гиперактивацию воспалительного ответа. Обосновано наличие определенной зависимости между недостаточностью магния в организме, дисфункцией эндотелия и развитием окислительного стресса [10, 11]. Дефицит магния стимулирует продукцию NO в эндотелии сосудов и других тканях через активацию индуцибельной изоформы NO-синтазы [12]. Но при дефиците магния избыточная продукция NO повышает образование активных форм кислорода, в частности супероксидного анион-радикала и резкое уменьшение содержания GSH в эритроцитах. В этих условиях повышенная продукция NO не вызывает расслабление сосудистой стенки, а вступает в реакцию с супероксидным анион-радикалом с образованием пероксинитрита, который является сильным вазоконстриктором и вызывает интенсивное окислительное повреждение биомолекул и клеточных структур [13].

ВЫВОДЫ

1. При диссекции МАГ установлено снижение содержания сывороточной меди и увеличение ее ультрафильтруемой фракции. Уровни сывороточного железа и цинка и их ультрафильтруемых фракций сбалансированы. Показано снижение ультрафильтруемой фракции сывороточного магния. Дисбаланс в системе соотношения Ca/Mg в сыворотке крови при диссекции МАГ происходит за счет физиологически активных ионизированных фракций.

2. Необходимо учитывать индивидуальные особенности изменений макро- и микроэлементного равновесия, так как при однонаправленности дисбаланса его степень может быть разной.

3. Одной из причин биодеградации эластических волокон артериальной стенки, являющейся интегральным компонентом и, возможно, одним из наиболее важных факторов в патогенезе и инициации диссекции МАГ, может являться форма микроэлементной (энзимопатической) недостаточности или развитие металлолигандной патологии.

4. Недостаточность неорганических ионов (меди, магния) может не проявляться генерализованно, а иметь локализованные формы, вызывающие дисфункцию определенных отделов сосудистой системы, в том числе развитие структурной трансформации.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлений и одобрено локальным биоэтическим комитетом Научного центра неврологии РАН (Москва).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Работа выполнена за счет базового бюджетного финансирования научно-исследовательских работ.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Калашникова Л.А., Добрынина Л.А.* Диссекция артерий головного мозга. Ишемический инсульт и другие клинические проявления. М.: Изд-во “Вако”, 2014. 208 с.
2. *Hornstra I.K., Birge S., Starcher B. et al.* Lysyl oxidase Is Required for Vascular and Diaphragmatic Develop-

ment in Mice // J. Biol. Chem. 2003. V. 278. № 16. P. 14387.

3. *Протасова О.В., Максимова И.А., Ботвин М.А. и др.* Исследование взаимосвязи между дисбалансом содержания макро- и микроэлементов в организме и развитием морфологических дезинтеграций в биологических жидкостях и тканях // Физиология человека. 2007. Т. 33. № 2. С. 104.
Protasova O.V., Maksimova I.A., Botvin M.A. Morphological disintegration of biological fluids and tissues and the imbalance of macro- and microelements // Human Physiology. 2007. V. 33. № 2. P. 221.
4. *Halfdanarson Th., Kumar N., Li Ch.-Y.* Hematological manifestations of cooper deficiency: a retrospective review // Eur. J. Haematol. 2008. V. 80. № 6. P. 523.
5. *Подымов В.К.* Красная волчанка. Общая схема патогенеза и принципы патогенетической терапии. Ереван: Изд-во Айастан, 1981. С. 168.
6. *Торшин И.Ю., Громова О.А.* Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // Русский медицинский журн. 2008. Т. 16. № 4. С. 230.
7. *Автандилов А.Г., Дзеранова К.М., Боровая Т.Г., Диденко Л.В.* Влияние оротата магния на соединительнотканный каркас и инотропную функцию сердца у пациентов с пролапсом митрального клапана. Клинико-морфологическое исследование // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. Т. 9. № 4. С. 390.
8. *Maurois P., Durlach J., Bac P.* Structural alterations of the vascular wall in magnesium–deficient mice. A possible role of gelatinases A (MMP–2) and B (MMP–9) // Magnes Res. 2003. V. 16. № 1. P. 43.
9. *Spasov A.A., Iezhitsa I.N., Kharitonova M.V., Zheltova A.A.* Effect of low dietary magnesium intake on development of endothelial dysfunction. 24th Sci. Meeting of the Malasian Society of Pharmacology and Physiology. Shan. Alam. University Jeknology, 2010. P. 129.
10. *Mazur A., Maier J., Rock E. et al.* Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications // Arch. Biochem. Biophys. 2007. V. 458. № 1. P. 48.
11. *Спасов А.А., Желтова А.А., Харитонова М.В.* Магний и окислительный стресс // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2012. Т. 98. № 7. С. 915.
12. *Nagai N., Fukuhata T., Ito Y.* Effect of magnesium deficiency on intracellular ATP levels in human lens epithelial cells // Biol. Pharm. Bull. 2007. V. 30. № 1. P. 6.
13. *Salvemini D., Doyle T.M., Cuzzocrea S.* Superoxide, peroxynitrite and oxidative/nitrative stress in inflammation // Biochem. Soc. Trans. 2006. V. 34. № 5. P. 965.

A Study of the Relationship between the Imbalance of Macro- and Microelement Homeostasis System and the Development of Structural Desintegration in Major Arteries of the Head

O. V. Protasova[a, *], I. A. Maksimova[a], L. A. Dobrynina[b], L. A. Kalashnikova[b], M. V. Gubanova[b], Yu. F. Krupyanskii[a]

[a] *Semenov Institute of Chemical Physics, RAS, Moscow, Russia*
[b] *Research Center of Neurology, RAS, Moscow, Russia*
**E-mail: protasova@photonics.ru*

We studied the quantitative differences in the content of macro- and microelements and linear correlations between their concentrations in serum, ultrafiltrate and urine during the structural transformation of blood vessels using the example of dissection of the main arteries of the head. We observed a decrease in the content of serum copper and an increase in its ultrafiltered fraction. It was found that the level of copper in dissection of the main arteries of the head is most informative in serum and its ultrafiltrate. Serum iron and zinc levels and their ultrafiltered fractions were balanced. The ultrafiltered fraction of serum magnesium was decreased. The imbalance of serum Ca/Mg ratio was due to physiologically active ionized forms.

Keywords: macro- and microelements, dissection in the major arteries of the head, metal ligand pathology.