

Петухов В.И.<sup>\*\*\*</sup>, Дмитриев Е.В., Калвиньш И.Я.<sup>\*</sup>, Баумане Л.Х.<sup>\*</sup>,  
Шкестерс А.П.<sup>\*\*</sup>, Лакарова Е.В.<sup>\*\*\*</sup>, Холод А.В.<sup>\*\*\*</sup>, Скальный А.В.<sup>\*\*\*</sup>

Институт вычислительной математики РАН, Москва, Россия

<sup>\*</sup>Латвийский институт органического синтеза, Рига, Латвия

<sup>\*\*</sup>Рижский университет Страдыня, Рига, Латвия

<sup>\*\*\*</sup>АНО «Центр Биотической Медицины», Москва, Россия

## КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ СПЕКТРОМЕТРИИ ВОЛОС: НОВЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ЭЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗА

Достоверная оценка минерального дисбаланса у человека (при многих болезнях и в условиях физиологической нормы) до сих пор остается одной из наиболее актуальных задач современной биоэлементологии. Причем главные трудности в решении этой проблемы связаны с отсутствием достоверных и обоснованных критериев элементного дисбаланса, особенно на его латентной (доклинической) стадии.

Приходится признать, что широко используемая в настоящее время количественная оценка минерального состава биосубстратов (кровь, моча, придатки кожи и др.) проявляет себя как валидный показатель нарушенного элементного гомеостаза лишь при крайних формах гипо- и гиперэлементозов (например, выраженная железодефицитная анемия и/или гемохроматоз), клиническая диагностика которых вполне доступна. В то же время распознавание латентных форм элементозов (абсолютное большинство всех нарушений элементного гомеостаза) с помощью прямого измерения уровня минералов в биосубстратах оказывается трудной задачей.

В качестве наиболее вероятных причин такой несостоятельности могут рассматриваться следующие:

а) чересчур большой разброс измеряемых значений при проведении элементного анализа того или иного биосубстрата (например, при спектрометрии волос коэффициент вариации индивидуальных измерений составляет в среднем  $125,5 \pm 17,5\%$ );

б) наличие «размытой», с широким размахом допустимых границ (больше напоминающей популяционный разброс) и недостаточно обоснованной «нормы» минерального состава биосубстратов, что затрудняет достоверный сравнительный анализ полученных данных;

в) не всегда оправданна экстраполяция обнаруженных нарушений элементного гомеостаза в том или ином биосубстрате на организм в целом;

г) наконец, сам подход к диагностике элементозов на основе исключительно количественной оценки минерального состава биосубстратов («больше – меньше») выглядит уязвимым, т. к. он не только не отражает реальную ситуацию существования химических элементов в живом организме в связанной (а не в «свободной»!) форме (например, в виде металло-лигандных комплексов), но и может стать причиной ошибочных заключений.

Так, например, у людей с атеросклерозом аорты и «плохо работающей» N-ацетилтрансферазой («медленные ацетиляторы») содержание меди (Cu) в аорте втрое больше нормы [1]. Это, как считают авторы, связано с отложением в аорте нерастворимых хелатных комплексов Cu с неацетилированными D-глюкозамином и D-галактозамином. В то же время атеросклеротическому поражению аорты у медленных ацетиляторов способствует не избыток, а локальный дефицит меди (Cu) – незаменимого компонента активного центра лизилоксидазы, отвечающей за эластичность и прочность коллагенового матрикса. В этой ситуации заметно возрастает у медленных ацетиляторов риск расслаивающей аневризмы аорты.

Поэтому необходим поиск новых подходов к диагностике нарушений элементного гомеостаза, которые бы учитывали: 1) способность химических элементов (в первую очередь металлов) к комплексообразованию и 2) факторы, влияющие на этот процесс. Анализ парных корреляций между элементами (по данным атомно-эмиссионной спектрометрии биосубстратов) может служить (хотя и косвенно) источником достоверной

информации о наличии (или отсутствии) в биосубстрате металло-лигандных комплексов. Попытка получить такую информацию послужила целью настоящей работы.

### Материал и методы

В Центре биотической медицины (г. Москва) методом атомно-эмиссионной спектрометрии на приборе Optima 2000 DV (Perkin Elmer Inc., USA) был сделан анализ минерального состава волос у 955 здоровых лиц – жителей Литвы и Латвии (269 мужчин и 686 женщин в возрасте от 2 до 86 лет). Кроме того, элементный состав волос с помощью спектрометрии изучали у 956 россиян – ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС (200 женщин и 756 мужчин в возрасте от 37 до 92 лет).

Чтобы из общего числа наблюдений выделить случаи с явным элементным дисбалансом, спектрометрические данные в обеих группах разделили в зависимости от величины отношения Mg/Pb. Значения этого показателя, не превышающие 25, свидетельствуют, по мнению некоторых исследователей, о дисбалансе химических элементов, вызванном, как минимум, возможным дефицитом магния и/или избытком свинца в организме [2]. Известно, что даже незначительное повышение концентрации свинца в крови сопровождается сниженным уровнем магния в волосах [3]. Конечно, этот дисбаланс вряд ли ограничивается изменением соотношения только этих двух признанных металлов-антагонистов: Mg и Pb, но, по-видимому, распространяется и на другие металлы.

Таким образом, были сформированы 4 группы наблюдений: I – здоровые лица с Mg/Pb > 25; II – здоровые лица с Mg/Pb < 25; III – «чернобыльцы» с Mg/Pb > 25; IV – «чернобыльцы» с Mg/Pb < 25. Данные спектрометрии в каждой из этих групп были подвергнуты корреляционному анализу (Пирсон) для выявления линейных связей между концентрациями биоэлементов. Нами принимались во внимание только коэффициенты корреляции  $r \geq 0,4$ , что примерно соответствует значению 90% относительной среднеквадратичной ошибки линейной регрессии. Значимость корреляций определялась на уровне 0,05.

### Результаты исследования

Данные корреляционного анализа позволяют выявить общую для ликвидаторов аварии на АЭС и здоровых лиц закономерность: снижение величины Mg/Pb < 25 сопровождается увеличением (в 2-3 раза) числа значимых ( $r \geq 0,4$ ;  $p < 0,05$ ) парных корреляций между элементами (см. табл. 1). На рисунках 1-4 представлены значимые корреляции между элементами по данным спектрометрии волос в группе чернобыльцев, а также влияние 3-sigma фильтрации на число линейных связей и величину  $r$ .

Анализируя данные, представленные в табл. 1, нетрудно заметить, что при Mg/Pb < 25 (как у практически здоровых жителей стран Балтии, так и у российских ликвидаторов чернобыльской аварии) кратно возрастает число значимых корреляций между элементами. При этом связь между Mg и Ca, а также между K и Na носит общий характер для всех групп наблюдений, будучи довольно тесной, если судить по значениям коэффициента  $r$  (табл. 1).

Чем вызвано такое различие числа значимых корреляций в сравниваемых группах? Не объясняется ли оно тем, что диапазон изменения величины Mg/Pb для групп с Mg/Pb > 25 несопоставимо велик по сравнению с выборками при Mg/Pb < 25? Чтобы убедиться в этом, достаточно сравнить средние величины Mg/Pb-отношения в указанных группах у здоровых лиц: 445,4 vs 14,4; т. е. более чем 30-кратное(!) несоответствие.

Можно предположить, что значительное число парных корреляций между элементами не являются постоянными и становятся значимыми только в определенных интервалах значений Mg/Pb, не выявляясь в общей (или большей) группе наблюдений. Поэтому заведомо большая группа будет демонстрировать редуцированное количество значимых корреляций по сравнению с ограниченным интервалом значений Mg/Pb (например, Mg/Pb < 25). Чтобы проверить это предположение, мы нашли коэффициент  $r$  для разных интервалов значений Mg/Pb в убывающем ряду: от максимума Mg/Pb (29609,3) до его минимума (0,8). Результаты этой проверки представлены в таблице 2.

Таблица 1. Значимые ( $r \geq 0,4$ ;  $p < 0,05$ ) корреляции Пирсона между элементами в зависимости от величины Mg/Pb

Здоровые ( $n=955$ )		Ликвидаторы аварии ( $n=956$ )	
Mg/Pb>25 ( $n=847$ )	Mg/Pb<25 ( $n=108$ )	Mg/Pb>25 ( $n=658$ )	Mg/Pb<25 ( $n=298$ )
Ca-Mg ( $r=0,71$ )	Ca-Mg ( $r=0,9$ )	Ca-Mg ( $r=0,86$ )	Ca-Mg ( $r=0,74$ )
K-Na ( $r=0,68$ )	K-Na ( $r=0,5$ )	K-Na ( $r=0,72$ )	K-Na ( $r=0,67$ )
Cd-Ni ( $r=0,43$ )	Cd-Ni ( $r=0,85$ )	Al-Fe ( $r=0,45$ )	Al-Mn ( $r=0,43$ )
Cr-V ( $r=0,53$ )	Cr-V ( $r=0,82$ )	Al-Ti ( $r=0,45$ )	Fe-Al ( $r=0,54$ )
	Cr-Na ( $r=0,43$ )		Fe-Cd ( $r=0,48$ )
	Pb-Ca ( $r=0,57$ )		Fe-Cu ( $r=0,42$ )
	Pb-Mg ( $r=0,62$ )		Fe-Mn ( $r=0,53$ )
	Pb-Al ( $r=0,43$ )		Fe-Ni ( $r=0,51$ )
	Pb-As ( $r=0,48$ )		Cu-Ni ( $r=0,43$ )
	As-Se ( $r=0,41$ )		
	As-V ( $r=0,67$ )		
	As-Al ( $r=0,74$ )		
	Mg-Zn ( $r=0,4$ )		

Как показано в таблице 2, только 5 пар значимых корреляций (Ca-Mg, Ca-Pb, Cr-V, K-Na, Mg-Pb) носят постоянный характер, прослеживаясь во всех группах интервальных значений Mg/Pb. Большинство же выявляемых связей обнаруживается лишь в том или ином диапазоне интервальных значений Mg/Pb, что позволяет этим связям оставаться незамеченными при определении коэффициента  $r$  в общей группе наблюдений. Все это, на наш взгляд, способно объяснить столь резкое различие числа значимых корреляций между элементами в группах с Mg/Pb>25 и с Mg/Pb<25 (см. табл. 1).

Привлекает к себе внимание и тот факт, что связь между Mg и Pb, будучи максимально тесной ( $r = 0,9$ ) во II, III и IV группах, заметно ослабевает ( $r = 0,5$ ) в крайних: I и V группах (табл. 2).

Анализируя результаты корреляционного анализа, представленные в таблице 1, нельзя не заметить у некоторых химических элементов (в основном металлов) сразу нескольких парных корреляций. Например, у здоровых лиц в группе Mg/Pb<25 свинец (Pb) коррелирует с Ca, Mg, Al, As; мышьяк (As) – с Se, V, Al, Pb; хром (Cr) – с Na, V; магний (Mg) с Ca, Zn, Pb. Аналогичным образом ведет себя железо (Fe) в группе «чернобыльцев» с Mg/Pb<25, где обнаруживаются 5 линейных связей железа с Al, Cd, Cu, Mn и Ni.

Если допустить, что линейные связи между элементами отражают существование в биосубстрате металло-лигандных комплексов, то появление сразу нескольких корреляций у одного и того же металла (или неметалла) связано, по-видимому, с включением в состав этих комплексов более чем двух металлов (и/или неметаллов, например, As).

Следует заметить также, что данные корреляционного анализа (см. табл. 1) у здоровых лиц с вероятным дисбалансом химических элементов (Mg/Pb<25) отличаются от таковых у «чернобыльцев» еще и тем, что металлом с наибольшим количеством линейных связей у здоровых лиц является Pb, тогда как у «чернобыльцев» – Fe.

Мы решили выяснить, ограничивается ли элементный дисбаланс среди здоровых лиц и ликвидаторов аварии только изменением соотношения между свинцом и магнием или этот дисбаланс затрагивает и другие металлы. Поэтому мы сопоставили средние значения спектрометрии волос как у Mg и Pb, так и у других элементов во всех группах наблюдений. Результаты представлены в таблице 3.

Здесь необходимо сделать некоторые пояснения. Дело в том, что ранее по данным спектрометрии волос нами [4] была сделана проверка гипотезы о принадлежности выборки нормальному распределению для каждого химического элемента (тест Колмогорова). Было обнаружено, что для всех анализируемых нами химических элементов, за исключением цинка (Zn), удается с большой вероятностью опровергнуть гипотезу о нормальном распределении их концентраций. Применение 3-sigma фильтрации это положение практически не меняло. В результате применения такой процедуры к цинку, для

Таблица 2. Значимые ( $r \geq 0,4$ ;  $p < 0,05$ ) корреляции Пирсона между элементами в убывающем ряду значений Mg/Pb (интервальная оценка) у здоровых лиц

Границы колебаний и средние значения Mg/Pb	I 29609,3>1321>475,5 (n = 200)	II 475,2>327,1>225,9 (n = 200)	III 225,9>159>101 (n = 200)	IV 100,5>64>33,1 (n = 200)	V 33,1>17,8>0,8 (n = 155)
Значимые парные корреляции	As-V ( $r = 0,78$ )	Al-As ( $r = 0,49$ )	As-Se ( $r = 0,49$ )	Al-Fe ( $r = 0,40$ )	Al-As ( $r = 0,65$ )
	B-J ( $r = 0,47$ )	As-V ( $r = 0,53$ )	As-V ( $r = 0,66$ )	Ca-Cu ( $r = 0,42$ )	As-Pb ( $r = 0,43$ )
	Be-Li ( $r = 0,44$ )	Be-Li ( $r = 0,46$ )	B-Cu ( $r = 0,48$ )	Cu-Ni ( $r = 0,43$ )	As-V ( $r = 0,46$ )
	Ca-Mg ( $r = 0,60$ )	Ca-Mg ( $r = 0,68$ )	Ca-Mg ( $r = 0,74$ )	Ca-Mg ( $r = 0,74$ )	Ca-Mg ( $r = 0,85$ )
	Ca-Pb ( $r = 0,42$ )	Ca-Pb ( $r = 0,66$ )	Ca-Pb ( $r = 0,62$ )	Ca-Pb ( $r = 0,62$ )	Ca-Pb ( $r = 0,52$ )
	Cr-V ( $r = 0,52$ )	Cr-V ( $r = 0,70$ )	Cr-V ( $r = 0,45$ )	Cr-V ( $r = 0,69$ )	Cr-V ( $r = 0,81$ )
	K-Na ( $r = 0,76$ )	K-Na ( $r = 0,75$ )	K-Na ( $r = 0,67$ )	K-Na ( $r = 0,68$ )	K-Na ( $r = 0,53$ )
	Mg-Pb ( $r = 0,55$ )	Mg-Pb ( $r = 0,93$ )	Mg-Pb ( $r = 0,92$ )	Mg-Pb ( $r = 0,86$ )	Mg-Pb ( $r = 0,54$ )
	Fe-Pb ( $r = 0,63$ )	P-Sn ( $r = 0,42$ )	Mn-Ni ( $r = 0,50$ )	Cd-Cu ( $r = 0,53$ )	Ca-Zn ( $r = 0,42$ )
	J-Mg ( $r = 0,41$ )	Pb-Sn ( $r = 0,50$ )	Ca-Sn ( $r = 0,49$ )	Cd-Ni ( $r = 0,78$ )	Cd-Ni ( $r = 0,85$ )
	J-Pb ( $r = 0,50$ )			Co-Pb ( $r = 0,44$ )	Mg-Zn ( $r = 0,47$ )
	K-V ( $r = 0,43$ )			Cr-K ( $r = 0,42$ )	
	Cd-Se ( $r = 0,43$ )			Cu-Mg ( $r = 0,43$ )	
	Na-V ( $r = 0,48$ )				

Примечание: жирным шрифтом выделены средние величины Mg/Pb и значимые корреляции, выявляемые при всех интервальных значениях Mg/Pb.

Таблица 3. Интервальные оценки ( $p < 0,05$ ) среднего содержания микроэлементов в волосах у здоровых лиц и ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС (метод «бутстрепинг») в зависимости от величины Mg/Pb

Здоровые (n=955)		Ликвидаторы аварии (n=956)	
Mg/Pb>25 (n=847) мкг/г	Mg/Pb<25 (n=108) мкг/г	Mg/Pb>25 (n=658) мкг/г	Mg/Pb<25 (n=298) мкг/г
*Al=7,7<8,37<9,1	Al=9,2<11,5<14,2	*Al=18,0<18,92<19,7	Al=21,3<22,92<24,4
As=0,07<0,09<0,12	As=0,07<0,12<0,21	As=0,37<0,40<0,43	As=0,37<0,41<0,44
*B=1,45<1,71<2,05	B=2,45<3,38<4,79	–	–
Be=0,01<0,01<0,01	Be=0,01<0,01<0,01	Be=0,01<0,01<0,02	Be=0,01<0,02<0,02
*Ca=1270,1<1355<1440,2	Ca=408,2<478,4<551,9	*Ca=691,2<734,9<777,1	Ca=461,6<484,7<509,3
*Cd=0,04<0,04<0,05	Cd=0,08<0,14<0,22	*Cd=0,16<0,17<0,2	Cd=0,36<0,44<0,54
Co=0,04<0,05<0,07	Co=0,02<0,04<0,05	Co=0,14<0,15<0,16	Co=0,14<0,16<0,18
*Cr=0,46<0,49<0,53	Cr=0,56<0,65<0,73	*Cr=0,76<0,79<0,83	Cr=1,0<1,09<1,19
Cu=18,9<20,6<22,5	Cu=17,4<20,8<24,4	Cu=10,5<10,8<11,1	Cu=10,6<11,5<12,8
Fe=19,2<21,1<23,4	Fe=17,9<21,03<24,8	*Fe=19,0<20,06<21,2	Fe=28,9<32,05<35,3
Hg=0,71<0,78<0,86	Hg=0,63<0,78<0,94	–	–
I=1,69<2,10<2,55	I=1,19<1,66<2,23	–	–
*K=219,5<254,9<290,1	K=604,4<797,2<1010,5	*K=273,2<304,2<334,9	K=532,2<587,3<651,3
Li=0,03<0,04<0,05	Li=0,03<0,05<0,09	Li=0,05<0,05<0,06	Li=0,06<0,07<0,08
*Mg=135,8<145,8<155,3	Mg=41,0<48,25<56,8	*Mg=52,1<55,9<60,2	Mg=25,7<27,5<29,3
Mn=1,03<1,16<1,3	Mn=0,8<1,27<2,0	Mn=0,67<0,74<0,82	Mn=0,82<0,94<1,06
*Na=361,2<411,0<461,4	Na=738,9<1017,8<1322,5	*Na=590,9<655,4<723,1	Na=1030,3<1183,9<1335,7
Ni=0,50<0,58<0,67	Ni=0,48<0,90<1,50	*Ni=0,34<0,40<0,46	Ni=0,51<0,61<0,72
P=144,7<147,7<150,5	P=133,2<140,04<146,2	*P=154,7<157,8<160,8	P=139,7<142,9<145,9
*Pb=0,68<0,74<0,80	Pb=3,47<4,22<5,11	*Pb=0,55<0,59<0,63	Pb=3,78<4,65<5,58
Se=0,63<0,96<1,4	Se=0,33<0,49<0,68	Se=1,50<1,64<1,77	Se=1,2<1,34<1,5
*Si=45,8<50,2<54,7	Si=28,1<35,82<44,8	Si=17,67<19,65<21,86	Si=18,2<20,37<22,8
Sn=0,39<0,52<0,7	Sn=0,34<0,43<0,55	Sn=0,87<0,92<0,97	Sn=0,97<1,05<1,13
*V=0,06<0,07<0,07	V=0,09<0,11<0,13	*V=0,10<0,11<0,12	V=0,12<0,13<0,15
Ti=0,9<1,21<1,8	Ti=0,49<0,79<1,23	*Ti=0,40<0,44<0,50	Ti=0,66<0,75<0,86
**Zn=188,4<192,5<196,5	Zn=121,2<131,9<141,6	**Zn=176,1<179,9<183,9	Zn=129,8<134,8<139,7

Примечание: \*) отмечены элементы, имеющие достоверные концентрационные различия у ликвидаторов аварии и здоровых лиц в подгруппах: «Mg/Pb>25» и «Mg<25»; \*\*) достоверность различия подтверждается и с помощью t-критерия; жирным шрифтом выделены средние уровни концентраций химических элементов (в мкг/г), обычным шрифтом – границы доверительных интервалов.

которого оказалась приемлемой гипотеза о нормальном распределении, мог быть добавлен лишь один элемент – фосфор (P). Поэтому в таблице 3 у Zn указана достоверность статистического различия в группах с Mg/Pb > 25 и с Mg/Pb < 25 и по t-критерию.

Для получения интервальных оценок средней концентрации биоэлементов в различных группах был применен так называемый «бутстреппинг» (табл. 3). В отличие от критерия Стьюдента данный метод не требует нормального распределения априорного ансамбля. Из таблицы 3 видно, что средние концентрации большинства элементов в рассматриваемых группах различны с вероятностью более 0,95. Заслуживает внимания, что средний уровень магния в группах с Mg/Pb < 25 в 2-3 раза ниже, чем при Mg/Pb > 25, а тот же показатель для Pb при Mg/Pb < 25 в 5-7 раз выше, чем при Mg/Pb > 25. Доля наблюдений с Mg/Pb < 25 среди здоровых лиц была всего 11,3%, тогда как среди чернобыльцев – 31,2%.

Следует отметить, что средний уровень Pb в волосах здоровых лиц и ликвидаторов аварии в группах с Mg/Pb < 25 ( $4,2 \pm 0,4$  мкг/г и  $4,6 \pm 0,5$  мкг/г, соотв.) не выходил за пределы допустимой нормы: 3 мкг/г для детей и 6 мкг/г для взрослых [5].

В то же время изменение средних концентраций целого ряда других элементов в группах с Mg/Pb < 25 по сравнению с Mg/Pb > 25 (см. табл. 3) говорит о том, что элементный дисбаланс при Mg/Pb < 25 не ограничивается свинцом и магнием, а распространяется как минимум на Al, B, Ca, Cd, Cr, Ni, Ti, Fe, Si, K, Na, P, V, Zn. Кстати, средние уровни кадмия (Cd) в обеих группах чернобыльцев в 3-4 раза, а алюминия (Al) и олова (Sn) – вдвое превышали аналогичные показатели у здоровых лиц, в то время как уровень Mg у чернобыльцев был вдвое ниже, чем у здоровых (табл. 3).

В то же время нельзя не обратить внимания на то, что количественные сдвиги концентраций минералов в зависимости от соотношения Mg/Pb для одних и тех же элементов имеют одинаковую направленность у здоровых лиц и у ликвидаторов аварии. Этот факт указывает на возможное существование корреляционных взаимоотношений (линейных или, скорее, нелинейных) между концен-

трациями минералов в биосубстрате. Характер этой связи нуждается в уточнении.

### **Обсуждение**

Корреляционный анализ данных спектрометрии волос способен повысить информативность самой спектрометрии, поскольку оказавшиеся несостоятельными прямые количественные измерения минералов [4] переводятся в плоскость изучения коррелятивных связей между ними.

В настоящей работе удалось показать, что довольно простая селекция испытуемых (по величине отношения Mg/Pb) позволяет обнаружить достоверные различия коррелятивных связей между элементами в сравниваемых группах. При этом дисбаланс в элементном составе волос проявлялся не только низкой величиной отношения Mg/Pb (в среднем 14,4 при Mg/Pb < 25 vs 445,4 при Mg/Pb > 25 у здоровых лиц), но и достоверными сдвигами средних значений других минералов (Al, B, Ca, Cd, Cr, Ni, Ti, Fe, Si, K, Na, P, V, Zn), хотя средний уровень Pb при этом не выходил за границы допустимой нормы. Причем указанные количественные сдвиги у одних и тех же элементов (практически во всех случаях) имели одинаковую направленность у здоровых лиц и у ликвидаторов аварии. Этот факт может свидетельствовать о существовании коррелятивных связей между концентрациями элементов в биосубстрате, принимающих непосредственное участие в обеспечении металло-лигандного гомеостаза.

Если изменение величины Mg/Pb в биосубстрате сопряжено с однонаправленными количественными сдвигами и в отношении других элементов, то есть все основания считать, что количественные диспропорции у другой пары (например, Cd – Zn) или других пар химических элементов тоже должны сопровождаться характерными изменениями металло-лигандного гомеостаза в целом.

Поэтому представляет интерес изучение металло-лигандного гомеостаза у больных различными соматическими заболеваниями, в частности хроническим С-гепатитом. Это объясняется тем, что активизация процессов фиброгенеза в печени больных хроническим С-гепатитом способна (по крайней мере, у

медленных ацетиляторов) вызывать нарушение лигандного гомеостаза: аккумуляцию неацетилированного D-глюкозоамина и D-галактозоамина – активных хелаторов меди (Cu). При этом сдвиги в металло-лигандном гомеостазе могут, по-видимому, касаться не только меди, но и других металлов (или неметаллов). Результаты ЭПР-анализа с количественной оценкой измеряемых параметров, полученные сотрудницей Латвийского института органического синтеза Л.Х. Баумане, указывают на имеющиеся (по крайней мере, для Cu) нарушения металло-лигандного гомеостаза у больных хроническим С-гепатитом: содержание меди в крови у этих пациентов достоверно превышало норму (неопубликованные данные).

Вместе с тем выявление значимых корреляций между химическими элементами нуждается в объяснении. Понятно, что такого рода «объяснения» могут носить лишь предположительный характер.

Что стоит за этими корреляциями? Какова их биологическая (точнее, биохимическая) сущность?

Как уже говорилось, наиболее оправданно, на наш взгляд, связывать появление линейных связей между элементами (в основном металлами) с наличием в биосубстрате металло-лигандных комплексов, состоящих из металлов и различных хелатирующих агентов (лигандов). Последние по их происхождению делят на эндогенные (аминокислоты и их производные, пептиды, белки, углеводы, липиды, гормоны, нуклеопротеиды, карбоновые кислоты, анионы) и экзогенные (медикаменты) [1].

Ионы металлов по способности к комплексообразованию располагаются в следующем порядке: переходные металлы > щелочноземельные металлы ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  и др.) > щелочные металлы ( $Na^+$ ,  $K^+$  и др.). При этом образование комплексов у  $2^+$ -ионов переходных металлов описывается рядом Ирвинга - Вильямса:  $Mn < Fe < Co < Ni < Cu > Zn$ .

Щелочные и щелочноземельные металлы образуют наиболее прочные комплексы с оксоанионами, а переходные металлы с N- и (в меньшей степени) с S-содержащими соединениями [6].

Взаимодействие металла (M) с лигандом (L) при формировании металло-лигандного комплекса подчиняется закону действующих масс и определяется константой устойчивости  $K = [ML]/[M][L]$ . Данное уравнение (из которого следует, что чем больше значение  $K$ , тем устойчивее комплексное соединение) является, по мнению исследователей [1], «фундаментальной характеристикой металло-лигандного гомеостаза».

О лигандной (хелатной) патологии или, другими словами, о металло-лигандном дисбалансе можно говорить при любых (даже не слишком выраженных) количественных сдвигах (избыток – дефицит) как со стороны металлов (или неметаллов), так и лигандов. Эти сдвиги, как показывают наши наблюдения, нельзя уловить (несмотря на технические возможности современной высокочувствительной аппаратуры) по среднему уровню того или иного минерала в биосубстрате (волосы), используя при этом стандартные статистические методы. Однако их удастся выявить и даже количественно оценить с помощью корреляционного анализа результатов спектрометрии.

Доступность такой оценки объясняется тем, что число парных корреляций между элементами, отражающее появление при металло-лигандном дисбалансе дополнительных металло-лигандных комплексов (или «хелатных комплексов патологии» в современных терминах [1]), должно возрастать при наличии как избытка, так и дефицита тех или иных металлов (или неметаллов) в биосубстрате.

Конечно, выявление устойчивой и значимой связи между металлами еще не позволяет расшифровать структуру самого металло-лигандного комплекса. Однако такая информация была бы полезна, например, при анализе функционирования металлоферментов (которые составляют более трети от общего числа известных энзимов).

Так, устойчиво проявляющаяся во всех группах наблюдений связь между K и Na (см. табл. 1) может объясняться включением этих металлов в состав активного центра Na-, K-АТФазы: калий-натриевой помпы, работающей в мембране клеток. Еще более замет-

ная ( $r = 0,7-0,9$ ) и общая для всех групп корреляция Ca–Mg (табл. 1), возможно, отражает структурную связь Ca и Mg в составе АТФ-фосфатаз, причем как клеточного, так, по видимому, и плазменного происхождения.

Чернобыльцы Mg/Pb>25 (n=658)

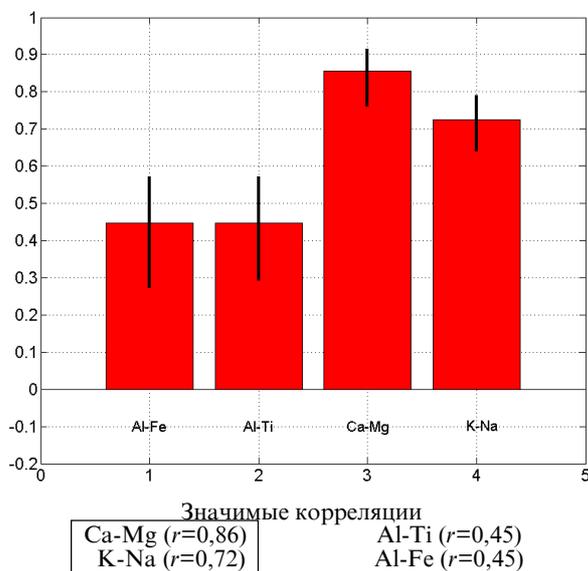


Рисунок 1. Корреляция Пирсона с доверительными интервалами 95%. Данные без фильтрации. Приведены только корреляции с  $r$  более 0,4.

Показательно, что, по нашим данным, Na–K связь зависит от вида биосубстрата: обнаруживается только в волосах и отсутствует в плазме; тогда как парная корреляция между Ca и Mg одинаково отчетливо выявляется

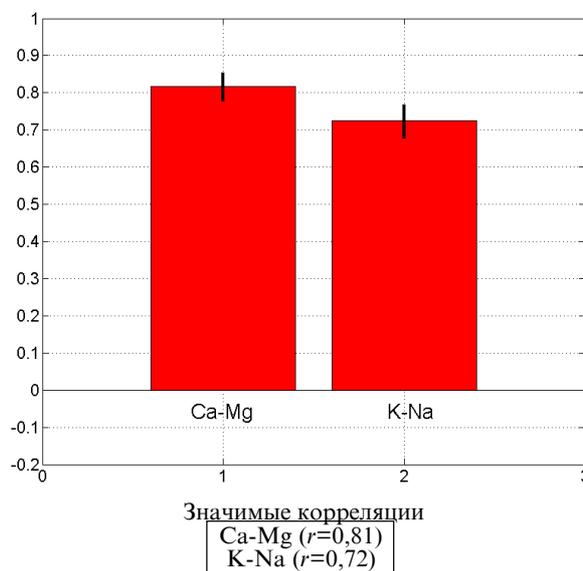


Рисунок 2. Корреляция Пирсона с доверительными интервалами 95%. Данные после 3-sigma фильтрации. Приведены только корреляции с  $r$  более 0,4.

Чернобыльцы Mg/Pb<25 (n=298)

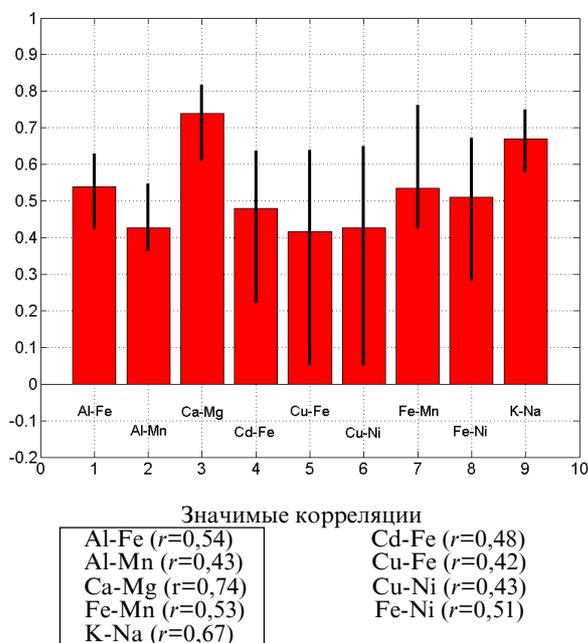


Рисунок 3. Корреляция Пирсона с доверительными интервалами 95%. Данные без фильтрации. Приведены только корреляции с  $r$  более 0,4.

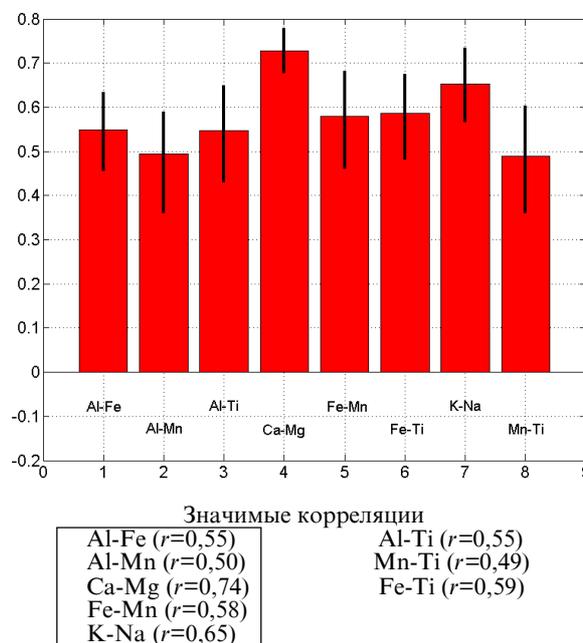


Рисунок 4. Корреляция Пирсона с доверительными интервалами 95%. Данные после 3-sigma фильтрации. Приведены только корреляции с  $r$  более 0,4.

Примечание: В рамке выделены корреляции, значимость которых в результате 3-sigma фильтрации остается практически неизменной.

как в волосах, так и в плазме крови (неопубликованные данные).

Что влияет на формирование металло-лигандных комплексов в биосубстратах? За счет чего происходит адекватное обеспечение энергией этого заведомо энергозатратного процесса?

Поиск ответов на эти и другие вопросы, связанные с проблемой металло-лигандного гомеостаза, способен объединить усилия медиков, биологов, биохимиков и биофизиков. В этой связи заслуживают серьезного внимания последние достижения квантовой электродинамики воды и водных растворов.

Современная теория электромагнитных взаимодействий между диполями воды и растворенными в ней биомолекулами белковой (и небелковой) природы может способствовать более глубокому пониманию закономерностей образования металло-лигандных комплексов. Согласно этой теории [7] неупорядоченные тепловые колебания находящихся в непосредственной близости друг с другом молекул воды и создаваемое ими электромагнитное излучение могут переходить в синфазный (*когерентный*) режим, что приводит к формированию «доменов когерентности» (ДК) – своеобразных «сгустков энергии», которые в виде сфер (размером ~0,1 мкм) рассеяны по всему объему воды. В отличие от некогерентной воды ДК обладают не только мощной резонансной энергией (амплитуда

когерентных колебаний в центре ДК достигает  $10^9$  В/см), но и резко сниженной вязкостью. Значительное возрастание в ДК скорости диффузии белковых молекул (в том числе энзимов) позволяет объяснить «молниеносный» характер энзимных реакций в живом организме [8].

Количество ДК имеет непосредственную связь с температурой воды: при  $100^\circ\text{C}$  количество ДК стремится к нулю; при комнатной температуре ДК составляют около 40% от общего объема; при охлаждении до температуры, близкой к точке кристаллизации воды ( $0^\circ\text{C}$ ), суммарный объем ДК становится преобладающим.

Была показана возможность существования не только чисто водных, но и смешанных ДК, в формировании которых равное участие наряду с водой принимают белки, аминокислоты (например, глутамат), пептиды и другие биомолекулы, спектральные характеристики которых близки к спектру  $\text{H}_2\text{O}$  (12,06 эВ) [9]. При этом авторы приведенной работы не исключают, что именно в смешанных ДК происходят важнейшие требующие энергии реакции белкового синтеза, например, формирование третичной и четвертичной структур белка [9].

Все сказанное позволяет предположить возможное участие смешанных ДК в формировании металло-лигандных комплексов, что не может не поощрять продолжение работ в этом направлении.

#### Список использованной литературы:

1. Гладких С.П., Сернов Л.Н. Металло-лигандный гомеостаз. Нарушение и способы фармакологической коррекции. М., 2002. 298 с.
2. Oleszkewicz J. Zaburzenia koncentracji nadpobudliwosc to uleczalne choroby cywilizacji. Warszawa, 1998.
3. Karczewski J., Januszko T. // Folia Med Cracov. – 1987. – Vol. 28. – P. 97-103.
4. Петухов В.И., Дмитриев Е.В., Шкестерс А.П. и др. Проблемы интегральной оценки элементного статуса человека по данным спектроскопии волос // Микроэлементы в медицине. 2006. Т. 7. Вып. 4. С. 7-14.
5. Ревич Б.А. Биомониторинг металлов в организме человека // Микроэлементы в медицине. 2005. Т. 6. Вып. 4. С. 11-16.
6. Досон Р., Элиот Д., Элиот У., Джонс К. Справочник биохимика // М.: «Мир», 1991, с.543.
7. Preparata, G. QED Coherence in Matter. New York: World Scientific. 1995.
8. Preparata, G. QED and Medicine. Rivista di Biologia/Biology Forum. 2000. 93: 467-512.
9. Zhadin, M., Giuliani, L. Some problems in modern Bioelectromagnetics. Bioelectromagn. Biol. Med. 2006. 25: 227-243.