

Скальный А.В., Зайцева И.П., Тиньков А.А.

# МИКРОЭЛЕМЕНТЫ И СПОРТ

*Персонализированная коррекция элементного  
статуса спортсменов*



Скальный А.В., Зайцева И.П., Тиньков А.А.

# **МИКРОЭЛЕМЕНТЫ И СПОРТ**

*Персонализированная коррекция элементного  
статуса спортсменов*

ББК 75.0  
С 42

**Рецензенты:**

*Бобровницкий Игорь Петрович* – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, руководитель научного направления «Организация здравоохранения и медицины» ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками» Минздрава России;

*Ачкасов Евгений Евгеньевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Скальный А.В.**

С 42 Микроэлементы и спорт. Персонализированная коррекция элементного статуса спортсменов: монография / А.В. Скальный, И.П. Зайцева, А.А. Тиньков ; под общ. ред. А.В. Скального. – 288 с.

ISBN 978-5-9500181-9-0

Микроэлементы играют существенную роль в реализации биологических функций организма, участвуя в функционировании костно-мышечной, иммунной, нервной, эндокринной систем. В связи с очевидной ролью микроэлементов в поддержании функциональных резервов организма на фоне интенсивной физической нагрузки исследование взаимосвязи между обменом микроэлементами и физической нагрузкой является актуальным вопросом спортивной медицины. В монографии рассмотрены фундаментальные вопросы транспорта и биологической роли химических элементов, таких как железо, медь, цинк, селен, кобальт, хром, магний, кальций, ряда токсичных элементов, а также особенности их обмена у спортсменов и лиц с повышенной физической активностью и взаимосвязь с функциональными параметрами.

Для практических врачей, спортсменов, физиологов, биохимиков и других специалистов, изучающих вопросы обмена микроэлементов у спортсменов, а также роль микроэлементов в реализации физиологических функций.

**ББК 75.0**

ISBN 978-5-9500181-9-0

## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие .....	4
Введение .....	7
Глава 1. Железо.....	12
Глава 2. Медь .....	88
Глава 3. Селен.....	134
Глава 4. Цинк .....	160
Глава 5. Кобальт .....	205
Глава 6. Хром .....	222
Глава 7. Магний .....	240
Глава 8. Кальций.....	264
Глава 9. Токсичные металлы .....	277
Заключение .....	284

## ПРЕДИСЛОВИЕ

---

Баланс микроэлементов в организме является одним из важнейших условий поддержания жизнедеятельности и здоровья человека. Выполняя целый ряд важных физиологических функций, эссенциальные микроэлементы участвуют в работе всех органов и систем организма. Любое воздействие, способное приводить к нарушению данного баланса, может вызывать комплекс нарушений, способствующих развитию патологических состояний и заболеваний. В частности, в результате даже латентного дефицита эссенциальных микроэлементов и/или избытка токсичных существенно снижается работоспособность, что оказывает значительное влияние на организм человека, особенно подверженного интенсивной физической и психоэмоциональной нагрузке, или в период роста и развития.

Занятия спортом, в первую очередь на профессиональном уровне, также могут оказывать существенное влияние на обмен микроэлементов в организме. С одной стороны, регулярная физическая нагрузка может приводить к активации (стимуляции) обмена химических элементов, что связано с интенсификацией обменных процессов и общим оздоровлением организма. С другой же стороны, экстремальные физические нагрузки приводят к отрицательному балансу ряда жизненно необходимых микроэлементов, таких как железо, медь, что может сопровождаться целым рядом проявлений их дефицита. Также важным представляется риск накопления экотоксикантов на фоне дефицита жизненно важных микроэлементов, биологически активных веществ (антиоксиданты, витамины), обусловленных их присутствием в атмосфере, закрытых помещениях, особенно при проживании в индустриальных конгломерациях.

В этой связи становится очевидной необходимость регулярного мониторинга обмена макро- и микроэлементов в организме спортсменов и лиц, подверженных интенсивным физическим нагрузкам, как с целью сохранения здоровья, так и с целью повышения работоспособности и выносливости с использованием разрешенных к применению в спорте средств. Последнее, в частности, имеет особое значение в спорте высоких достижений, где использование медикаментозных препаратов может иметь ряд ограничений.

Вместе с тем до настоящего времени остается открытым ряд вопросов о роли нарушения обмена микроэлементов у спортсменов и потенциале их использования в целях здоровьесбережения и повышения работоспособности. В частности, каков характер изменения обмена отдельных элементов при физической нагрузке? Как влияют данные изменения на организм в целом и работоспособность в частности? Каков эффект применения эссенциальных микроэлементов? Ответы на эти и другие вопросы, а также обоснование необходимости персонализированной коррекции элементного статуса профессиональных спортсменов и лиц с высокой физической нагрузкой приводятся в монографии Скального А.В., Зайцевой И.П. и Тинькова А.А. «Микроэлементы и спорт. Персонализированная коррекция элементного статуса спортсменов».

В монографии приведены современные данные о метаболизме отдельных микроэлементов, их основных функциях в организме, изменении их обмена при физической нагрузке, взаимосвязи данных изменений с функциональными параметрами, эффектах коррекции обмена, а также супранутритивного приема отдельных элементов. Важно отметить, что при анализе представленного материала авторы отмечают и существующие противоречия, что в очередной раз подчеркивает необходимость персонализированного подхода к мониторингу и коррекции элементного статуса. Монография основывается на богатом научном и практическом опыте авторов, в том числе опыте работы с Олимпийскими сборными Российской Федерации, а также подробном анализе литературных данных.

Несомненно, необходимо приветствовать выход в свет книги, которую Вы держите в руках, поскольку она является зеркалом мировых научных достижений в области медицинской элементологии.

Книга будет полезна как практикующим специалистам, в том числе в области спортивной медицины и медицинской реабилитации, общей практики, клинической и лабораторной диагностики, тренерам, так

и научным работникам, физиологам, биохимикам, а также студентам медико-биологического профиля. Безусловно, книга будет востребована спортсменами, а также всеми людьми, интересующимися фундаментальными основами поддержания здоровья.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Евгеньев', written in a cursive style.

д.м.н., профессор Ачкасов Евгений Евгеньевич,  
заведующий кафедрой спортивной медицины и медицинской  
реабилитации ФГАОУ ВО Первый Московский государственный  
медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)

## ВВЕДЕНИЕ

---

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), физическая активность представляет собой любое движение тела, производимое скелетной мускулатурой и сопровождающееся затратой энергии, включая активность во время работы, игр, выполнения домашней работы, поездок и рекреационных занятий (ВОЗ, 2017). В современном мире, где превалирует малоподвижный образ жизни, поддержание физической активности путем занятий спортом или физической культурой является важнейшим инструментом сохранения здоровья. Так, была продемонстрирована достоверная взаимосвязь между низкой физической активностью (малоподвижным образом жизни) и развитием избыточного веса и сахарного диабета, а также снижением минеральной плотности кости, патологией сердечно-сосудистой системы (Tremblay et al., 2010).

Поддержание положительного имиджа физической культуры и спорта, приводящее к повышению физической активности населения, может рассматриваться в качестве одного из рычагов не только физического воспитания, но и демографической политики (Миллер, 2008). Так, в целях дальнейшего совершенствования государственной политики в области физической культуры и спорта, создания эффективной системы физического воспитания, направленной на развитие человеческого потенциала и укрепление здоровья населения, Президентом РФ В.В. Путиным был подписан Указ «О Всероссийском физкультурно-спортивном комплексе «Готов к труду и обороне» (от 24.03.2014 г. № 172). К примеру, результаты анализа данных о 63 591 участнике Health Survey for England и Scottish Health Survey убедительно показали, что даже занятие физическими упражнениями

1–2 раза в неделю достоверно снижает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и рака по сравнению с неактивными лицами (O'Donovan et al., 2017).

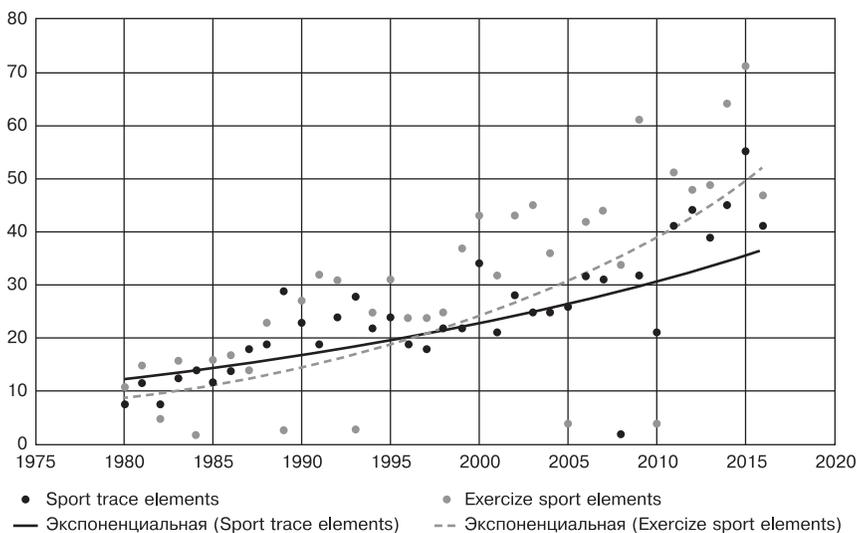
В отличие от массового спорта (физкультура) профессиональный спорт и спорт высших достижений преследуют совершенно иные цели. Существенно увеличилась роль спорта в качестве инструмента международных отношений, что наиболее ярко проявляется во время Олимпийских игр (Grix, 2013), соперничество в ходе которых рядом авторов рассматривается в качестве одной из форм противостояния между сверхдержавами во времена «холодной войны» (Wagg, Andrews, 2007). Аналогично, Олимпийские и Паралимпийские игры в Сочи также могут рассматриваться в качестве одного из инструментов «мягкой силы» в формировании внешней политики Российской Федерации, улучшении международного имиджа страны (Маркушина, Церпицкая, 2014). С другой стороны, недавний опыт показывает, что в качестве одного из механизмов противостояния может использоваться политика двойных стандартов в спорте высших достижений, что было продемонстрировано в ходе допингового скандала и внесении в список ВАДА мельдония, используемого практически исключительно на территории бывшего Советского Союза (Нижегородцев, 2015).

В то же время достижение высоких спортивных результатов невозможно без поддержания здоровья спортсменов, особенно с учетом того, что предъявляемые физические нагрузки являются зачастую нефизиологичными и негативно отражаются на здоровье (Коган, 2006). Одним из основных инструментов поддержания здоровья спортсменов безусловно является рациональная организация питания (Скальный, 2005).

Важность рационального питания в достижении высоких результатов была отмечена еще в Древней Греции, когда Иккос из Тарента, победитель 76 Олимпийских игр (476 г. до н.э.) в пятиборье, обратил внимание на взаимосвязанное улучшение питания и достижений (Цыган с соавт., 2011). С тех пор система мониторинга и организации питания спортсменов сформировалась в отдельное направление – спортивная диетология (Олейник, Гунина, 2008; Тутельян с соавт., 2010). Естественно, что в условиях интенсивной физической нагрузки организм предъявляет повышенные требования к поступлению макронутриентов с пищей для обеспечения адекватного количества энергии (Burke et al., 2011), а также пластических нужд (Tarnopolsky et al., 2004). В то же время особую роль играет содержание микронутриен-

тов, таких как витамины (Коденцова et al., 2008) и микроэлементы (Некрасов et al., 2006), в рационе спортсменов. Продемонстрировано, что микронутриентный дефицит в организме спортсменов может сопровождаться нарушением функционирования ряда систем организма, например иммунной (Gleeson et al., 2004), что в свою очередь может сопровождаться увеличением частоты простудных заболеваний, влекущих за собой нарушение режима тренировок и работоспособности. При этом рациональное планирование и коррекция нутриентного статуса организма спортсменов является ключом к нефармакологическому повышению работоспособности, таким образом исключая необходимость использования различных стимуляторов.

В связи с очевидной ролью микронутриентов, и в частности микроэлементов, в поддержании функциональных резервов организма на фоне интенсивной физической нагрузки, исследование взаимосвязи между обменом микроэлементов и физической нагрузкой является предметом многочисленных фундаментальных и прикладных работ. Так, беглый анализ данных о количестве публикаций на тему взаимосвязи микроэлементов (trace elements) и спорта (sport)/физической нагрузки (exercise) в Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) установил выраженную тенденцию к их росту с 1980 по 2017 г. (рис.).



**Рис.** Количество публикаций по исследуемой тематике в Pubmed в период с 1980 по 2017 г.

Стоит отметить, что в данный поиск не были включены статьи, в которых продемонстрирована взаимосвязь между обменом отдельных микроэлементов и физической нагрузкой, что увеличило бы количество статей на несколько порядков.

В то же время, несмотря на значительное количество публикаций, результаты проведенных исследований достаточно противоречивы. В монографии приведены результаты различных исследований, свидетельствующих о характере (часто прямо противоположном) изменений обеспеченности организма спортсменов микроэлементами. Данные противоречия в первую очередь должны продемонстрировать, что характер изменений, даже несмотря на наличие универсальных механизмов, может существенно варьировать в зависимости от пола, возраста, степени тренированности, а также специализации спортсменов. Практическая значимость подобной демонстрации заключается в том, чтобы убедить практиков (спортивных врачей, диетологов) в неприемлемости слепого назначения препаратов микроэлементов и обоснованности персонализированного подхода к диагностике и коррекции обмена эссенциальных микроэлементов. О правильности данного подхода свидетельствуют и слова В. Фетисова, многократного чемпиона мира и Олимпийских игр, а также одного из членов совета учредителей ВАДА, сказанные о научно-практической деятельности профессора Скального и его команды: «Индивидуальный подход к питанию и поддержанию здоровья – ключ к успеху в спорте и жизни».

### **Литература:**

1. *Burke, L.M., Hawley, J.A., Wong, S.H., & Jeukendrup, A.E. (2011). Carbohydrates for training and competition. Journal of sports sciences, 29 (sup1), S. 17–27.*
2. *Gleeson, M., Nieman, D.C., & Pedersen, B.K. (2004). Exercise, nutrition and immune function. Journal of sports sciences, 22(1), 115–125.*
3. *Grix, J. (2013). Sport politics and the Olympics. Review, 11(1), 15–25.*
4. *O'Donovan, G., Lee, I.M., Hamer, M., & Political Studies Stamatakis, E. (2017). Association of «weekend warrior» and other leisure time physical activity patterns with risks for all-cause, cardiovascular disease, and cancer mortality. JAMA internal medicine, 177(3), 335–342.*
5. *Tarnopolsky, M. (2004). Protein requirements for endurance athletes. Nutrition, 20(7), 662–668.*
6. *Tremblay, M.S., Colley, R.C., Saunders, T.J., Healy, G.N., & Owen, N. (2010). Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 35(6), 725–740.*

7. Wagg, S., & Andrews, D.L. (2007). East plays west: Sport and the Cold War. Routledge.

8. Коган, О.С. (2006). Формирование здоровья высококлассных спортсменов после завершения карьеры в спорте высших достижений. Теория и практика физ. культуры, (5), 20–21.

9. Коденцова, В.М., Вржесинская, О.А., & Никитюк, Д.Б. (2009). Витамины в питании спортсменов. Вопросы питания, 78(3), 60–75.

10. Маркушина, Н.Ю., Церпицкая, О.Л. (2014). Олимпийские и Паралимпийские зимние игры в Сочи как аспект «мягкой силы». Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта, 10 (116).

11. Миллер, М.А. (2008). Физическая активность населения в реализации демографической политики России. Вестник Томского государственного университета, (310).

12. Некрасов, В.И., Скальный, А.В., & Дубовой, Р.М. (2006). Роль микроэлементов в повышении функциональных резервов организма человека. Вестн. Рос. военно-мед. академии, (1), 111–113.

13. Нижегородцев, Р.М. (2016). Парадигма неравновесия и задачи государственного управления в Российской Федерации в условиях импортозамещения институтов. Государственное управление. Электронный вестник, 58: 39–53.

14. Олейник, С.А., Гунина, Л.М. (2008). Спортивная фармакология и диетология. М.: ООО «ИД Вильямс».

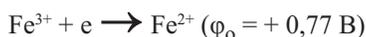
15. Тутельян, В.А., Никитюк, Д.Б., Поздняков, А.Л. (2010). Оптимизация питания спортсменов: реалии и перспективы. Вопросы питания, 79(3), 78–82.

16. Цыган, В., Скальный, А., Мокеева, Е. (2011). Спорт, иммунитет, питание. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 239 с.



### Общие данные о роли и содержании железа в организме

Железо является эссенциальным микроэлементом, участвующим в большом количестве клеточных функций. Являясь металлом с переменной валентностью, железо способно к участию в окислительно-восстановительных реакциях, что и является основой биологической функции этого микроэлемента. В частности, участие железа в окислительно-восстановительных реакциях происходит в соответствии со следующей схемой:



Основные функции железа в организме человека связаны с его структурной ролью в гемовых и негемовых белках.

95% функционально активного железа в организме находится в форме гема (Beutler et al., 2006). В то же время гем является одной из наиболее переменных простетических групп в составе металлопротеинов (Turano, P., & Lu, 2001). В частности, вариации формы, объема, химического строения центра связывания, а также количества и природы взаимодействия белок–гем привели к значительному многообразию гемовых белков и их функций (Smith et al., 2010). Наиболее многочисленными гемовыми белками, согласно данным Protein Data Bank, являются глобины и цитохромы.

Наиболее важными глобинами в организме человека являются гемоглобины и миоглобины, участвующие в транспорте кислорода, а также его депонировании, соответственно. При этом основной функцией цитохромов является перенос электронов, в том числе в процессе тканевого дыхания (McDowell, 2003).

В то же время в процессах активации кислорода принимают участие как гемовые (Turano, P., & Lu, 2001), так и негемовые ферменты (Solomon et al., 2003; Mbughuni, M.M., & Lipscomb, 2013), представители класса оксидоредуктаз (McDowell, 2003).

Негемовые молекулы представлены белками, содержащими Fe-S кластеры, участвующими в различных типах реакций, – от тканевого дыхания до регуляции метаболизма нуклеотидов (Lill, R., & Mühlenhoff, 2008), а также ферритином, гемосидерином, трансферрином, лактоферрином и другими (McDowell, 2003).

Общее содержание железа в организме связано с его ролью в развитии и функционировании органов и систем. Так, содержание железа в организме новорожденного составляет 250–300 мг. В течение первого года жизни уровень железа удваивается, что в основном происходит в возрасте 6–12 месяцев. Следующее удвоение общего количества железа в организме ребенка происходит в возрасте от 1 до 6 лет (FAO, 2001). При этом информация об общем содержании железа в организме взрослого человека варьирует от 1–3 (Abbaspour et al., 2014) до 4–5 г (Bothwell et al., 1979).

В соответствии с различиями в количестве вышеупомянутых железосодержащих белков две трети общего содержания железа в организме представлено железом гемоглобина, в то время как еще около 25% составляют мобилизируемые запасы железа, а примерно 15% находится в составе ферритина (Bothwell et al., 1979; IOM, 2001). Эти данные в целом согласуются с наблюдениями Scharira (1964), который представил распределение железа в организме в следующем виде (табл. 1.1).

*Таблица 1.1*

**Содержание железа в организме по Scharira (1964)**

<b>Пул</b>	<b>Содержание железа, г</b>
Гемоглобин	3,00
Ферритин + гемосидерин	0,70
Цитохромы и др.	0,01
Мышечное железо	0,65

В ходе функционирования организма непрерывно происходит выведение железа. Несмотря на тот факт, что в норме выводимая фракция железа крайне незначительна, интенсификация данного процесса

вследствие физиологических либо патологических причин может сопровождаться истощением внутренних запасов металла и развитием железодефицита.

В норме железо экскретируется с калом и мочой, а также в менее значительной степени – с потом, волосами и ногтями. В то же время большая часть железа, присутствующего в моче, представляет собой неабсорбированное железо, поступившее с пищей. Предполагается, что лишь менее 3% железа в кале представлено эндогенными потерями металла (McDowell, 2003). Суточное выделение железа с калом и мочой составляет 0,2–0,5 г и 0,1 г соответственно (Оберлис с соавт., 2008). Около 1 мг железа теряется ежедневно за счет слущивания клеток кожи и слизистых, в том числе и желудочно-кишечного тракта (Cook et al., 1986). Стоит отметить, что в условиях жаркого климата, а также в условиях, способствующих потоотделению, количество железа, выводимого с потом, существенно увеличивается. Наиболее выраженная физиологическая потеря железа происходит у женщин репродуктивного возраста по время менструации. При этом потери железа с менструальной кровью составляют примерно 18 мг за цикл (McDowell, 2003). Установлено, что менструация увеличивает ежедневное количество выведенного железа на 2 мг (Bothwell, Charlton, 1982). Считается, что в нормальных условиях период полувыведения железа в организме составляет примерно 140 дней (Moore, Dubach, 1956).

Таким образом, учитывая вариабельность содержания и интенсивности выведения железа в ходе развития, роста и жизнедеятельности организма, происходит изменение потребностей в железе. При этом примерно 90% суточной потребности организма в данном металле покрывается за счет эндогенных источников, основным из которых является реутилизация гемового железа гемоглобина после разрушения эритроцитов (Hurrell, Egli, 2010). Оставшаяся часть потребностей должна восполняться поступлением железа извне с пищей. В среднем усваивается около 10% железа, поступившего в организм с пищей (Оберлис с соавт., 2008).

Пищевое железо представлено двумя формами: гемовой и негемовой. В частности, в тканях животных, употребляемых в пищу, до 40% железа содержится в гемовой форме (гемоглобина и миоглобина), в то время как 60% находится в негемовой форме, в том числе в форме ферритина. При этом продукты растительного происхождения содержат негемовое железо (Оберлис с соавт., 2008). Гемовое железо характеризуется высокой биодоступностью, составляющей 15–35%, а также

незначительным влиянием сторонних факторов на его абсорбцию. Напротив, биодоступность негемового железа значительно ниже (2–20%), а также существенно подвержена влиянию других компонентов пищи (Hurrell, Egli, 2010). Однако, учитывая существенно большее количество негемового железа в рационе, именно данная форма является основным источником пищевого железа (Monsen et al., 1978).

Согласно Hurrell и Egli (2010) значительное количество факторов, которые могут быть в целом разделены на пищевые и персональные, оказывают влияние на биодоступность пищевого железа. Пищевые факторы могут как снижать, так и усиливать всасывание железа из рациона.

Отрицательные пищевые факторы:

- фитаты (соли фитиновой кислоты). При этом молярное соотношение фитаты / железо в пище должно быть  $< 1:1$ , а для достижения наилучшего всасывания –  $0,4:1$ ;
- полифенолы (фитохимические соединения полифенольной природы). Ингибирующая активность полифенолов зависит как от их количества в рационе, так и от их индивидуальных химических характеристик (Khokhar, S., & Apenten, 2003);
- кальций характеризуется негативным влиянием на интенсивность всасывания не только негемового, но и гемового железа, что отличает его от остальных модуляторов биодоступности пищевого железа (Hallberg et al., 1991);
- фосфаты. Отдельные исследования показали, что степень фосфорилирования инозитолгексафосфата отрицательно взаимосвязана с интенсивностью абсорбции железа (Sandberg et al., 1999);
- отдельные животные белки. В частности, ингибирующее влияние на всасывание железа было продемонстрировано для белков молока (в т.ч. казеин) и яичного белка (Hurrell, Egli, 2010). Соевый белок также характеризуется отрицательным влиянием на биодоступность железа из рациона даже после деградации присутствующих в соевых продуктах фитатов (Hurrell et al., 1992);
- металлы, такие как свинец, кобальт, стронций, марганец, цинк (Abbaspour et al., 2014) и медь (Heath, Fairweather-Tait, 2002) существенно снижают биодоступность железа, конкурируя за белки-переносчики.

Положительные пищевые факторы:

- аскорбиновая кислота, которая способствует восстановлению железа в просвете кишки, делая его доступным к транспорту через

апикальную мембрану энтероцита (см. ниже). Помимо этого, аскорбиновая кислота способна минимизировать негативный эффект других пищевых факторов, включая фитаты, кальций и полифенолы;

- мышечная ткань. В частности, увеличение количества мышечных волокон, но не общего белка (за счет, к примеру, овальбумина), в рационе сопровождается повышением интенсивности абсорбции не только гемового, но и негемового железа (Bjorn-Rasmussen, Hallberg, 1979);
- отдельные органические кислоты, такие как лимонная и молочная, также характеризуются положительным влиянием на всасывание железа (Heath, Fairweather-Tait, 2002).

Персональные факторы:

- Общее содержание железа в организме. При этом наиболее выраженным является влияние на абсорбцию негемового железа по сравнению с гемовым (Miret et al., 2003). Так, железодефицит способствует повышению интенсивности всасывания железа, в то время как нормальная и, в большей степени, повышенная обеспеченность организма железом сопровождается снижением его интестинальной абсорбции.
- Другие алиментарные дефициты, такие как дефицит витамина А, рибофлавина (Hurrell, Egli, 2010), меди (Fox, 2003) и других микронутриентов.
- Физиологическое состояние организма. Так, в частности, беременность сопровождается интенсификацией всасывания железа (Whittaker et al., 1991).
- Наличие инфекционного и/или воспалительного процесса, что связано со специфическим влиянием провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления на регуляторные белки (Ganz et al., 2005).
- Генетические нарушения, такие как мутация HFE гена, ассоциированная с гемохроматозом, а также талассемии и другие гемоглобинопатии (Hurrell, Egli, 2010).

В связи со всем вышеперечисленным, необходимое количество пищевого железа в норме (при отсутствии патологических состояний и заболеваний) определяется как физиологическими особенностями организма (рост, развитие, функциональное состояние), так и биодоступностью железа в рационе (табл. 1.2).

**Рекомендованные нормы поступления железа с рационом  
для различных групп лиц**

Группа	Возраст, лет	FAO/WHO, 1988				IOM, 2001
		% Биодоступности железа				
		15	12	10	5	
Дети	0–0,5					0,27
	0,5–1	6,2	7,7	9,3	18,6	11
	1–3	3,9	4,8	5,8	11,6	7
	4–6	4,2	5,3	6,3	12,6	
	4–8					10
	7–10	5,9	7,4	8,9	17,8	
	9–13					8
Мужчины	11–14	9,7	12,2	14,6	29,2	
	15–17	12,5	15,7	18,8	37,6	11
	18+	9,1	11,4	13,7	27,4	8
Женщины	11–14 *	9,3	11,7	14	28	
	11–14	21,8	27,7	32,7	65,4	
	15–17	20,7	25,8	31	62	15
	18+	19,6	24,5	29,4	58,8	18
	Лактация	10	12,5	15	30	
	Постменопауза	7,5	9,4	11,3	22,6	8

\* не менструирующие

## Общие механизмы всасывания железа и его регуляции

Участие железа в многочисленных метаболических процессах обуславливает высокую значимость данного металла, что в ходе эволюции привело к развитию сложной системы всасывания, транспорта, а также интеграции и регуляции данных процессов (Ganz, 2007; 2013). Большая часть железа всасывается в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тощей кишки, хотя экспериментальные исследования продемонстрировали, что некоторые количества могут всасываться также в желудке, подвздошной и даже прямой кишке (Schümann et al., 1999). При этом механизмы транспорта гемового и негемового железа через апикальную мембрану энтероцита различны.

## **Всасывание негемового железа**

Транспортером железа на апикальной мембране энтероцитов является транспортер двухвалентных металлов 1 (Divalent Metal Transporter 1, DMT1), ранее известный как Nramp2 и DCT1 (Andrews, 1999). Также установлено, что DMT1 участвует не только во всасывании железа энтероцитами, но и в трансмембранном эндосомальном переносе железа в периферических тканях (Fleming et al., 1998). Установлено, что наряду с железом ( $\text{Fe}^{2+}$ ) данный транспортер способен осуществлять трансмембранный перенос других ионов металлов, таких как  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  и  $\text{Pb}^{2+}$  (Gunshin et al., 1997). Стоит также отметить, что аффинность DMT1 к ряду других металлов, например к марганцу и, возможно, кадмию, превышает таковую для железа (Garrick et al., 2006). Подобная ситуация может создавать предпосылки для конкурентного ингибирования всасывания железа другими металлами, о чем было сказано выше. В то же время большая часть железа в рационе человека представлена  $\text{Fe}^{3+}$  (Оберлис с соавт., 2008). Что логично следует из названия DMT1. Данный белок осуществляет транспорт лишь катионов двухвалентных металлов, в связи с чем трансмембранный перенос  $\text{Fe}^{3+}$  невозможен (Shawki et al., 2012), что диктует необходимость восстановления до  $\text{Fe}^{2+}$  (Ganz, 2013). Подобную функцию выполняет фермент ферриредуктаза Dcytb (Duodenal Cytochrome b; дуоденальный цитохром b), использующий аскорбат в качестве кофактора и донора электронов (McKie et al., 2001). Вместе с тем, имеются указания на возможность использования других доноров электронов, таких как кверцетин, для реакции, катализируемой Dcytb (Lane et al., 2015). Стоит отметить, что как и в случае DMT1, Dcytb был обнаружен и в других тканях организма (Latunde-Dada et al., 2002).

## **Всасывание гемового железа**

Существующие взгляды на процесс всасывания гемового железа достаточно противоречивы, предполагая наличие двух возможных механизмов: 1) эндоцитоз, опосредованный гемовыми рецепторами; 2) функционирование специфического транспортера гема (West, Oates, 2008). Первый механизм, несмотря на наличие физико-химических и морфологических подтверждений, в настоящее время остается дискуссионным (West, Oates, 2008). При этом известным на данный момент транспортером гема через мембрану энтероцита является белок – переносчик гема (HCP1, heme carrier protein 1) (Shayeghi et al.,

2005). Стоит также отметить, что данный белок осуществляет протон-связанный транспорт фолата в клетку (Proton-coupled folate transporter/heme carrier protein 1; PCFT/HCP1). Вне зависимости от действующего механизма, гем поступает в цитоплазму энтероцита интактным (Khan, Quigley, 2011). В дальнейшем гем подвергается катаболизму с участием гемоксигеназы (heme oxygenase, HO), катализирующей окисление гема с участием цитохрома P450, NADPH и молекулярного кислорода, приводя к формированию CO, железа, а также биливердина IX- $\alpha$ , который впоследствии восстанавливается до билирубина-IX- $\alpha$ . В частности, две изоформы – HO-1 и HO-2 – способны катаболизировать поступивший в клетку гем в эндоплазматическом ретикулуме и везикул, образующихся в результате эндоцитоза, соответственно (West, Oates, 2008). Высвобождающееся из структуры гема железо поступает в лабильный пул железа. Последний, в свою очередь, используется для синтеза железосодержащих белков или же экспортируется из клетки. Таким образом, на данном этапе заканчиваются различия в механизмах всасывания гемового и негемового железа (Hentze et al., 2010).

Одним из железосодержащих белков является ферритин, выполняющий функцию клеточного депо железа, а также детоксикационную функцию, поскольку снижает содержание каталитически-активного железа (Finazzi, Arosio, 2014). Молекула ферритина состоит из 2 типов субъединиц, L и H, причем последние проявляют феррооксидазную активность, окисляя Fe<sup>2+</sup> до Fe<sup>3+</sup> с целью депонирования (Vanoaica et al., 2010). Учитывая тот факт, что аффинность H субъединиц ферритина превышает концентрацию свободного железа, присутствующего в клетке, было высказано предположение о наличии специфического механизма, необходимого для доставки железа к молекуле ферритина. Подобным механизмом является система шаперонов, основным из которых является человеческий поли (rC)-связывающий белок 1 (human poly (rC)-binding protein 1; PCBP1) (Shi et al., 2008).

### **Экспорт и поступление в системную циркуляцию**

Единственным транспортером железа, расположенным на базолатеральной мембране энтероцита, является IREG1 (McKie et al., 2000), который впоследствии также получил название ферропортин 1 (SLC40 A1) (Donovan et al., 2005). Этот транспортер расположен на всех клетках, которые осуществляют транспорт внутриклеточного железа в плазму, в том числе в макрофагах, клетках плацентарного синцитиот-

рофобласта, а также на синусоидальных поверхностях гепатоцитов (Ganz, 2013). Установлено, что наряду с железом, ферропортин 1 также способен транспортировать ионы цинка и кобальта, но не меди, кадмия или марганца (Mitchell et al., 2014). Интересно, что недавние исследования также продемонстрировали участие внеклеточного кальция в качестве кофактора в трансмембранном транспорте железа ферропортином (Shawki et al., 2015). Перед транспортировкой железа в плазму через базолатеральную мембрану энтероцита (или мембрану другой клетки)  $\text{Fe}^{2+}$ , присутствующее в лабильном пуле железа, должно быть окислено в  $\text{Fe}^{3+}$  (Wick, Lehmann, 2003). Окисление осуществляется медь-содержащими феррооксидазами (Kosman et al., 2010). К последним относятся церулоплазмин, гефестин, а также циклопен. Несмотря на то что тканевая специфичность функционирования данных феррооксидаз не установлена, каждый из ферментов осуществляет окисление железа до  $\text{Fe}^{3+}$ , способствуя связыванию последнего с апотрансферрином (Ganz, 2013).

## Транспорт

Основным плазматическим транспортером железа является железосвязывающий гликопротеин – трансферрин. Связывание железа трансферрином преследует несколько основных целей: 1) поддержание  $\text{Fe}^{3+}$  в растворимой форме; 2) осуществление транспорта железа; 3) поддержание железа в каталитически инертной форме  $\text{Fe}^{3+}$ , таким образом предотвращая его участие в процессах генерации свободных радикалов (Gkouvatsos et al., 2012). Стоит также отметить факт связывания трансферрином ионов других металлов, таких как  $\text{Ti}^{4+}$ ,  $\text{V}^{4+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Ru}^{3+}$ ,  $\text{Bi}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{3+}$  (Vincent, Love, 2012). Поступление железа в комплексе с трансферрином в клетки-мишени осуществляется посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза с участием трансферринового рецептора 1 (transferrin receptor 1; TfR1). Детально механизм данного метаболического пути, известного как цикл трансферрина-TfR1, рассмотрен ранее (Giannetti et al., 2005; Gkouvatsos et al., 2012). Стоит также отметить, что часть железа в плазме крови не связана с трансферрином, находясь в комплексе с органическими хелаторами, такими как кислоты (цитрат) или белки (альбумин) (Hider, 2002), представляя собой железо, не связанное с трансферрином (non-transferrin-bound iron; NTBI), и характеризующееся высокой степенью токсичности (Brissot et al., 2012).

## Регуляция обмена железа

Регуляция обмена железа в целом, а также его всасывания и транспорта в частности, осуществляется на нескольких уровнях. Основным регулятором внутриклеточного гомеостаза железа является система «железо-респонсивный элемент (iron-responsive element, IRE) – железо-регуляторный белок (iron responsive protein, IRP)», механизм действия которого подробно описан в ряде обзоров (Muckenthaler et al., 2008). Вкратце, количество IRP1 напрямую зависит от цитозольной концентрации железа. В присутствии цитозольного железа IRP1 становится цитозольной аконитазой, содержащей 4Fe-4S комплекс, в то время как в отсутствие и при низких концентрациях железа IRP1 существует как 3Fe-4S комплекс. Последний связывается с IRE различных белков, участвующих в гомеостазе железа (Beard, J., & Han, 2009). Данный процесс сопровождается снижением продукции H и L субъединиц ферритина, ферропортина, увеличением продукции TfR1 и DMT1, таким образом тормозя экскрецию железа из клетки, а также его депонирование, при этом стимулируя поступление металла в клетку (в случае эритроцитов, абсорбцию железа). При увеличении уровня железа в цитоплазме происходит обратный процесс (Muckenthaler et al., 2008).

Основным системным регулятором гомеостаза железа является гормон пептидной природы – гепсидин (Rishi et al., 2015). Основным источником циркулирующего гепсидина является печень (Park, 2001). В то же время гепсидин может продуцироваться рядом других тканей, таких как ткани сердца, спинного мозга, жировой тканью, а также миелоидными клетками, макрофагами различной локализации, моноцитами, вклад которых в общий уровень циркулирующего гепсидина остается неясным (Collins, 2008). Регуляция экспрессии и синтеза гепсидина обусловлена его физиологической ролью. С одной стороны, регуляторами продукции гепсидина являются содержание железа в организме и гематопоэтическая активность, а с другой – воспалительная реакция (Ganz, 2006). В частности, повышение обеспеченности организма железом сопровождается up-регуляцией синтеза гепсидина (Ganz, 2013).

Основной регулятор продукции гепсидина при воспалении – ИЛ-6 (Nemeth, 2004), воздействуя на STAT3 (Wrighting, 2006), являющийся непосредственным индуктором транскрипции гепсидина (Verga Falzaccappa, 2007; Pietrangelo, 2007). Продукция гепсидина также положительно регулируется сигналами костных морфогенетических белков

(bone morphogenic protein; BMP), влияние которых на экспрессию гепсидина более выражено, чем таковое у ИЛ-6 (Truksa, 2006). Гепсидин, как следует из названия, является также и бактерицидным белком острой фазы, в связи с чем ЛПС может выступать прямым стимулом к повышению его продукции (Park, 2001).

Регуляторные функции гепсидина в отношении гомеостаза железа многократно и подробно освещены в ряде обзоров (Ganz, Nemeth, 2012). Вкратце, основной мишенью действия гепсидина является ферропортин (Ganz, 2012). Гепсидин взаимодействует с ферропортином, вызывая его внутриклеточную деградацию, тем самым приводя к снижению экспорта железа из клетки (Nemeth, 2004). Таким образом, гепсидин-индуцированная инактивация ферропортина приводит к внутриклеточной секвестрации железа и, соответственно, к снижению циркулирующего уровня железа (Rivera, 2005).

Помимо воздействия на ферропортин, гепсидин может оказывать тормозное влияние на экспрессию DMT1, что было выявлено в культуре интестинальных Caco-2 клеток (Sharma, 2004; Chae, 2008) и нейронов коры и гиппокампа (Li, 2011)

## **Обмен железа и спорт**

### **Состояние обмена железа у лиц, регулярно подверженных высокой физической нагрузке**

Обмен железа у профессиональных спортсменов и лиц, характеризующихся высокой физической активностью, уже в течение длительного времени является предметом многочисленных исследований. При этом большинство последних свидетельствуют о том факте, что лица, подверженные высоким физическим нагрузкам, характеризуются высоким риском развития железодефицита (Deakin, 2006). В то же время результаты существующих исследований достаточно противоречивы, варьируя от выраженных железодефицитов до отдельных указаний на избыток железа.

Оценка обеспеченности организма спортсменов железом в существующих работах проводилась двумя способами: 1) определение концентрации ферритина и, реже, других показателей, таких как насыщение трансферрина и сывороточное железо, и их сравнение с нормальными величинами (табл. 1.3); 2) сравнение показателей гомеостаза железа у обследуемых спортсменов и контрольной группы (табл. 1.4).

В частности, установлено, что у 31% и 57% спортсменов высокого класса мужского и женского пола из 191 обследуемых имелись признаки железодефицита, о чем свидетельствовал уровень сывороточного ферритина менее 35 мкг/л, в то время как низкая концентрация гемоглобина и гематокрита отмечалась практически одинаково у лиц мужского и женского пола. Стоит отметить, что содержание железа в рационе спортсменок превышало таковое у спортсменов, большая часть женщин характеризовалась недостаточным поступлением железа с пищей. При этом низкий уровень ферритина был достоверно взаимосвязан с низким содержанием железа в рационе у женщин, в то время как у мужчин с железодефицитом отмечалась тенденция к повышенному расходу железа (Koehler et al., 2012). Проведенное в Израиле обследование профессиональных баскетболистов позволило выявить наличие железодефицита (уровень ферритина <20 мкг/л) у 22% обследуемых в общей когорте, а также 15 и 35% у мужчин и женщин соответственно. При этом распространенность железодефицитной анемии в общей группе, а также среди обследуемых мужского и женского пола составила 7%, 3% и 14% соответственно, о чем свидетельствовало наличие анемии в общем анализе крови, а также уровень насыщения трансферрина <16% (Dubnov, Constantini, 2004). Результаты другого исследования продемонстрировали, что частота железодефицита у взрослых лиц, подверженных аэробным тренировкам, может варьировать в зависимости от выбранного критерия. Так, используя уровень ферритина ниже 16 мкг/л в качестве диагностического, железодефицит был выявлен у 29% и 4% обследованных мужчин и женщин соответственно. При этом определение железодефицита без анемии с использованием индекса трансферриновый рецептор-ферритин выявило 36% и 6% соответственно (Sinclair, Hinton, 2005).

Обследование 92 участников Олимпийских зимних игр показало, что у 7% мужчин и 8% женщин наблюдалась анемия, в то время как железодефицит был выявлен у 16% спортсменов и 39% спортсменок (ферритин <30 нг/мл). При этом встречаемость недостаточной обеспеченности организма железом была наименьшей у хоккеистов, а наибольшей – у лыжниц, составляя 50% всех обследуемых (из которых 7% характеризовались наличием анемии). Аналогичные показатели наличия железодефицита были у женщин, занимающихся конькобежным спортом. Среди хоккеистов низкие значения сывороточной концентрации ферритина отмечались лишь у 20% (Clement et al., 1987).

Обследование 45 спортсменок высокого класса, играющих в баскетбольной, футбольной и гандбольной лигах, показало низкий уровень ферритина у 33% обследуемых, причем наименьшие показатели были выявлены у гандболисток. В то же время превышение нормального уровня ферритина было отмечено у 12,5% обследуемых (Ahmadi et al., 2010).

При этом железodefицитное состояние (ферритин <12 мкг/л) было выявлено у 46,7% девушек, занимающихся плаванием, в начале соревновательного сезона, в то время как у юношей не было зарегистрировано железodefицита. Более того, отмечено, что содержание железа в рационе девушек составляло лишь 43% от рекомендованной дневной нормы потребления (Rowland, Kelleher, 1989).

Детальное обследование 45 бегунов выявило низкий уровень ферритина (<35 мкг/л) у 23 атлетов. При этом большинство спортсменов характеризовалось повышенной интенсивностью абсорбции радиоактивного изотопа железа ( $^{59}\text{Fe}$ ) и сниженным содержанием железа в печени. Более того, в условиях тренировки экскреция изотопа с калом возрастала более чем в 3–4 раза, а вот выведение с потом и мочой было малозначимым (Nachtigall et al., 1996).

Проспективное обследование, проведенное в Австралийском институте спорта, выявило клинически выраженные нарушения обмена железа у 4,6% спортсменов женского пола, в то время как у 51,1% отмечались отклонения лабораторных показателей, из которых менее чем треть характеризовалась снижением уровня ферритина в сыворотке ниже 30 мкг/л. Вместе с тем, нарушения лабораторных показателей обмена железа у спортсменов мужского пола были единичны (Fallon et al., 2004).

Среди военнослужащих по призыву в вооруженных силах Республики Беларусь, служащих не менее 3 месяцев и характеризующихся значительными физическими нагрузками, распространенность предлатентного и латентного железodefицита, а также железodefицитной анемии составила 19,2%, 44,2%, а также 3,8% соответственно. Стоит подчеркнуть, что данное наблюдение было сделано на фоне адекватного поступления железа в организм, что свидетельствует о повышенной потребности военнослужащих в железе (Князев с соавт., 2013).

Следует отметить, что наряду с указаниями на взаимосвязь интенсивной физической нагрузки и железodefицита ряд детальных исследований продемонстрировал обратный эффект. В частности, изучение обмена железа у 170 участников марафона в Цюрихе позволило выявить

разнонаправленные нарушения гомеостаза данного металла. В частности, железодефицит у мужчин практически не отмечался (1,6%), тогда как его распространенность у женщин составила 28%. Напротив, избыток железа (ферритин >200 мкг/л) отмечался у 15% мужчин, но лишь у 4,7% женщин. Таким образом, авторы предполагают, что мужской пол, а не возраст, является предиктором избытка железа у спортсменов (Mettler, Zimmermann, 2010). Данные наблюдения поддерживают более ранние результаты международного наблюдения, проведенного в 1999–2002 гг. В частности, у 45% велосипедистов был выявлен избыток железа со значениями ферритина >300 мкг/л, в то время как у четверти обследуемых концентрация ферритина превышала 500 мкг/л, что было связано с избыточным использованием железосодержащих препаратов (Zotter et al., 2004). Повышенный уровень ферритина также был выявлен и у взрослых велосипедистов, профессиональных лыжников и профессиональных велосипедистов, превышая значения у лиц с низкой физической активностью на 13%, 63% и 196% соответственно (Lippi et al., 2005).

Таблица 1.3

**Характеристика железодефицита у обследованных спортсменов на основании оценки уровня ферритина**

Контингент	Кол-во	Распространенность	Ферритин *	Ссылка
Молодые спортсмены	191 96 ♂ 97 ♀	– 31% 57%	35 мкг/л	Koehler et al., 2012
Баскетболисты	103 66 ♂ 37 ♀	22% 15% 35%	20 мкг/л	Dubnov, Constantini, 2004
Участники зимних Олимпийских игр	92 56 ♂ 36 ♀	– 16 39	30 нг/мл	Clement et al., 1987
Футболистки, гандболистки, баскетболистки	45 ♀	33%	30 нг/мл	Ahmadi et al., 2010
Студенты-пловцы	30 15 ♂ 15 ♀	– – 46,7%	12 мкг/л	Rowland, Kelleher, 1989
Гребцы	165 ♀	30%	20 мкг/л	DellaValle, Haas, 2011

Контингент	Кол-во	Распространенность	Ферритин *	Ссылка
Бегуны	11 ♀	~30%	12 мкг/л	Alaunyte et al., 2014
Лица с высокой физической активностью	121 49 ♂ 72 ♀	4% 29%	16 мкг/л	Sinclair, Hinton, 2005
Бегуны	45 ♂	49%	35 мкг/л	Nachtigall et al., 1996
Студентки-спортсмены	70 ♀	24% 14%	15 мкг/л 12 мкг/л	Gropper et al., 2006
* отмечен критический уровень ферритина, снижение относительно которого было расценено как железодефицит				

При сравнении обеспеченности организма спортсменов железом с контрольными показателями также выявлены некоторые противоречия (табл. 1.4).

Таблица 1.4

**Различия показателей обмена железа в организме спортсменов и контрольных субъектов**

Контингент	Кол-во	Параметр	От контроля	Ссылка
Бегуны (средние и дальние дистанции)	61	Ферритин Железо Гаптоглобин	Понижено Понижено Понижено	Dufaux et al., 1981
Гребцы	81	Ферритин	Повышено	Dufaux et al., 1981
Спортсменки	23	Железодефицит	Повышено	Spodaryk et al., 1995
Гимнасты	11 Мужчины	Гемоглобин Насыщение трансферрина Ферритин	Понижено Понижено Понижено	Constantini et al., 2000
	12 Женщины	Гемоглобин Насыщение трансферрина Ферритин	Понижено Понижено Не отличается	

Продолжение таблицы 1.4

Контингент	Кол-во	Параметр	От контроля	Ссылка
Женщины с высокой физической активностью	28	Гемоглобин Ферритин Рецептор к трансферрину Железодефицит	Понижено Понижено Повышено Повышено	Woolf et al., 2009
Женщины, занимающиеся бегом на любительском уровне	111	Ферритин ОЖСС Эритроциты Гемоглобин эритроцитов Гемоглобин Железо Гематокрит Насыщение трансферрина Железодефицит	Понижено Понижено Понижено Повышено Не отличается Не отличается Не отличается Не отличается Повышено	Pate et al., 1993
Спортсменки-любители	70	Анемия Железодефицит Ферритин Насыщение трансферрина Рецептор к трансферрину	Не отличается Не отличается Понижено Понижено Повышено	Di Santolo et al., 2008
Спортсменки	57	Гемоглобин Анемия Железодефицит	Не отличается Не отличается Не отличается	Sandström et al., 2012
Спортсмены	26	Железо	Не отличается	Ибрагимова с соавт., 2014
Спортсменки	126	Железодефицит	Понижено	Malczewska et al., 2000
Самбисты		Ферритин Трансферрин Лактоферрин	Понижено Не отличается Понижено	Зайцева, Романов, 2015
Баскетболистки		Ферритин Трансферрин Лактоферрин	Понижено Не отличается Понижено	
Лыжники-гонщики	17	Трансферрин	Не отличается	Эрлих, 2013

Контингент	Кол-во	Параметр	От контроля	Ссылка
Студенты с высокой активностью	21	Железо	Не отличается	Zaitseva et al., 2015
	37	Железо	Не отличается	Зайцева с соавт., 2016
Велосипедисты	5	Железо	Повышено	Zamboni et al., 2016
Гимнастки	43	Железо Ферритин Трансферрин Гемоглобин Гематокрит	Повышено Повышено Повышено Повышено Повышено	Sureira et al., 2012

Обследование спортсменов высокого класса в Западной Германии (1981) продемонстрировало, что бегуны на средние и дальние дистанции характеризуются достоверно более низкими показателями сывороточного ферритина, железа и гаптоглобина по сравнению с контрольными показателями. Напротив, у гребцов отмечалось превышение контрольных значений ферритинемии (Dufaux et al., 1981). Аналогично, обследование спортсменов, тренирующихся на выносливость (велосипедисты, гребцы), а также силовых видов спорта (дзюдоисты и борцы), принимавших участие в Олимпийских играх в Сеуле в 1988, выявило достоверное снижение концентрации гемоглобина и количества эритроцитов у первых относительно контрольных значений. Вместе с тем полученные значения были сопоставимы с таковыми у спортсменов силовых видов спорта. При этом концентрация ферритина в сыворотке крови спортсменов, тренирующихся на выносливость, характеризовалась достоверным снижением ( $<50$  мкг/л) как относительно контрольных значений, так и спортсменов силовых видов (Spodaryk et al., 1993).

При сравнительном анализе обеспеченности железом спортсменок и контрольных женщин установлено, что железодефицит наблюдался в 20% и 10% случаев соответственно, в то время как железодефицитная анемия – в 10% и 7,5% случаев. Стоит отметить, что достоверных различий в суточном потреблении железа выявлено не было, однако потребление гемового железа было ниже в контрольной группе (Spodaryk et al., 1995). Обследование гимнастов показало, что концентрация гемоглобина ниже 14 г/дл (для мужчин) и 13 г/дл (для женщин)

у спортсменок отмечалась в 45% и 25% случаев по сравнению с 25% и 15% в соответствующих контрольных группах. Аналогично, низкий процент насыщения трансферрина у гимнастов (18%) и гимнасток (25%) характеризовался большей частотой по сравнению с 6% и 8% в соответствующих контрольных группах. В то же время распространённость низких показателей сывороточного ферритина ( $<20$  нг/мл) у гимнастов и мужчин, не занимающихся спортом, составила 36 и 19% соответственно. При этом у женщин обеих групп низкие значения ферритина отмечались у 30% обследуемых (Constantini et al., 2000). Также установлено, что женщины с высокой физической активностью характеризуются более низкими показателями сывороточного ферритина и содержания гемоглобина в эритроцитах по сравнению с контрольными значениями. Вместе с тем концентрация растворимого рецептора к трансферрину характеризовалась повышением. При этом согласно концентрации ферритина железодефицит отмечался у 21% высокоактивных женщин и 18% контрольных. При отсутствии достоверных погрупповых различий в потреблении гемового железа общее содержание железа в рационе женщин с высокой физической активностью было выше контрольных значений (Woolf et al., 2009). Женщины, занимающиеся бегом на любительском уровне, также характеризовались снижением концентрации сывороточного ферритина, ОЖСС и количества эритроцитов, при этом имея большее содержание гемоглобина в эритроцитах по сравнению с контрольными значениями.

Важно отметить, что данные различия наблюдались на фоне одинаковых значений концентрации гемоглобина, сывороточного железа, гематокрита, а также процента насыщения трансферрина. Наряду со снижением средней концентрации ферритина в группе женщин, занимающихся бегом, была выявлена большая распространённость железодефицита (ферритин  $<20$  нг/мл) по сравнению с контролем. Интересно, что результаты регрессионного анализа выявили достоверную взаимосвязь между уровнем ферритина и интенсивностью физической нагрузки, а также потреблением кофе/чая (Pate et al., 1993).

Обследование 126 женщин, занимающихся спортом на выносливость, проведенное в Польше, выявило меньшую распространённость железодефицита у спортсменок по сравнению с контрольными лицами (26% и 50% соответственно). При этом авторы делают вывод, что высокая распространённость железодефицита у контрольных лиц может являться следствием недостаточного содержания железа в рационе, в то время как случаи железодефицита у девушек, занимающихся

спортом, могут быть связаны с менструальными потерями (Malczewska et al., 2000). При изучении влияния психофизических нагрузок на концентрацию сывороточных железосодержащих белков установлено, что уровень ферритина у самбистов – мастеров и кандидатов в мастера спорта – достоверно не отличался от контрольных значений студентов, не занимающихся спортом, при этом будучи на 38% и 31% ниже соответствующих показателей у не учащихся и не тренирующихся мужчин соответствующего возраста. Аналогично, среди девушек наименьший уровень ферритина сыворотки был выявлен у баскетболисток, характеризуясь 32% снижением данного показателя относительно такового у девушек, не занимающихся спортом и не обучающихся в ВУЗе, но достоверно не отличаясь от соответствующего уровня у студенток. При этом достоверных погрупповых различий в сывороточной концентрации трансферрина как среди юношей, так и среди девушек выявлено не было. Отмечено снижение уровня лактоферрина в сыворотке крови девушек и юношей, характеризующихся наибольшими нагрузками (самбисты – мастера спорта и баскетболистки) (Зайцева, Романов, 2015).

Обследование профессиональных велосипедистов, тренирующихся на протяжении не менее 6 лет, позволило выявить 26% увеличение концентрации железа в цельной крови по сравнению с контрольными значениями (Zamboni et al., 2016). Одновременно при обследовании девушек, занимающихся художественной гимнастикой, выявлено, что спортсменки характеризуются более высокой концентрацией уровня железа, ферритина и трансферрина в сыворотке, а также повышенными показателями уровня гемоглобина, гематокрита, размерных и качественных характеристик эритроцитов (Sureira et al., 2012).

Многочисленными исследованиями установлено влияние различных типов и интенсивности физической нагрузки на показатели обмена железа. Так, результаты детального исследования Milic с соавторами (2011) показали, что тип энергообеспечения оказывает существенное влияние на показатели обмена железа. Было выявлено увеличение концентрации сывороточного железа (+9%) и насыщения трансферрина (+12%) у лиц с анаэробным типом энергообеспечения при нагрузках по сравнению со смешанным типом. В то же время мужчины с аэробным типом нагрузки характеризовались большей ОЖСС по сравнению с анаэробным (+4%). При обследовании женщин, занимающихся спортом, была установлена большая вариабельность данных показателей. В частности, несмотря на отсутствие погрупповых

различий в концентрации железа, женщины из группы смешанной нагрузки характеризовались достоверным увеличением ОЖСС (+9%) и концентрации растворимого рецептора к трансферрину (33%), а также снижением уровня ферритина (-35%), насыщения трансферрина (-20%) и общего содержания железа в организме (-24%) по сравнению с аэробным типом нагрузок. Аналогично, концентрация ферритина (+36%), насыщения трансферрина (+20%) и содержания железа в организме (+25%) женщин, характеризующихся аэробным типом нагрузок, достоверно превышала соответствующие значения в группе анаэробного типа энергообеспечения (Milic et al., 2011).

Различное влияние видов спорта также было продемонстрировано при обследовании детей и подростков. В частности, распространённость железодефицитной анемии у девушек, занимающихся циклическими, игровыми, скоростно-силовыми, сложнокоординационными видами спорта, а также единоборствами составила 37,5%, 30,9%, 17,8%, 28,5% и 14,8% соответственно. При этом распространённость анемий у юношей была существенно ниже во всех видах спорта, составляя 3,1% в общей когорте против 37,5% у девушек (Жемойтяк с соавт., 2011). При обследовании 1216 женщин, поступивших на службу в армию США, наибольшая распространённость железодефицита и анемии выявлена у субъектов, проходящих курс первичной тренировки (32,8% и 20,9%), по сравнению с 13,4% и 5,8%, и 9,6% и 4,8% у новобранцев и служащих на постоянной основе не менее 6 месяцев соответственно. Более того, была установлена этническая зависимость, в частности, наибольшая распространённость железодефицитной анемии у латиноамериканок (21,9%) и афроамериканок (22,9%) по сравнению с европеоидами (10,5%) (McClung et al., 2006).

Напротив, ряд исследований выявил отсутствие выраженной взаимосвязи между занятиями спортом и железодефицитом. В частности, оценка различных параметров обеспеченности железом у 121 женщины с низкой физической активностью и 70 спортсменок-любителей, нерегулярно занимающихся спортом, позволила выявить отсутствие достоверных различий в частоте анемии, железодефицита или железодефицитной анемии. В то же время спортсменки были втрое больше предрасположены к снижению уровня сывороточного железа ниже 50 мкг/дл. При этом снижение насыщения трансферрина ниже 15%, а также достоверное увеличение концентрации растворимых рецепторов к трансферрину вдвое чаще встречалось у женщин с высокой физической активностью (Di Santolo et al., 2008). Аналогичные резуль-

таты были получены в исследовании, проведенном в Гетеборге (Швеция). В частности, распространенность железодефицита у женщин-спортсменок и контрольной группы составляла 52% (30 из 57) и 48% (43 из 92) соответственно, свидетельствуя об отсутствии достоверных различий. Не было выявлено достоверных различий и в концентрации гемоглобина и распространенности железодефицитной анемии (Sandsström et al., 2012).

Стоит отметить, что результаты ЭПР исследования показали, что при одинаковой концентрации сывороточного железа у спортсменов и в контрольной группе лица, занимающиеся спортом, характеризовались большей концентрацией  $\text{Fe}^{3+}$ -трансферрина (Ибрагимова с соавт., 2014). В другом исследовании, несмотря на отсутствие снижения уровня трансферрина ниже контрольных значений у лыжников-гонщиков, была отмечена сезонная вариабельность данного показателя, характеризующаяся максимальным уровнем в зимний период (Эрлих, 2013). Стоит отметить, что ранее проведенные нами исследования не выявили достоверных погрупповых различий в концентрации железа в цельной крови (Zaitseva et al., 2015) и сыворотке студентов с высокой, средней и низкой активностью (Зайцева с соавт., 2016).

Установлено, что занятие различными спортивными дисциплинами оказывает разное влияние на показатели обмена железа у лиц мужского и женского пола. В частности, среди женщин, занимающихся плаванием, бегом, а также гандболом, наименьшие показатели сывороточного ферритина наряду с достоверно наибольшей ОЖСС отмечались именно у последних. При этом достоверно наибольшая концентрация ферритина отмечалась у спортсменок, занимающихся бегом. Однако стоит иметь в виду относительно низкое количество наблюдений (3) в данной группе. И все же, при анализе общей когорты женщин выявлена достоверная взаимосвязь между уровнем ферритина, насыщением трансферрина, а также  $\text{PWC}_{170}$  у женщин. В то же время, несмотря на большее количество спортсменов мужского пола различного профиля (футбол, борьба, плавание, баскетбол, бодибилдинг), выраженного влияния спортивной дисциплины на показатели обмена железа не зафиксировано. Также стоит отметить, что несмотря на увеличение данных маркеров после введения железа, как у мужчин, так и у женщин не было выявлено достоверных изменений  $\text{PWC}_{170}$  (Kazimizrak et al., 1996).

Таким образом, сравнение показателей обмена железа у спортсменов как с референтными значениями, так и с показателями контрольной

группы свидетельствует о повышенном риске развития железодефицита.

### **Другие субстраты**

Наряду с исследованием уровня железа в сыворотке, равно как и определением биохимических показателей обмена железа, особое внимание уделяется исследованию других индикаторных биосубстратов для оценки обмена железа. В частности, при исследовании содержания железа в волосах борцов греко-римского стиля установлено 40% снижение относительно значений контрольной группы ( $13,1 \pm 0,5$  мкг/г vs  $21,8 \pm 1,4$  мкг/г) (Радыш, Дулепова, 2006). Напротив, результаты наших исследований продемонстрировали достоверное более чем в трикратное увеличение ( $p < 0,001$ ) содержания железа в волосах девушек-спортсменок по сравнению с величиной данного параметра у студенток с низкой физической активностью (Зайцева, 2013). При более детальном анализе было выявлено достоверное снижение уровня железа в волосах студенток со средней и низкой физической активностью по сравнению с девушками, занимающимися спортом, на 61 и 51% соответственно. При обследовании аналогичных групп юношей были получены менее выраженные, но в то же время достоверные изменения. Так, содержание железа в волосах спортсменов превышало такое у лиц со средней и низкой физической активностью на 42% и 75%, соответственно (Zaitseva et al., 2015). При сравнительном анализе содержания микроэлементов в волосах школьников (контроль), а также подростков – пловцов, хоккеистов и фехтовальщиков установлено достоверное увеличение уровня железа в волосах последних по сравнению с контрольными значениями (Троегубова с соавт., 2016). В то же время результаты ранее проведенной данной группой исследователей работы показали, что содержание железа в волосах подростков, занимающихся хоккеем на траве и фехтованием, характеризовались снижением относительно контрольных значений (Троегубова с соавт., 2015).

Нами было установлено достоверное 30% увеличение уровня железа в волосах у профессиональных футболистов по сравнению с контрольной группой (Орджоникидзе с соавт., 2003). Вместе с тем достоверных различий в содержании железа в волосах футболистов различной специализации (вратарь, защитник, полузащитник, нападающий) выявлено не было (Орджоникидзе с соавт., 2004). Стоит также отметить, что уровень железа в волосах и моче футболистов с более высокими значениями  $PWC_{170}$  был на 12% и 45% ниже соот-

ветствующих показателей у футболистов с меньшими значениями  $PWC_{170}$  (Скальный, 2005).

Обследование высококлассных гандболисток показало достоверное снижение уровня железа в волосах после летнего тренировочного периода. Стоит отметить, что наблюдаемые изменения в волосах были взаимосвязаны со снижением плазматической концентрации железа, которое характеризовалось резким снижением уже в первую неделю тренировок (Zhang, Li, 2003). Результаты другого исследования, ранее проведенного в Китае, свидетельствовали, что динамика изменения уровня железа в волосах спортсменов взаимосвязана с работоспособностью (Qinfang et al., 1991).

При анализе уровня железа в волосах спортсменов, занимающихся плаванием, теннисом и тхэквондо в различные периоды (подготовительный, соревновательный, промежуточный), установлено, что во всех группах максимальный уровень железа в волосах отмечался в подготовительный период, в то время как достоверно наименьший – в соревновательный период (Krupskaja et al., 2016). При сравнительном анализе содержания железа в волосах спортсменов, занимающихся различными видами спорта, установлено, что данный показатель у представителей игровых видов спорта на 23% и 32% ниже, чем у тренирующихся на выносливость и занимающихся единоборствами (бокс, борьба) (Milasius et al., 2016).

Исследование химического состава слюны показало, что уровень железа в данном субстрате у детей и подростков контрольной группы, а также занимающихся плаванием или хоккеем на траве не характеризовался достоверными погрупповыми различиями (Троегубова, Рылова, 2015).

Стоит отметить, что в отличие от уровня маркеров обмена железа в сыворотке существующие данные свидетельствуют о повышении уровня железа в волосах спортсменов. Данное обстоятельство может являться свидетельством повышенной интенсивности экскреции металла с мочой, что, в конечном итоге, также может вносить свой вклад в формирование железодефицита.

### **Изменение гомеостаза железа после однократной нагрузки или серии нагрузок**

Многочисленные исследования продемонстрировали влияние как однократной, так и серийной (тренировочный период) физической нагрузки на обмен железа в организме (табл. 1.5). Так, при проведении

исследования влияния интенсивной физической нагрузки на обмен железа у тренированных мужчин с помощью 45-минутного теста SWEET (Square-Wave Endurance Exercise Test) установлено, что уровень лактата, как и сывороточного железа, характеризовался прогрессивным увеличением. В то же время увеличение уровня гемоглобина, трансферрина и гематокрита было отмечено на 14 минуте, не изменяясь впоследствии. Таким образом, к 45-й минуте теста увеличение концентрации железа, трансферрина и гемоглобина относительно исходного уровня составило 32, 13, 8% соответственно. При этом авторы подчеркивают, что наблюдаемое увеличение уровня железа не может быть обусловлено гемоконцентрацией (Gimenez et al., 1988).

У женщин, занимающихся лыжным спортом, после гонки (через 3 суток) было выявлено достоверное снижение уровня сывороточного железа по сравнению с исходными показателями (7 дней до гонки). Данное изменение наблюдалось на фоне увеличения концентрации гемоглобина, что позволило авторам предположить возможность снижения уровня железа в сыворотке ввиду активации его использования для гемопоэза. Стоит также отметить отсутствие достоверного изменения уровня железа у мужчин-лыжников, а также мужчин и женщин, профессионально занимающихся шорт-треком (Стуклов, Козинец, 2014).

Результаты обследования велосипедистов высокого класса (кандидаты и мастера спорта, а также мастера спорта международного класса) показали, что выполнение ступенеобразной работы на велоэргометре до отказа приводило к увеличению концентрации железа в сыворотке крови на 12,8%. Более того, установлено, что у спортсменов, характеризующихся более высокой работоспособностью, увеличение концентрации железа составило 8,8%, в то время как в группе спортсменов с меньшей работоспособностью – 17,2% (Цепкова, 2006). Интересно, что физическая нагрузка (бег на тредмилле) сопровождалась снижением уровня сывороточного железа и ферритина, а также повышением ОЖСС как у здоровых обследуемых, так и у пациентов с гомозиготной бета-талассемией (большая талассемия), характеризующихся избытком железа. В то же время через 48 часов после окончания нагрузки все исследуемые показатели характеризовались увеличением по сравнению с базальным уровнем (Zarezadeh et al., 2001). Установлено, что уровень гемоглобина, гематокрит, а также количество эритроцитов достоверно увеличивались после теста на велоэргометре у студентов вне зависимости от режима. При этом концентрация

сывороточного железа имела тенденцию к снижению (Martinez, Escanero, 1992).

Также было проведено исследование влияния различной длительности однотипной физической нагрузки на показатели обмена железа. Так, в частности, обследованы спортсмены, участвующие в гонках на роликовых лыжах длительностью 1 ч 48 мин (I), 3 ч 10 мин (II), 12 ч (III), 24 ч (IV). Установлено, что концентрация сывороточного ферритина характеризовалась достоверным увеличением после окончания всех видов гонок (I – 44,9%; II – 50,5%; III – 51,2%; IV – 36,5%), в то время как уровень сывороточного железа увеличивался лишь после менее длительной нагрузки (I – 28,2%; II – 19,7%). При этом в условиях 12-ти и 24-часовой гонки концентрация железа снижалась на 46,1% и 39% соответственно. ОЖСС характеризовалось увеличением во всех группах (за исключением II). Авторы связывают наблюдаемое увеличение уровня ферритина с активацией синтеза и перераспределением железа из депо (Pattini et al., 1990). Также отмечено влияние различной интенсивности физической нагрузки на концентрацию растворимого рецептора трансферрина. В частности, установлено, что бег до истощения вызывал достоверное увеличение концентрации рецептора трансферрина как у тренированных, так и ранее не тренированных спортсменов, в то время как 45-минутный бег при постоянной скорости, а также длительные (3–4 дня) аэробные нагрузки подобных изменений не вызывали. В свою очередь, уровень трансферрина повышался у всех обследуемых после обоих тестов, но не после цикла аэробной физической нагрузки. Наконец, сывороточная концентрация ферритина повышалась у лиц, подверженных всем трем режимам нагрузки вне зависимости от степени тренированности (Schumacher et al., 2002).

Обследование участников триатлона продемонстрировало наличие железодефицитного или предефицитного состояния. После окончания гонки отмечалось существенное увеличение концентрации растворимого рецептора трансферрина, которое, тем не менее, не являлось достоверным после коррекции в отношении гемоконцентрации. Вместе с тем уровень гемоглобина, ферритина и трансферрина после триатлона характеризовался достоверным увеличением (Rocker et al., 2002). Аналогично, участники Гавайского триатлона характеризовались достоверным снижением уровня сывороточного железа на 45% по сравнению с исходными показателями (Ginsburg et al., 1996). Нельзя не отметить, что после окончания ультрамарафонского бега на 1600 км

у спортсменов было выявлено снижение концентрации гемоглобина, сывороточного железа, процента насыщения трансферрина, ОЖСС, объема эритроцитов, а также процентного содержания лимфоцитов и моноцитов. На этом фоне объем плазмы, количество эритроцитов и лейкоцитов, концентрация ферритина и гаптоглобина характеризовалась достоверным повышением (Fallon et al., 1999).

Ряд исследований был посвящен изучению влияния серийной физической нагрузки на гомеостаз железа в организме. Так, установлено, что интенсивная периодическая физическая нагрузка у мужчин сопровождается увеличением количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и трансферрина непосредственно после нагрузки, что может быть связано с гемоконцентрацией. В свою очередь, уровень сывороточного железа, увеличившись на 25% тотчас после нагрузки, сохранялся таковым и через 1 час. Концентрация трансферрина также характеризовалась увеличением через 24 часа после нагрузки. В то же время как насыщение трансферрина, так и уровень ферритина не характеризовались достоверными изменениями (Gray et al., 1993). Исследование влияния интенсивной 7-недельной тренировочной программы, включающей как изометрические, так и изотонические упражнения, показало, что уровень железа и ферритина у лиц мужского и женского пола снижался на 65% и 50% после 2 и 4 недель тренировки соответственно. При этом отмечалось увеличение ОЖСС на 18 и 25%. Вместе с тем снижение концентрации гемоглобина и количества эритроцитов составило 8–10% вне зависимости от пола (Magazanik et al., 1988).

Силовые упражнения с периодичностью 3 дня в неделю в течение 12 недель приводили к достоверному повышению мышечной силы и массы, при этом сопровождаясь снижением уровня гемоглобина после 12-й недели вне зависимости от пола и исходной обеспеченности железом. Тогда как снижение уровня ферритина отмечалось лишь у мужчин с исходными показателями  $> 50$  мкг/л. Также стоит отметить снижение общего уровня потребления железа по сравнению с исходным уровнем, которое, тем не менее, не было связано с гематологическими показателями или показателями обмена железа (DeRuisseau et al., 2004).

Аналогично 6-недельная силовая тренировочная программа (2 ч/сут – 4 раза в неделю) приводила к незначительному снижению общей концентрации гемоглобина, но выраженному снижению содержания Hb в эритроцитах. При этом сывороточная концентрация ферритина характеризовалась 35% снижением, в то время как трансфер-

рин, сывороточное железо и насыщение трансферрина железом не подвергались достоверным изменениям (Schobersberger et al., 1990). Напротив, 9-недельная боевая подготовка женщин-солдат приводила к достоверному снижению уровня ферритина, насыщения трансферрина, но не концентрации гемоглобина. Более того, финальная концентрация гемоглобина, размер эритроцитов, а также изменение концентрации растворимого рецептора к трансферрину в течение тренировочного периода была связана с работоспособностью в ходе бега на 3,2 км в завершение периода подготовки (McClung et al., 2009).

В ходе обследования велосипедистов, тренирующихся в течение 6 недель (6 этапов) с последующим 2-недельным периодом восстановления, установлено, что на 3 этапе происходит достоверное снижение концентрации гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов, а уровень сывороточного железа не подвергался изменениям. При этом ОЖСС являлась повышенной уже с 3-ей недели тренировки. Концентрация ферритина в сыворотке велосипедистов с 5-го этапа характеризовалась 24% снижением относительно базального уровня, оставаясь таковой до конца тренировочного периода и последующего отдыха (Wilkinson et al., 2002).

Установлено, что в конце 1-й недели тренировок девушек, занимающихся бегом по пересеченной местности, было отмечено снижение концентрации гемоглобина и объема эритроцитов на 8,8% и 8,3% относительно исходных значений, что достоверно не отличалось от контроля. С 1 по 8 неделю тренировочного периода уровень гемоглобина и объем эритроцитов восстанавливались. Одновременно уровень сывороточного железа и насыщения трансферрина характеризовался постоянным, но не достоверным снижением. На этом фоне отмечалось достоверное 9,4% увеличение ОЖСС, которое не было подвержено обратному развитию после сезона в отличие от остальных показателей обмена железа (Frederickson et al., 1983).

Ранее проведенные исследования показали, что после 4-недельной аэробной нагрузки отмечалось достоверное снижение уровня гемоглобина у женщин, ведущих сидячий образ жизни, вне зависимости от употребления железа или мяса. При этом после 4-й недели исследования отмечалось увеличение уровня ферритина, железа и гемоглобина, а также снижение ОЖСС у женщин, употребляющих как железосодержащие препараты (50 мг/сут), так и дополнительные количества мяса на фоне физической нагрузки. Причем последнее было более эффек-

тивным в поддержании гематологических показателей и обмена железа (Lyle et al., 1992).

Стоит отметить, что обследование 31 женщины с нормальной обеспеченностью железом, подверженных физическим нагрузкам в виде бега или же езды на велосипеде в течение 12 недель, установило отсутствие достоверного влияния обоих видов нагрузки на уровень ферритина, сывороточного железа, ОЖСС, насыщения трансферрина, а также концентрации гаптоглобина, по сравнению с контрольными значениями (Bouque et al., 1997). Даже нагрузка средней интенсивности (фитнес) в течение 35 мин 4 дня в неделю оказывала существенное влияние на показатели обмена железа. В частности, на 6-й неделе наблюдения отмечалось увеличение концентрации гемоглобина по сравнению с исходными показателями. В то же время с 6-й по 13-ю неделю наблюдалось достоверное снижение уровня гемоглобина и гематокрита. Интересно, что концентрация ферритина как через 6, так и через 13 недель наблюдения характеризовалась достоверным снижением относительно исходных значений (Blum et al., 1986).

Динамическое обследование пловцов университетской команды до и после тренировочного периода не выявило достоверных различий в потреблении железа (при пересчете на 2000 ккал/сут). Концентрация ферритина в сыворотке девушек достоверно снижалась (-42%), в то время как у юношей, напротив, было выявлено достоверное увеличение данного параметра (+54%). Насыщение трансферрина характеризовалось достоверным увеличением после тренировки у девушек-спортсменок. ОЖСС достоверно снижалась после периода тренировки у лиц обоего пола. Вместе с тем достоверных изменений концентрации гемоглобина или гематокрита выявлено не было (Lukaski et al., 1990).

При обследовании самбистов в подготовительный и соревновательный периоды выявлено снижение уровня железа в плазме на 18% и 17% соответственно, при этом находящегося в пределах нормальных значений (Похачевский с соавт., 2011). Одновременно результаты обследования показали, что у подростков, занимающихся академической греблей (кандидаты в мастера спорта, первый взрослый разряд), с начала тренировочного цикла отмечается тенденция к снижению уровня сывороточного железа на фоне нормальных показателей уровня гемоглобина, количества эритроцитов и содержания гемоглобина в эритроцитах. Также интересно, что на 15-й день наблюдения концентрация ферритина в сыворотке крови достоверно снижалась отно-

сительно исходных показателей на 39,6%, тогда как через 45 дней от начала наблюдения средние значения ферритинемии были практически аналогичны исходным ( $27,8 \pm 4,1$  vs.  $29,2 \pm 6,0$  нг/мл) (Рахманов с соавт., 2015).

Стоит отметить, что при оценке содержания сывороточного железа у спортсменов, занимающихся академической греблей и прыжками с трамплина на лыжах, через 45 дней после начала тренировок достоверное 13% снижение данного показателя по сравнению с исходным уровнем отмечалось лишь у последних (Рахманов с соавт., 2013). Также было установлено, что несмотря на отсутствие достоверных различий в концентрации гемоглобина, у 68% спортсменов-гребцов после соревновательного периода отмечалось достоверное снижение уровня сывороточного железа относительно нормальных величин, будучи более выраженным у женщин. В то же время после периода активного отдыха низкие значения сывороточного железа отмечались у 50%. Аналогичная зависимость была выявлена и в случае ферритина (Рахманов с соавт., 2015).

Обследование 35 юных гимнастов (6–14 лет) позволило установить влияние тренировочного процесса на состояние гомеостаза железа. В частности, через 10 недель после начала тренировочного процесса уровень ферритина в сыворотке, концентрация гемоглобина, количество эритроцитов и гематокрит характеризовались достоверным снижением, в то время как ОЖСС существенно возростала относительно исходного уровня (до тренировок). При этом достоверных изменений в концентрации железа в сыворотке или насыщении трансферрина не обнаружено (Pouramir et al., 2004).

*Таблица 1.5*

**Показатели обмена железа в организме спортсменов после однократной или серийной физической нагрузки**

Контингент	Нагрузка	Параметр	Изменение	Ссылка
Тренированные мужчины	Периодическая физическая нагрузка ( $VO_{2max} = 64.3 \pm 3.8$ мл/кг/мин)	Эритроциты Гемоглобин Трансферрин Железо Ферритин Насыщение трансферрина	Повышение Повышение Повышение Повышение Отсутствуют Отсутствуют	Gray et al., 1993

Контингент	Нагрузка	Параметр	Изменение	Ссылка
Лыжники (48)	Гонка 1 ч 48 мин	Ферритин Железо ОЖСС	Повышение Повышение Повышение	Pattini et al., 1990
	3 ч 10 мин	Ферритин Железо ОЖСС	Повышение Повышение Отсутствуют	
	12 ч	Ферритин Железо ОЖСС	Повышение Снижение Повышение	
	24 ч	Ферритин Железо ОЖСС	Повышение Снижение Повышение	
Женщины, ведущие сидячий образ жизни (на фоне приема рациона с железом) (47)	12-недельная умеренная аэробная нагрузка	Через 4 недели: Гемоглобин После 4 недель: Ферритин Железо Гемоглобин ОЖСС	Снижение  Повышение Повышение Повышение Снижение	Lyle et al., 1992
Девушки, занимаю- щиеся бегом по пересечен- ной местно- сти (8)	Тренировоч- ный период	Гемоглобин Объем эритроцитов Железо  Насыщение трансферрина ОЖСС	Снижение Снижение  Снижение ( $p > 0.05$ ) Снижение ( $p > 0.05$ ) Повышение	Frederickson et al., 1983
Бегуны ♀ (12)	Триатлон	Гемоглобин Ферритин Трансферрин Рецептор к трансфер- рину	Повышение Повышение Повышение  Повышение ( $p > 0.05$ )	Rocker et al., 2002
Бегуны ♂+♀ (39)	Гавайский триатлон	Железо	Снижение	Ginsbur et al., 1996

Контингент	Нагрузка	Параметр	Изменение	Ссылка
Бегуны ♂+♀ (9)	Ультрамарафон (1600 км)	Гемоглобин Железо Насыщение трансферрина ОЖСС Объем эритроцитов Эритроциты Ферритин Гаптоглобин	Снижение Снижение Снижение Снижение Снижение Повышение Повышение Повышение	Fallon et al., 1999
Спортсмены ♂+♀ (9)	7-недельная тренировка (изометрические + изотонические упражнения)	Железо Ферритин ОЖСС Гемоглобин Эритроциты	Снижение Снижение Повышение Снижение Снижение	Magazanik et al., 1988
Нетренированные студенты ♂+♀ (40)	Силовые упражнения (3 дня/нед. × 12 недель)	Гемоглобин Ферритин	Снижение Снижение	DeRuisseau et al., 2004
Самбисты	Подготовительный и соревновательный периоды	Железо	Снижение	Похачевский с соавт., 2011
Студенты ♂ (12)	Нагрузка на велоэргометре	Гемоглобин Гематокрит Эритроциты Железо	Повышение Повышение Повышение Снижение	Martinez, Escanero, 1992
Нетренированные мужчины (12)	6-недельная силовая тренировочная программа (2 ч/сут – 4 раза в неделю)	Гемоглобин Гемоглобин в эритроците Ферритин Железо Насыщение трансферрина	Снижение Снижение Снижение Отсутствуют Отсутствуют	Schobersberger et al., 1990
Нетренированные лица и спортсмены ♂+♀ (39)	Бег до истощения	Рецептор к трансферрину Трансферрин Ферритин	Повышение Повышение Повышение	Schumacher et al., 2002

Контингент	Нагрузка	Параметр	Изменение	Ссылка
	45-минутный бег  Аэробная нагрузка	Рецептор к трансферрину Трансферрин Ферритин Рецептор к трансферрину Трансферрин Ферритин	Отсутствуют Повышение Повышение Отсутствуют Отсутствуют Повышение	
Женщины с нормальной обеспеченностью железом (31)	Бег / Езда на велосипеде (12 нед.)	Ферритин Железо ОЖСС Насыщение трансферрина Гаптоглобин	Отсутствуют Отсутствуют Отсутствуют Отсутствуют Отсутствуют	Bourque et al., 1997
Тренированные мужчины (14)	45-минутный тест SWEET	Железо Трансферрин Гемоглобин	Повышение Повышение Повышение	Gimenez et al., 1988
Женщины-солдаты (94)	9-недельная боевая подготовка	Ферритин Трансферрин Гемоглобин	Снижение Снижение Отсутствуют	McClung et al., 2009
Пловцы университетской команды ♂+♀ (29)	Тренировочный период Девушки	Ферритин Насыщение трансферрина ОЖСС	Снижение Повышение	Lukaski et al., 1990
	Юноши	Ферритин Насыщение трансферрина ОЖСС	Снижение Повышение Отсутствуют Снижение	
Велосипедисты ♂ (11)	6-недельная тренировка (6 этапов) с последующим 2-недельным периодом восстановления	Гемоглобин Гематокрит Эритроциты Железо ОЖСС Ферритин	Снижение Снижение Снижение Отсутствуют Повышение Повышение	Wilkinson et al., 2002

Контингент	Нагрузка	Параметр	Изменение	Ссылка
Подростки, занимающиеся академической греблей (33)	Тренировочный период	Железо Гемоглобин Эритроциты Гемоглобин в эритроците Ферритин	Снижение Отсутствуют Отсутствуют Отсутствуют Снижение	Рахманов с соавт., 2015
Спортсмены, занимающиеся академической греблей (20)	Тренировочный период	Железо	Отсутствуют	Рахманов с соавт., 2013
Прыгуны на лыжах с трамплина (30)	Тренировочный период	Железо	Снижение	Рахманов с соавт., 2013
Лыжницы (14)	Гонка	Железо Гемоглобин	Снижение Повышение	Стуклов, Козинец, 2014
Женщины (24)	Фитнес (35 мин/сут, 4 дня/нед.)	Гемоглобин Гематокрит Ферритин	Снижение Снижение Снижение	Blum et al., 1986
Гребцы (34)	Соревновательный период	Гемоглобин Железо	Отсутствуют Снижение	Рахманов с соавт., 2015
Гимнасты дети и подростки ♂ (35)	Тренировка (2–2,5 ч/сут – 10 недель)	Ферритин Гемоглобин Эритроциты Гематокрит ОЖСС Железо Насыщение трансферрина	Снижение Снижение Снижение Снижение Повышение Отсутствуют Отсутствуют	Pouramir et al., 2004
Здоровые и пациенты с гомозиготной бета-талассемией (32/30)	Бег на тредмилле	Ферритин Железо ОЖСС	Снижение Снижение Повышение	Zarezadeh et al., 2001
Велосипедисты высокого класса (10)	Ступенеобразная работа на велоэргометре до отказа	Железо	Повышение	Цепкова, 2006

Контингент	Нагрузка	Параметр	Изменение	Ссылка
Бегуны на длинные дистанции (8)	После 2-летнего периода тренировки	Гемоглобин Железо	Отсутствуют Отсутствуют	Ehn et al., 1979

### **Экспериментальные исследования влияния физической нагрузки на обмен железа**

Экспериментальные исследования также продемонстрировали выраженное влияние физической нагрузки на распределение железа в организме. В частности, у лабораторных крыс в таких тканях, как печень, миокард, скелетная мышца и сыворотка крови, отмечалось увеличение содержания железа после тренировочного процесса в соответствии с протоколом (плавание в течение 60% от возможного времени – 5 дней/нед – 3 недели). В то же время уровень металла в костной ткани, паренхиме почек, а также эритроцитах характеризовался достоверным снижением. Выраженность данных изменений отличалась у тренированных и нетренированных животных. Так, например, гематологические показатели, такие как количество эритроцитов, концентрация гемоглобина и гематокрит, характеризовались более выраженным увеличением у нетренированных животных в ответ на физическую нагрузку (Navas, Cordova, 2000). Напротив, установлено, что интенсивная физическая нагрузка путем принудительного плавания сопровождалась снижением уровня железа в плазме, печени, селезенке, почке и миокарде, а насыщения трансферрина сыворотки после 3, 6, 12 месяцев воздействия. При этом было выявлено отсутствие выраженности данных изменений в зависимости от длительности воздействия. Также отмечалось достоверное увеличение экспрессии трансферринового рецептора на эритроблестах костного мозга относительно контроля (Qian et al., 2002).

У крыс, также подверженных принудительной физической нагрузке в виде плавания (6 недель), отмечалось снижение сывороточного железа, общей железосвязывающей активности, а также количества железо-позитивных клеток красного костного мозга. Более того, сочетанное воздействие физической нагрузки и низкого содержания железа в рационе (9 ppm) приводило к выраженным нарушениям обеспеченности организма животных железом (Gagne et al., 1994). Использование аналогичного протокола в другом исследовании показало, что

животные, содержащиеся на рационе с низким и высоким содержанием железа и подверженные физической нагрузке плаванием, не характеризуются достоверными различиями в ОЖСС. В то же время концентрация сывороточного железа была ниже у животных, получающих с пищей 40 ppm железа на фоне физической нагрузки, по сравнению с соответствующим контролем. Напротив, у крыс, содержащихся на диете с низким содержанием железа, подобных изменений выявлено не было. Одновременно данные животные (9 ppm) на фоне физической нагрузки характеризовались достоверным снижением уровня железа в печени и селезенке. При этом максимальное депонирование железа в *m. gastrocnemius* отмечалось у животных, находящихся на диете с наибольшим содержанием железа без физической нагрузки (Prasad, Pratt, 1990). Также исследовано влияние острой физической нагрузки на распределение железа в тканях животных. В частности, плавание в течение 30 минут приводило к достоверному увеличению уровня железа в печени животных, в то время как в селезенке отмечалось выраженное снижение по сравнению с соответствующими контрольными значениями (Kaptanoglu et al., 2003).

В работе Matsuo с соавторами приводилась оценка влияния различных видов физической нагрузки (плавание, лазанье – 8 недель) на фоне различной обеспеченности железом (4–40 мг/кг рациона). Установлено ожидаемое снижение уровня гемоглобина и уровня сывороточного железа у животных, содержащихся на рационе с низким содержанием железа (4 мг/кг) по сравнению с другими кормами (18, 29, 40 мг/кг). При этом уровень гемоглобина и активность  $\delta$ -аминолевулинат дегидратазы костного мозга была достоверно выше у крыс, подверженных лазанью, по сравнению с соответствующими показателями групп плавания и контроля, употребляющих железodefицитную диету (Matsuo et al., 2002).

Физическая нагрузка (лазанье) на фоне умеренного железodefицита приводила к повышению активности аминолевулинат дегидратазы, гематокрита и уровня гемоглобина относительно контрольной группы, хотя и на уровне тенденций. Одновременно содержание железа в скелетной мышце (*m. flexor hallucis longus*) характеризовалось достоверным увеличением, когда уровень металла в печени, селезенке, почке, а также миокарде не был подвержен значительным вариациям (Fujii et al., 2011). Дальнейшие исследования данной группы авторов показали, что у крыс с железodefицитом интенсивное лазанье в течение 6 недель сопровождается достоверным снижением уровня железа

в тканях, гемоглобина и гематокрита по сравнению с базальным уровнем, при этом существенно не отличаясь от контроля (железодефицит на фоне низкой активности). Более того, экспрессия гепсидина, Dcytb, DMT-1 и ферропортина также не характеризовались достоверными различиями между группами, хотя интенсивность абсорбции железа в группе животных, подверженных физической нагрузке, была существенно меньше таковой в контрольной.

Данные наблюдения позволили авторам предположить, что отсутствие различий в тканевом содержании железа у животных с высокой активностью на фоне снижения всасывания может быть обусловлена интенсификацией реутилизации железа для поддержания баланса последнего (Fujii et al., 2014). Использование данной модели в дальнейшем с увеличением периода воздействия (8 недель) позволило выявить достоверное повышение уровня железа в организме, плазматического железа и насыщения трансферрина у железодефицитных крыс, подверженных лазанью, на фоне снижения гастроинтестинальной абсорбции металла. При этом было выявлено увеличение экспрессии мРНК гепсидина, что также подтверждает ранее высказанное предположение (Fujii et al., 2014). Стоит отметить, что результаты исследования другой группы авторов показали, что физическая нагрузка различной интенсивности характеризуется различным влиянием на гомеостаз железа и механизмы его транспорта. В частности, обеспеченность организма железом была выше у крыс, подверженных умеренной физической нагрузке, по сравнению с контролем и животными с высокой нагрузкой. Более того, умеренная физическая активность сопровождалась увеличением экспрессии DMT1, IRE, и ферропортина в энтероцитах, на фоне снижения экспрессии мРНК гепсидина в печени по сравнению с контрольной группой (Liu et al., 2006).

В целом вышеперечисленные исследования согласуются с результатами более ранней работы, проведенной с использованием радиоактивных изотопов, которая охарактеризовала влияние физической нагрузки на распределение железа в организме животных с нормальной обеспеченностью железа. В частности, 7-кратный бег до изнеможения в течение 21 недели не приводил к достоверным различиям в концентрации гемоглобина по сравнению с контролем. При этом тренированные животные характеризовались большей абсорбцией железа, а наибольшие его количества депонировались в сердце животных, подверженных физической нагрузке, в то время как уровень

металла в печени и селезенке был достоверно ниже контрольных значений (Strause et al., 1983).

### **Баланс железа у спортсменов: поступление железа с пищей и его экскреция**

Формирование отрицательного баланса железа у профессиональных спортсменов и лиц, подверженных интенсивной физической нагрузке, зависит от его поступления и выведения из организма. Если поступление железа с пищей является более модулируемым фактором (за счет пищи, приема добавок), то экскреция данного металла зависит от внутренних метаболических факторов и в меньшей степени может быть подвержена коррекции. Так, в качестве ключевых путей потери железа у человека выделяют желудочно-кишечные (включая кровотечения), экскрецию с мочой, с дериватами кожи (в том числе слущивание и потоотделение), а также менструальные потери у женщин (Naumes, Lamanca, 1989).

В связи с существующими противоречиями относительно возможности избыточных потерь железа с потом, считаем необходимым особое внимание уделить рассмотрению данного вопроса. В частности, было проведено исследование, направленное на оценку влияния выделения железа с потом на половые различия в обеспеченности спортсменов железом. В частности, установлено, что интенсивность потоотделения у мужчин достоверно превышала таковую у женщин, хотя при оценке данного показателя на 1 км бега различия не являлись достоверными. При этом концентрация железа в поте женщин более чем в 2 раза превышала таковую у мужчин, таким образом приводя к отсутствию достоверных различий в потере железа с потом у мужчин и женщин (Lamanca et al., 1988).

Более позднее обследование велосипедистов также подтвердило отсутствие гендерных достоверных различий в содержании или общей потере железа с потом. Стоит при этом отметить, что выделение железа с потом в течение второго часа выполнения упражнения было меньшим, чем в течение первого. Интересно, что концентрация железа в поте достоверно не коррелировала с количеством потребляемого железа с пищей. Более того, количество железа, выделенного с потом в течение 2 часов реализации нагрузки, составляло 3% и 1% от рекомендованной суточной дозы потребления железа для мужчин и женщин соответственно (DiDuisseau et al., 2002). Любопытно, что концентрация железа в поте спортсменов, находящихся в жарких условиях

(35°C) или же тренирующихся в комфортном режиме (25°C), была достоверно выше таковой у спортсменов, тренирующихся в жарких условиях. При этом достоверных гендерных различий также не отмечалось. Вместе с тем общее количество выведенного железа с потом было достоверно большим у тренирующихся спортсменов, причем значения у мужчин превышали таковые у женщин (Waller, Naumes, 1996).

Также стоит уделить внимание вопросам потери железа в ходе желудочно-кишечных кровотечений. Известно, что умеренная физическая нагрузка может иметь положительное влияние на функционирование ЖКТ, снижая риск развития рака ободочной кишки, развития дивертикулеза и холелитиаза (Simrén et al., 2002). В то же время интенсивная физическая нагрузка и дегидратация у 70% спортсменов сопровождается развитием негативных эффектов, таких как изжога, тошнота, рвота, диарея или желудочно-кишечное кровотечение (De Oliveira et al., 2009). Если первые, хотя и приносят значительное количество неудобств, являются острыми, быстро проходящими состояниями, то кровотечение может приводить к развитию железодефицита и анемии (Peters et al., 2001).

Возникновение подобных негативных эффектов наиболее вероятно связано с развитием гипоксии кишечника (Moses, 1993) ввиду перераспределения крови от внутренних органов к интенсивно работающим мышцам посредством активации симпатической нервной системы (Ter Steege, Kolkman, 2012). Так, было показано, что при длительной/интенсивной физической нагрузке кровотоков по внутренним органам может снижаться практически на 80% (Ter Steege, Kolkman, 2012). Особое внимание потерям железа вследствие желудочно-кишечных кровотечений было уделено при обследовании бегунов (Simons, Kennedy, 2004). В частности, ранее проведенные исследования демонстрируют наличие желудочно-кишечного кровотечения (по положительной пробе стула на кровь) у лиц, бегущих марафон и ультрамарафон, в 23% (McCabe et al., 1986) и 85,3% (Baska et al., 1990) соответственно, несмотря на тот факт, что количество теряемого ввиду желудочно-кишечных кровотечений железа может варьировать, высокая частота расстройства свидетельствует о важности данной проблемы при оценке и поддержании баланса железа.

Важнейшим аспектом поддержания баланса железа в организме при интенсивной физической нагрузке является адекватное поступление данного металла с рационом (Насолодин с соавт., 2001). Так,

обследование 11 женщин-бегуний выявило недостаточное поступление железа с пищей ( $10,7 \pm 2,7$  мг/сут), что соответствовало наличию железодефицита (ферритин  $< 12$  мкг/л) примерно у трети обследуемых (Alaunyte et al., 2014). В то же время результаты 7-дневного обследования 84 спортсменов (18 – карате, 20 – гандбол, 20 – баскетбол, 25 – бег на средние и дальние дистанции) показали, что потребление железа превышало контрольные значения у гандболисток, баскетболисток и бегуний. Потребление гемового железа также было наибольшим у гандболисток и баскетболисток. При этом, несмотря на имеющиеся различия в поступлении пищевого железа, распространенность анемии среди спортсменов и лиц контрольной группы была незначительной (Nuviala et al., 1996).

Различия в потреблении железа с пищей у спортсменов различной модальности также были подтверждены более поздними исследованиями. В частности, максимальное потребление железа отмечалось у девушек, занимающихся бегом по пересеченной местности, существенно (более чем в 4 раза) превышая соответствующие показатели у гимнасток, футболисток, а также теннисисток. Несмотря на это, достоверных погрупповых различий в показателях обмена железа (сывороточное железо, насыщение трансферрина, ОЖСС, ферритин) выявлено не было. Стоит также отметить, что 25% всех обследуемых девушек получали недостаточное количество железа с пищей. При этом распространенность недостаточной обеспеченности организма железом (ферритин  $< 15$  мкг/л) и железодефицита (ферритин  $< 12$  мкг/л) у обследуемых девушек составила 24% и 14% соответственно (Groppe et al., 2006).

В обеспеченности организма железом существенную роль играет не только количество поступившего с пищей железа, но и его биодоступность. В частности, установлено, что употребление рациона со средней-высокой биодоступностью железа приводит к достоверному увеличению уровня ферритина по сравнению с группой бегунов на средние дистанции, получающих диету с низкой-средней биодоступностью железа. При этом была выявлена достоверная корреляция между абсорбируемым пищевым железом, а также сывороточным железом, ОЖСС и концентрацией гемоглобина. Авторы также отмечают, что советы лицам, получающим рацион с низкой доступностью железа, нацеленные на повышение биодоступности железа (употребление пищи, богатой витамином С, снижение употребления чая и кофе и т.д.), не приводили к существенным улучшениям в обеспеченности

железом (Anschuetz et al., 2010). Данное наблюдение в целом согласуется с результатами более раннего исследования, которое продемонстрировало меньшую биодоступность железа в вегетарианской диете ( $0,66 \pm 0,08$  мг/сут) по сравнению с рационом, включающим красное мясо ( $0,91 \pm 0,10$  мг/сут), несмотря на отсутствие достоверных различий в общем содержании железа ( $14,7 \pm 2,0$  vs  $14,0 \pm 2,2$  мг/сут соответственно). В частности, девушки, занимающиеся бегом и употребляющие вегетарианский рацион, характеризовались более чем 2-кратным снижением уровня ферритина, а также 12% увеличением ОЖСС (Snyder et al., 1989).

Ранее нами было оценено состояние баланса железа в организме спортсменов в зависимости от интенсивности физической нагрузки и времени года (Зайцева с соавт., 2011). В частности, установлено, что в осенний период на фоне физической нагрузки достоверных различий в содержании железа в рационе самбистов, баскетболистов, ориентировщиков и контрольной группы выявлено не было. При этом количество выведенного из организма железа в указанных группах спортсменов превышало контрольные значения практически в 2 раза; интенсифицировалось выделение как с калом, так и с мочой, в итоге превышая поступление металла с пищей, сопровождаясь формированием отрицательного баланса железа. В то же время в контрольной группе баланс железа являлся положительным. В летний период на фоне физической нагрузки также отмечалось некоторое увеличение поступления железа с пищей у спортсменов, однако достоверное 46%, 23% и 62%-ное увеличение экскреции металла по сравнению с контрольными значениями приводило к формированию отрицательного баланса. В контрольной группе в летний период также отмечался отрицательный баланс железа, хотя и менее выраженный, чем в группах наблюдения (табл. 1.6).

С целью определения выраженности наблюдаемых изменений также был проведен анализ баланса железа у исследуемых групп спортсменов в период восстановления после физической нагрузки (табл. 1.7). Так, в период восстановления осенью количество железа в рационе спортсменов характеризовалось некоторым недостоверным увеличением относительно контрольных значений. В этот период в отличие от наблюдаемой при физической нагрузке экскреция металла у спортсменов достоверно не отличалась от контрольных значений, таким образом сопровождаясь формированием положительного баланса железа как у лиц контрольной группы, так и спортсменов. В летний период во время восстановления после нагрузки отмечалось

достоверное 75% увеличение потребляемого железа у ориентировщиков относительно контроля. Как и осенью, достоверных погрупповых отличий в период восстановления после физической нагрузки в количестве экскретированного железа выявлено не было, хотя и отмечалась тенденция к снижению. Следовательно, в период восстановления летом у спортсменов формировался положительный баланс железа в организме. Результаты данного исследования подчеркивают важность адекватной схемы отдыха, поскольку именно в период восстановления происходит компенсация обмена железа после интенсивной физической нагрузки.

Таблица 1.6

**Суточный баланс железа в организме спортсменов под воздействием характерной для данного вида спорта тренировочной нагрузки**

Группы	Сут. рацион, мг	Выведено из организма, мг		
		всего	с калом	с мочой
<i>Осенний период</i>				
Контроль	13±1,3 *	11±1,8	9,9±0,8	1,1±0,01 *
Самбисты	15±1,3 *	22±1,4 *°	19,8±1,4 °	2,2±0,01 *°
Баскетболисты	13±1,4 *	18±1,3 °	16,2±1,3 °	1,8±0,01 *°
Ориентировщики	16±1,5 *	24±1,9 °	21,6±1,9 °	2,4±0,02 *°
<i>Летний период</i>				
Контроль	9±1,0	13±0,9	11,7±0,9	1,3±0,01
Самбисты	10±0,9	19±1,1 °	17,1±1,1 °	1,9±0,01 °
Баскетболисты	9±0,8	16±0,9	14,4±0,9	1,6±0,09
Ориентировщики	12±1,9	21±1,8 °	18,9±1,8 °	2,1±0,01 °
* Достоверность различий относительно значений показателя летом (p<0,05).				
° Достоверность различий относительно значений контроля (p<0,05).				

Полученные нами данные согласуются с ранними исследованиями В.В. Насолодина, который установил формирование положительного баланса железа в организме спортсменов в восстановительный период, а также зависимость данного процесса от интенсивности однотипной физической нагрузки (Насолодин, 1992).

Еще более ранние исследования с использованием изотопа железа выявили отсутствие достоверных изменений уровня гемоглобина и сывороточного железа у бегунов на длинные дистанции после 2-лет-

него наблюдения. При этом всасывание гемового и негемового железа характеризовалось тенденцией к снижению, не отличаясь, однако, от нормальных показателей. В ходе детального наблюдения в течение 10 месяцев установлено, что скорость выведения изотопа железа увеличена, составляя 2 мг железа в сутки. Однако, вследствие высокого содержания железа в рационе поддерживался баланс металла в организме (Ehn et al., 1979).

Таблица 1.7

**Суточный баланс железа в организме спортсменов в день отдыха после специфической тренировочной мышечной нагрузки**

Группы	Сут. рацион, мг	Выведено из организма, мг		
		всего	с калом	с мочой
<i>Осенний период</i>				
Контроль	13±1,4	12±0,9	11±0,9	1,0±0,01
Самбисты	16±1,4	10±1,6	8,7±1,6	1,3±0,01 *
Баскетболисты	15±1,5	11±1,3 *	9,9±1,3 *	1,1±0,01 *
Ориентировщики	17±1,5	10±1,5	8,8±1,5	1,2±0,02 *
<i>Летний период</i>				
Контроль	8±0,8	10±1,1	8,6±1,1	1,4±0,009 *
Самбисты	12±1,3	7±1,2	6,2±1,2	0,8±0,01
Баскетболисты	10±0,9	6±0,9	5,2±0,9	0,8±0,09
Ориентировщики	14±1,2 °	7±1,0	6,1±1,0	0,9±0,01
* Достоверность различий относительно значений показателя летом (p<0,05).				
° Достоверность различий относительно значений контроля (p<0,05).				

**Взаимосвязь между железodefицитом и снижением работоспособности**

Как уже было отмечено ранее, железо участвует в множестве физиологических процессов, вовлеченных в реализацию физической работы. Развитие железodefицита ввиду недостаточного поступления или повышенного выведения приводит к снижению интенсивности транспорта газов кровью, а также угнетению мышечных ферментов, что негативно сказывается на работоспособности как у лиц, не вовлеченных в физическую деятельность на регулярной основе, так и у профессиональных спортсменов (Chatard et al., 1999; Насолодин, 1989). Так, при

обследовании работников промышленности с умеренной и выраженной анемией установлено, что потребление кислорода и реакция дыхательной системы на физическую нагрузку на велоэргометре была аналогична контрольным показателям. В то же время анемичные работники характеризовались повышенным ЧСС в ответ на нагрузку, а также снижением максимальной аэробной работоспособности (мощности) по сравнению с контрольной группой (Davies et al., 1973). Интересные данные получены Celsing с соавторами в исследовании, в котором железодефицитная анемия была смоделирована путем повторных венесекций, а железодефицит моделировался путем ретрансфузии эритроцитной массы лицам с анемией. Установлено, что наименьшие показатели времени до истощения при упражнении на тредмиле, а также  $VO_{2max}$  характерны для лиц с железодефицитной анемией. При этом соответствующие показатели группы с железодефицитом без анемии достоверно не отличались от контрольных, что позволило авторам сделать заключение о влиянии непосредственно анемии, а не железодефицита на работоспособность (Celsing et al., 1986).

Ohira с соавторами показали, что лица с низким Hb и высоким сывороточным железом характеризуются большей работоспособностью по сравнению с обследуемыми с низким Hb и низким сывороточным железом. При этом коэффициент корреляции между сывороточным железом и пост-нагрузочной концентрацией лактата составил  $-0,41$  ( $p < 0,05$ ). Также стоит отметить, что недельное введение железа (Имферон) внутривенно не сопровождалось достоверным изменением концентрации гемоглобина, однако сопровождалось снижением ЧСС в ответ на фиксированную физическую нагрузку (Ohira et al., 1981).

Обследование 165 женщин-гребцов установило наличие анемии у 10%, а также железодефицита (ферритин  $< 20$  мкг/г) без анемии у 30% спортсменок. Причем последние характеризовались существенным увеличением времени преодоления 2-км дистанции – на 21 с (DellaValle, Haas, 2011). Аналогичная зависимость была установлена у лиц с хронической сердечной недостаточностью. Так, в частности, железодефицит являлся независимым предиктором сниженной работоспособности, оцениваемой по пиковой  $VO_2$  и дыхательному ответу на физическую нагрузку. При этом была выявлена достоверная зависимость между уровнем ферритина, а также пиковой  $VO_2$  и VE- $VCO_2$  slope (Jankowska et al., 2011)

## **Влияние коррекции дисбаланса железа на работоспособность**

Многочисленные исследования указывают на эффективность коррекции баланса железа путем восполнения железодефицита (Alaunyte et al., 2015). Но только некоторая часть из них доказывает влияние увеличения обеспеченности организма железом на показатели работоспособности спортсменов (табл. 1.8). В частности, продемонстрировано, что 8-недельное употребление препарата железа женщинами с уровнем ферритина ниже 20 мкг/л приводило к существенному улучшению показателей обеспеченности организма железом (увеличение уровня ферритина и гемоглобина, снижение ОЖСС) по сравнению с плацебо-контрольной группой. Наряду с этим после теста на эргометре (80%  $VO_{2max}$ ), отмечалось достоверное увеличение  $VO_{2max}$ , снижение пост-нагрузочного увеличения лактата, а также тенденция к повышению времени до истощения (38%) (Lamanca, Naumes, 1993). Инфузия железа в форме железа (II) декстрана в течение 16 дней лицам с железодефицитом приводила к достоверному увеличению концентрации гемоглобина и времени максимальной трудоспособности начиная с 4 дня воздействия вплоть до окончания курса инфузии, в то время как в плацебо-контрольной группе подобных изменений выявлено не было. Стоит отметить, что пост-нагрузочный уровень лактата в группе лиц, получающих железо, был аналогичен таковому в контрольной группе, хотя данные субъекты были подвержены нагрузкам большей интенсивности (Ohira et al., 1979).

Аналогично, введение 100 мг сульфата железа (II) в течение 6 недель женщинам с железодефицитом, но без анемии, сопровождалось достоверным увеличением уровня ферритина и снижением концентрации рецепторов трансферрина по сравнению с плацебо. В то же время женщины, получающие как железо, так и плацебо, в ходе тренировки снижали показатели затраченного времени на выполнение 15-км цикла и повышали работоспособность при выполнении нагрузки на велоэргометре. При этом статистически более выраженное снижение затрачиваемого времени отмечалось в группе женщин, подверженных коррекции препаратом железа (Hinton et al., 2000). 6-недельный прием сульфата железа (II) сопровождался увеличением концентрации ферритина и железа, а также процента насыщения трансферрина, при этом не оказывая существенного влияния на концентрацию гемоглобина в крови. Прием как железосодержащих препаратов, так и плацебо, приводил к увеличению  $VO_{2max}$ , однако изменение последнего было

более выражено в группе, получающей железо. Результаты данного исследования также продемонстрировали, что снижение аэробной адаптации у женщин с железodefицитом является следствием недостатка металла в организме (Brownlie et al., 2002).

Коррекция гомеостаза железа в течение 6 недель у женщин с железodefицитом без признаков анемии сопровождалась достоверным увеличением концентрации сывороточного железа и ферритина как по сравнению с исходным уровнем, так и плацебо-контрольной группой. Более того, употребление препарата железа приводило к достоверному увеличению максимального количества статических сокращений *m. quadriceps femoris* на 15% и 27% на 6-й минуте и в конце исследования, что свидетельствовало о снижении степени мышечной усталости (Brutsaert et al., 2003).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 41 женщины установлено, что употребление 100 мг сульфата железа (II) в течение 6 недель приводило к достоверному снижению времени, необходимого для завершения 15-км цикла на эргометре, улучшению показателей работоспособности, процента максимального потребления кислорода лишь у женщин с концентрацией рецептора трансферрина более 8 мг/л. Вместе с тем вышеуказанные изменения не отмечались у женщин с нормальной концентрацией рецептора трансферрина (Brownlie et al., 2004).

Употребление сульфата железа (II) с содержанием элементарного железа 30 мг в течение 6 недель спортсменами с железodefицитом приводило к достоверному увеличению сывороточной концентрации ферритина, но не гемоглобина или гематокрита. При этом дополнительное введение железа предотвращало снижение дыхательного порога, отмеченное в плацебо-контрольной группе. Более того, обследуемые, принимающие препараты железа, характеризовались достоверным увеличением общей энергетической эффективности физической работы в ходе субмаксимального теста на велоэргометре. Стоит также отметить, что изменение концентрации ферритина было тесно связано с физиологическими параметрами работоспособности (Hinton, Sinclair, 2007). Дополнительное введение 50 мг железа в сутки в форме сульфата железа (II) женщинам, ведущим малоподвижный образ жизни, на фоне тренировки в течение 12 недель приводило к достоверному увеличению  $VO_{2max}$  (+13,5%), в то время как увеличение в плацебо-контрольной группе таковым не являлось (+5,4%). В то же время среди индикаторов обмена железа лишь концентрация ферри-

тина подвергалась существенным изменениям под влиянием нагрузки и введения железа. Так, в плацебо-контрольной группе отмечалось 35% снижение значений данного показателя после 12-недельного курса тренировок, в то же время на фоне приема железа концентрация ферритина в сыворотке тренирующихся женщин увеличилась на 45% (Jensen et al., 1991).

Нами был изучен эффект различных препаратов железа на обмен металла в организме и показатели работоспособности спортсменов. Так, в частности, употребление подростками, занимающимися бегом на средние дистанции, сульфата железа в комплексе с аскорбиновой кислотой, сульфата железа, а также хлорида железа приводило к достоверному увеличению содержания железа в плазме на 33%, 30%, и 16% соответственно. Вместе с тем достоверное увеличение содержания железа в форменных элементах крови на 10% и 8% отмечалось лишь в группе обследуемых, получающих сульфат железа (II) с аскорбатом и изолированно сульфат железа. На фоне приема препаратов железа также повышалась концентрация гемоглобина и количество эритроцитов. Интересно, что употребление  $\text{FeSO}_4$  в сочетании с аскорбиновой кислотой и без таковой приводило к достоверному повышению величины Гарвардского степ-теста на 9% и 8%, а также уменьшению времени, затрачиваемого на бег 2000 м, на 5% и 4%. У юношей, получающих хлорид железа, отмечалось лишь сокращение времени бега на 4%, в то время как величина ИГСТ достоверно не изменялась (Зайцева, 2010). Дальнейшие исследования влияния данных препаратов железа на работоспособность самбистов также продемонстрировали увеличение содержания железа в плазме и форменных элементах крови, а также повышение величины ИГСТ на 9%, 8%, и 5,4% наряду с одновременным увеличением  $\text{PWC}_{170}$  на 5%, 4% и 4% соответственно (Зайцева, 2011).

Клинические наблюдения также подтверждаются экспериментальными данными. Так, введение крысам, содержащимся в раннем постнатальном периоде (с 21 дня жизни) на железodefицитной диете, декстрана железа в возрасте 45 дней приводило к достоверному более чем в трикратном увеличению выносливости, оцениваемому по длительности бега, по сравнению с плацебо-контролем, при этом без отсутствия значимых изменений концентрации гемоглобина в крови (Willis et al., 1990).

Значительное количество исследований не выявило существенного влияния дополнительного введения железа на работоспособность, хотя баланс железа был подвержен достоверным изменениям. В частности,

дополнительное употребление железа женщинами с железодефицитом без анемии (ферритин  $< 20$  мкг/л) приводило к достоверному увеличению концентрации ферритина и снижению ОЖСС по сравнению с плацебо контролем, однако достоверных различий в показателях выносливости (время до истощения) и концентрации лактата после бега на длинные дистанции среди двух групп обследуемых выявлено не было (Klingshirn et al. 1992). Внутримышечное введение железа женщинам с железодефицитом приводило к достоверному повышению показателей ферритинемии по сравнению с плацебо-контрольной группой на 20 и 28 день воздействия. Однако показатели максимальной и субмаксимальной  $VO_2$ , ЧСС, концентрации лактата и времени до истощения достоверно не отличались среди групп, получающих препараты железа или плацебо (Peeling et al., 2007). Аналогично, применение препаратов железа в течение 8 недель спортсменами с сывороточной концентрацией ферритина менее 25 мкг/л приводит к достоверному практически двукратному увеличению значений ферритинемии ( $p = 0,001$ ), а также повышению концентрации гемоглобина в крови, не оказывая существенного влияния на концентрацию лактата и величину  $VO_{2max}$  в ходе теста на эргометре (Fogelholm et al., 1992). При этом суточное введение 650 мг сульфата железа (II) бегунам без признаков железодефицита, но характеризующимся недостаточным потреблением железа с пищей, в течение 2 недель не приводило к достоверному повышению показателей обеспеченности организма железом, равно как и показателей работоспособности (Powell, Tucker, 1991).

Дополнительное суточное поступление 160 мг железа в ходе интенсивного 7-недельного курса тренировок приводило к достоверному увеличению концентрации гемоглобина и ферритина в сыворотке крови по сравнению с плацебо. К концу тренировок 66% женщин из плацебо-контрольной группы характеризовались низкими показателями ферритина, в то время как введение железа предотвращало подобное изменение. В то же время увеличение  $VO_{2max}$  в группе, получающей железо, незначительно превышало таковое в плацебо контрольной группы после 42 дней (15,3% vs. 14,3%) (Magazanik et al., 1991). Обследование подростков, занимающихся плаванием и получающих дополнительно препарат железа (47 мг/сут), диету, обогащенную железом (дополнительно 26 мг/сут), и одновременно типичный рацион, также продемонстрировало отсутствие достоверного влияния введения железа на маркеры обеспеченности организма железом, а также показатели работоспособности (Tsalis et al., 2004).

Таблица 1.8

**Влияние поступления железа в организм на показатели обмена  
металла и работоспособность**

Группа	Железодефицит	Коррекция	Обмен железа	Работоспособность* (от плацебо)	Ссылка
20 женщин, ведущих активный образ жизни	ферритин <20 мкг/л	100 мг/сут – 8 недель	↑ ферритин ↑ гемоглобин, ↓ ОЖСС	При тесте на эргометре (80% $\dot{V}O_{2max}$ ): ↑ $\dot{V}O_{2max}$ ; ↓ пост-нагрузочной лактатаемии; ↑ время до истощения	Lamaņa, Naumes, 1993
Лица с железодефицитом и анемией (♂+♀)	Hb = $66 \pm 6$ г/л	в/в инфузия Fe (II) декстрана (30–50 мл) – 16 дней	↑ гемоглобин	Тест на тредмиле: ↑ времени максимальной трудоcпособности ↔ пост-нагрузочная лактатаемия (при нагрузках большой интенсивности)	Ohira et al., 1979
20 женщин с железодефицитом без анемии	ферритин <16 мкг/л	100 мг FeSO <sub>4</sub> /сут – 6 недель	↑ ферритин ↓ репепторы трансферрина	15-км тест на велоэргометре: ↓ затрачиваемое время	Hinton et al., 2000

Группа	Железодефицит	Коррекция	Обмен железа	Работоспособность* (от плацебо)	Ссылка
Женщины с железодефицитом со средней активностью	ферритин <16 мкг/л	2×50 мг FeSO <sub>4</sub> /сут – 6 недель	↑ ферритин ↑ железо ↑ насыщение трансферрина	Тест на велоэргометре: ↑ VO <sub>2max</sub>	Brownlie et al., 2002
20 женщин с железодефицитом без анемии	ферритин <20 мкг/л	2×10 мг элементарного Fe(II)/сут – 6 недель	↑ железо ↑ насыщение трансферрина	↑ максимальное количество статических сокращений <i>m. quadriceps femoris</i>	Brutsaert et al., 2003
41 нетренированная женщина с железодефицитом без анемии	Рецептор трансферрина >8,0 мг/л	100 мг FeSO <sub>4</sub> /сут – 6 недель		15-км тест на велоэргометре: ↓ затрачиваемое время ↑ работоспособность ↑ максимальное потребление кислорода (достоверно только у женщин с железодефицитом)	Brownlie et al., 2004
20 спортсменов с железодефицитом без анемии	ферритин <16 мкг/л	30 мг элементарного Fe(II)/сут – 6 недель	↑ ферритин	↓ снижение дыхательного порога ↑ общая энергетическая эффективность работы на велоэргометре	Hinton, Sinclair, 2007

Продолжение таблицы 1.8

Группа	Железодефицит	Коррекция	Обмен железа	Работоспособность* (от плацебо)	Ссылка
13 женщин с низкой активностью		50 мг Fe(II)/сут – 12 недель	↑ ферритин	↑ VO <sub>2max</sub>	Jensen et al., 1991
40 подростков, занимающихся бегом на средние дистанции		100 мг FeSO <sub>4</sub> /сут – 2 недели (в т.ч. в комплексе с аскорбатом)	↑ гемоглобин ↑ эритроциты	↑ Гарвардский степ-теста на 9 и 8%, ↓ времени на бег 2000 м	Зайцева, 2010
40 самбистов		100 мг FeSO <sub>4</sub> /сут – 2 недели (в т.ч. в комплексе с аскорбатом)	↑ железо в плазме и ферментных элементах крови	↑ величина ИГСТ	Зайцева, 2011
18 женщин с железодефицитом без анемии, занимающихся бегом на дальние дистанции	ферритин <20 мкг/л	Fe(II) – 8 недель	↑ ферритин ↓ ОЖСС	Отсутствие отличий от плацебо: время до истощения лактатами	Klingshirn et al. 1992
16 женщин-спортсменов с железодефицитом		Внутримышечное введение железа	↑ ферритин	Отсутствие отличий от плацебо: VO <sub>2max</sub> лактатами время до истощения	Peeling et al., 2007

Группа	Железодефицит	Коррекция	Обмен железа	Работоспособность* (от плацебо)	Ссылка
31 спортсменок	ферритин <25 мкг/л	100 мг FeSO <sub>4</sub> /сут – 8 недель	↑ ферритин ↑ гемоглобин	Отсутствие отличий от плацебо: VO <sub>2max</sub> лактатемия	Fogelholm et al., 1992
Женщины-бегуны без признаков железодефицита с недостаточным потреблением железа с пищей	Отсутствует	650 мг FeSO <sub>4</sub> /сут (II) – 2 недели	Отсутствие отличий от плацебо	Отсутствие отличий от плацебо: Работоспособность	Powell, Tucker, 1991
13 спортсменок	Отсутствует	160 мг Fe(II) / сут – 7 недель	↑ ферритин ↑ гемоглобин	Отсутствие отличий от плацебо: VO <sub>2max</sub>	Magazanik et al., 1991

Стоит отметить, что в работе Reardon и Allen было продемонстрировано негативное влияние избыточного поступления железа в организм на показатели работоспособности. В частности, внутримышечное введение декстрана железа мышам приводило к достоверному увеличению содержания металла в скелетной мышце и сыворотке крови, а также однонаправленным изменениям уровня ферритина и МДА на фоне увеличения активности антиоксидантных ферментов. Также установлено прогрессивное снижение силы и работоспособности животных, подверженных введению железа. Интересным представляется и факт снижения мышечной массы после введения железа (Reardon, Allen, 2009).

### **Влияние физической нагрузки на механизмы регуляции обмена железа**

Ранее рассмотренные работы свидетельствуют о выраженном влиянии физической нагрузки на обмен железа в организме. Естественно, биологические механизмы, опосредующие подобные явления, включают в себя изменение механизмов регуляции гомеостаза данного металла в организме. Учитывая ключевую роль гепсидина в этом процессе, особое внимание уделяется исследованию воздействия физической нагрузки на его продукцию (табл. 1.9).

Так, в частности, детальное исследование Peeling et al. (2009) показало, что уровень сывороточного железа и ИЛ-6 (непосредственно после 60-минутного бега), а также С-реактивного белка (через 24 часа после окончания упражнения) характеризовался достоверным увеличением по сравнению с базовыми показателями и показателями контрольной группы (60-минутное сидение). Аналогично, концентрация гепсидина через 3, 6 и 24 часа после окончания нагрузки превышала базальные показатели и соответствующий уровень непосредственно после бега. При этом превышение показателей сидячей группы отмечалось лишь на 3-м часу отдыха (Peeling et al., 2009).

Дальнейшие исследования данной группы авторов выявили, что уровень ИЛ-6 достоверно увеличивался через 3 часа после выполнения физической нагрузки спортсменами. При этом уровень гепсидина повышался относительно исходного только в группах спортсменов, характеризующихся концентрацией ферритина выше 30 мкг/л. В то же время степень увеличения концентрации гепсидина напрямую зависела от повышения уровня ферритина сыворотки. Таким образом, результаты настоящего исследования продемонстрировали влияние

как физической нагрузки, так и обеспеченности организма железом на секрецию гепсидина (Peeling et al., 2014).

Таблица 1.9

**Влияние физической нагрузки на уровень гепсидина и маркеров воспаления у обследуемых**

Контингент	Нагрузка	Гепсидин	Маркеры воспаления	Железо	Ссылка
Тренированные спортсмены (♂+♀) (8)	60-минутный бег	↑	↑ СРБ ↑ ИЛ-6	↑ Железо	Peeling et al., 2009
Спортсмены (ферритин > 30 мкг/л)	Бег различной длительности	↑	↑ ИЛ-6		Peeling et al., 2014
21 норвежский солдат	54 км лыжной гонки	↑	↑ ИЛ-6	↔ рецептор транс-феррина	McClung et al., 2013
14 Женщины-бегунов	Марафонский бег	↑ (в моче)			Roecker et al., 2005
10 мужчин	бег 10×1 км; 10-км бег с последующим бегом 10×1 км через 12 часов	↑ ↑	↑ ИЛ-6 ↑ ИЛ-6	↑ Железо ↑ Ферритин ↑ Железо ↑ Ферритин	Peeling et al., 2009
10 мужчин с высокой активностью	3-нед. тренировка: Бег Велосипед	↑ (в моче) ↔ (в моче)		↔ ↔	Sim et al., 2014
Гребцы сборной Польши	2000-м тест на тренажере	↑	↑ ИЛ-6 ↔ ФНОα	↑ Эритроциты ↑ Гемоглобин ↑ Гематокрит ↑ Объем эритроцита ↑ ОЖСС	Skarpan-ska-Steb-jborn et al., 2015

Контингент	Нагрузка	Гепсидин	Маркеры воспаления	Железо	Ссылка
				↓ Рецептор трансферрина	
Дзюдоисты	Тройной анаэробный тест Wingate	↑	↑ ИЛ-6	↔	An-tosiewicz et al., 2013
Контроль		↑	↑ ИЛ-6	↓	
20 женщин-бегуний на длинные дистанции	Тренировочный сезон (~80 км в неделю)	↔			Ma et al., 2013
Взрослые мужчины (14)	Субмаксимальная нагрузка на велоэргометре	↔		↓ Железо ↓ Ферритин ↓ Трансферрин	Troadec et al., 2009
<i>Примечание:</i> в данной таблице отражены лишь первоначальные изменения соответствующих параметров. В ряде случаев отмечалось обратное развитие. В связи с этим, за деталями рассматриваемых работ следует обращаться к тексту или же первоисточнику.					

Обследование военнослужащих, проведенное в Норвегии, выявило достоверное увеличение концентрации ИЛ-6 и гепсидина на 59% и 57% после 54 км лыжной гонки, являющейся частью недельного тренировочного цикла. Стоит отметить, что концентрация растворимого рецептора к трансферрину, отражающая обеспеченность организма железом, достоверно не изменялась после гонки и 7-дневного курса тренировки в целом (McLung et al., 2013). Марафонский бег оказывал существенное влияние на концентрацию гепсидина в моче. Так, в частности, максимальная концентрация гепсидина была выявлена через 1 день после окончания бега. При этом выраженные изменения отмечались у 10 из 14 женщин, концентрация гепсидина в моче которых превышала исходные значения в 4–27 раз. В то же время среди обследуемых также были женщины, концентрация гепсидина в моче которых не была подвержена существенному влиянию интенсивной физической нагрузки. В среднем уровень гепсидина через 1 сутки после нагрузки более чем в 2 раза превышал исходные значения,

а также соответствующий показатель через 3 дня (Roecker et al., 2005). Кроме того, было отмечено увеличение концентрации ИЛ-6, сывороточного железа, ферритина, а также гепсидина после различных режимов бега (бег 10×1 км, а также 10-километровый бег с последующим бегом 10×1 км через 12 часов) (Peeling et al., 2009). При сравнительном анализе выявлено достоверное увеличение концентрации гепсидина в моче бегунов после тренировочного периода, в то время как у велосипедистов подобных изменений не наблюдалось. Более того, уже в 1-й день тренировки концентрация гепсидина в моче бегунов превышала таковую у велосипедистов через 3 часа после физической нагрузки практически в 2 раза. Одновременно авторы подчеркивают отсутствие достоверных различий в концентрации маркеров обмена железа во все периоды наблюдения (Sim et al., 2014).

Проведение теста с интенсивной нагрузкой у гребцов национальной сборной Польши сопровождалось достоверным изменением концентрации гепсидина, ИЛ-6, а также показателей обмена железа, таких как количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, средний объем эритроцита, ОЖСС, концентрация растворимого рецептора к трансферрину. Однако во время периода восстановления все показатели возвращались к исходному уровню. В то же время концентрация сывороточного железа достоверно снижалась во время периода восстановления, как по сравнению с исходным уровнем до физической нагрузки, так и после нее (Skarpanska-Stejborn et al., 2015). Установлено, что концентрация ИЛ-6 и гепсидина характеризуется достоверным повышением через 1 час после проведения тройного анаэробного теста Wingate как у тренированных дзюдоистов, так и у лиц контрольной группы. При этом уровень гепсидина у спортсменов нормализовался в течение суток после окончания нагрузки. Напротив, у нетренированных лиц наблюдаемое повышение сохранялось в течение 5 дней. В то же время концентрация гепсидина у тренированных спортсменов превышала контрольные значения как в покое, так и через час после окончания теста практически в 2 раза. Стоит при этом отметить: уровень железа у спортсменов достоверно не изменялся на фоне физической нагрузки, тогда как в контроле отмечалось достоверное снижение данного показателя на 5-й день после теста. У нетренированных мужчин также регистрировалось снижение ОЖСС через 1 час после физической нагрузки, однако в течение 24 часов соответствующий показатель нормализовался. Стоит отметить, что динамика изменения уровня гепсидина достоверно не была взаимо-

связана с уровнем ИЛ-6, а также сывороточной концентрацией железа или ферритина (Antosiewicz et al., 2013).

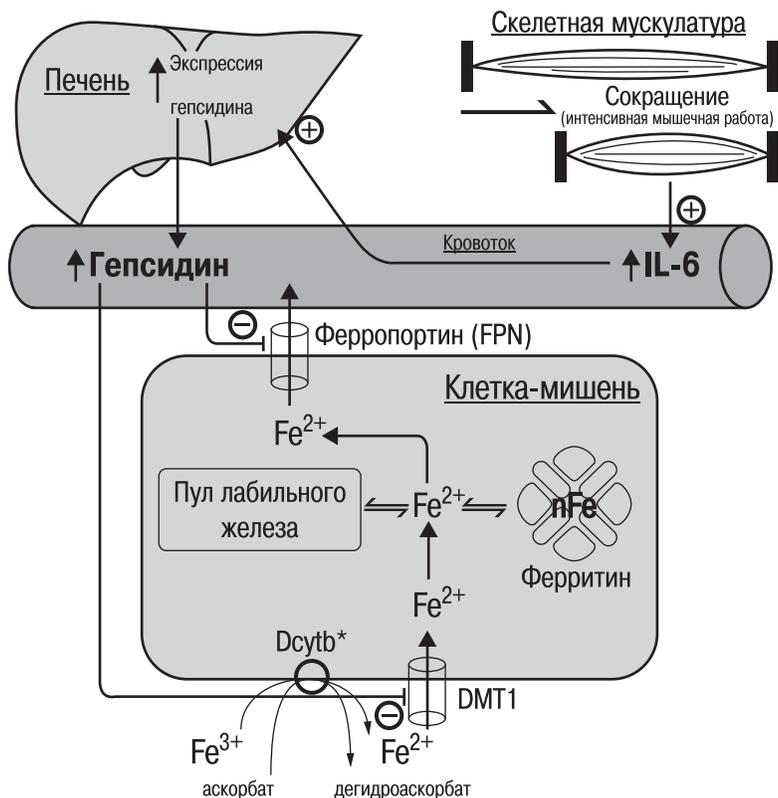
Вместе с тем результаты исследования Ма с соавторами (2013) продемонстрировали отсутствие достоверных различий в концентрации сывороточного гепсидина между бегунами в середине тренировочного сезона и контрольными значениями. Также не было выявлено достоверных различий в экспрессии гепсидина моноцитами. Стоит, однако, отметить, что обследуемые спортсмены употребляли значительное количество железосодержащих препаратов, что может оказывать влияние на полученные результаты (Ma et al., 2013). Обследование взрослых мужчин, подверженных субмаксимальной физической нагрузке, также показало, что несмотря на достоверное снижение сывороточной концентрации железа, ферритина и трансферрина после нагрузки по сравнению с контрольными показателями, уровень гепсидина как в сыворотке, так и в моче достоверно не отличался от контроля (Troades et al., 2009). Более того, уровень гепсидина в сыворотке крови бегунов, восстанавливающихся после физической нагрузки, характеризовался достоверным снижением, равно как и содержание гемоглобина в ретикулоцитах и ОЖС, тогда как концентрация растворимых рецепторов трансферрина и гипохромных эритроцитов увеличивалась (Auersperger et al., 2013).

Важно отметить, что содержание кислорода в воздухе оказывало существенное влияние на регуляторные механизмы обмена железа в период восстановления. Так, в частности, выполнение физической нагрузки в виде бега 8×3 мин тренированными спортсменами сопровождалось достоверным увеличением концентрации ИЛ-6 по сравнению с исходным уровнем. В то же время достоверных различий между спортсменами, восстанавливающимися в нормоксических и гипоксических условиях, выявлено не было. Аналогично, физическая нагрузка приводила к достоверному увеличению концентрации гепсидина в обеих группах, будучи ниже в группе, подверженной гипоксии после нагрузки. Установлено, что достоверных изменений концентрации ферритина или сывороточного железа выявлено не было (Badenhorst et al., 2014). Также отмечено, что концентрация гепсидина в крови достоверно повышалась через 3 часа после гипоксической и нормоксической физической нагрузки. При этом достоверных групповых различий в концентрации гепсидина выявлено не было, хотя реакция организма на нагрузку была различной, проявляясь в меньшей величине пиковой ЧСС. Стоит отметить, что концентрация ферритина,

трансферрина и ИЛ-6, увеличивающаяся после физической нагрузки в обеих группах, характеризовалась нормализацией через 3 часа (Govus et al., 2014).

Таким образом, интенсивная физическая нагрузка оказывает существенное влияние на продукцию гепсидина в организме. Наиболее вероятным механизмом подобного влияния является воспаление-ассоциированная индукция продукции гепсидина (Peeling 2010). Взаимосвязь воспаления и обмена железа при интенсивной физической работе является достаточно известным фактом. Так, в более ранних исследованиях установлено, что уровень кортизола, лактоферрина и количество лейкоцитов в крови характеризовалось достоверным повышением после окончания 160-км триатлона, включающего плавание на каное, велогонку и бег. В то же время сывороточная концентрация железа и насыщение трансферрина достоверно снижалось. Наряду с этим, к 24 часам после завершения нагрузки выявлено более чем 300% повышение концентрации С-реактивного белка (Taylor et al., 1987). Как уже было отмечено ранее, основным индуктором синтеза гепсидина является ИЛ-6, в то время как другие провоспалительные цитокины оказывают опосредованное действие. Более того, результаты экспериментальных исследований продемонстрировали роль именно ИЛ-6 в увеличении уровня гепсидина, индуцированного физической нагрузкой. В частности, введение крысам на фоне истощающей физической нагрузки бегом циклоспорина А, ингибитора кальцинеурина, который существенно снижает уровень ИЛ-6 при физической нагрузке, приводило к достоверному 50% снижению постнагрузочного уровня ИЛ-6. При этом уровень мРНК гепсидина, достигающий максимума через 2 часа после нагрузки в контрольной группе, был существенно ниже на фоне воздействия циклоспорина А. Стоит также отметить циклоспорин А-ассоциированное снижение печеночной экспрессии ИЛ-6-реагирующих генов: супрессора цитокинового сигналинга (suppressor of cytokine signaling; SOCS) и альфа рецептора ИЛ-6 (Banzet et al., 2012). Одновременно нельзя не упомянуть результаты отдельных экспериментальных исследований, которые продемонстрировали противоположное влияние умеренной физической нагрузки на концентрацию гепсидина (снижение), таким образом снижая риск развития железодефицита путем up-регуляции белков – транспортеров DMT1 и ферропортина (Liu et al., 2006).

Предполагаемая схема влияния физической нагрузки на механизмы регуляции обмена железа представлены на рисунке 1.2. Интенсивная



**Рис 1.2** Схематичное представление механизмов влияния интенсивной физической нагрузки на регуляцию обмена железа.

\* Функционирование Dcytb может иметь место в случае, если речь идет об энтероците.

физическая нагрузка сопровождается увеличением продукции ИЛ-6, который, поступая в кровоток, является положительным регулятором продукции гепсидина печенью. Последний, в свою очередь, оказывает тормозное влияние на экспрессию DMT1 и FPN. При воздействии на энтероциты данные сигналы приводят к торможению всасывания негемового железа из пищи, в то время как аналогичное влияние на другие клетки сопровождается секвестрацией железа. Очевидно, складывается картина, сходная с анемией при хронических заболеваниях, когда вялотекущее воспаление запускает аналогичные механизмы.

## Заключение

Имеющиеся на настоящий момент данные указывают на существенную взаимосвязь между физической работой (нагрузкой) и нарушением обмена железа. В то же время, несмотря на многочисленность исследований, характер изменений обмена железа в организме лиц, подверженных физической нагрузке, существует значительное количество противоречий. Наличие подобных противоречий свидетельствует о важности адекватной оценки обеспеченности организма спортсмена железом перед принятием решения о коррекции ферропрепаратами. Учитывая возможность развития негативных последствий неадекватной коррекции обмена железа у лиц, подверженных интенсивным физическим нагрузкам, при выборе тактики необходимо придерживаться классического принципа «не навреди» (Zoller, Vogel, 2004).

Наиболее вероятной причиной ошибок в тактике ведения спортсменов с нарушениями обмена железа является недостаточная диагностика. Так, в частности, отсутствует общепринятая и клинически обоснованная величина концентрации ферритина в сыворотке/плазме крови спортсменов, снижение относительно которой требует коррекции путем приема ферропрепаратов (Rodenberg, Gustafson, 2007). Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении других маркеров обмена железа. В связи с этим для полноценной оценки состояния обмена железа у спортсменов мы предлагаем панель анализов, позволяющую не только оценить сиюминутное состояние обмена железа, но и, по крайней мере, частично установить механизмы нарушений.

## Литература:

1. *Abbaspour, N., Hurrell, R., & Kelishadi, R. (2014).* Review on iron and its importance for human health. *Journal of Research in Medical Sciences*, 19(2).
2. *Ahmadi, A., Enayatizadeh, N., Akbarzadeh, M., Asadi, S., & Tabatabaee, S.H.R. (2010).* Iron status in female athletes participating in team ball-sports. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 13(2), 93.
3. *Alaunyte, I., Stojceska, V., & Plunkett, A. (2015).* Iron and the female athlete: a review of dietary treatment methods for improving iron status and exercise performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 12(1), 1.
4. *Alaunyte, I., Stojceska, V., Plunkett, A., & Derbyshire, E. (2014).* Dietary iron intervention using a staple food product for improvement of iron status in female runners. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 11(1), 1.
5. *Andrews, N. C. (1999).* The iron transporter DMT1. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 31(10), 991–994.

6. *Anschuetz, S., Rodgers, C.D., & Taylor, A.W. (2010).* Meal composition and iron status of experienced male and female distance runners. *Journal of Exercise Science & Fitness*, 8(1), 25–33.
7. *Antosiewicz, J., Kaczor, J.J., Kasprowicz, K., Laskowski, R., Kujach, S., Luszczuk, M., ... & Ziemann, E. (2013).* Repeated «all out» interval exercise causes an increase in serum hepcidin concentration in both trained and untrained men. *Cellular immunology*, 283(1), 12–17.
8. *Auersperger, I., Škof, B., Leskošek, B., Knap, B., Jerin, A., & Lainscak, M. (2013).* Exercise-induced changes in iron status and hepcidin response in female runners. *PloS one*, 8(3), e58090.
9. *Badenhorst, C.E., Dawson, B., Goodman, C., Sim, M., Cox, G. R., Gore, C.J., ... & Peeling, P. (2014).* Influence of post-exercise hypoxic exposure on hepcidin response in athletes. *European journal of applied physiology*, 114(5), 951–959.
10. *Banzet, S., Sanchez, H., Chapot, R., Bigard, X., Vaulont, S., & Koulmann, N. (2012).* Interleukin-6 contributes to hepcidin mRNA increase in response to exercise. *Cytokine*, 58(2), 158–161.
11. *Baska, R.S., Moses, F.M., Graeber, G., & Kearney, G. (1990).* Gastrointestinal bleeding during an ultramarathon. *Digestive diseases and sciences*, 35(2), 276–279.
12. *Beard, J., & Han, O. (2009).* Systemic iron status. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1790(7), 584–588.
13. *Beutler, E.; Bothwell, T.H.; Charlton, R.W.; Motulsky, A.G.* Hereditary Hemochromatosis; The McGraw-Hill Companies: New York, NY, USA, 2006.
14. *Bjorn-Rasmussen E, Hallberg L.* Effect of animal proteins on the absorption of food iron in man. *Nutr Metab* 1979; 23:192–202.
15. *Blum, S.M., Sherman, A.R., & Boileau, R.A. (1986).* The effects of fitness-type exercise on iron status in adult women. *The American journal of clinical nutrition*, 43(3), 456–463.
16. *Bothwell, T.H., Charlton, R.W.* A general approach of the problems of iron deficiency and iron overload in the population at large. *Semin Hematol* 1982; 19:54–67.
17. *Bothwell, T.H., Charlton, R.W., Cook, J.D., and Finch, C.A. (1979).* «Iron Metabolism in Man». Blackwell, London, UK.
18. *Bourque, S.P., Pate, R.R., & Branch, J.D. (1997).* Twelve weeks of endurance exercise training does not affect iron status measures in women. *Journal of the American Dietetic Association*, 97(10), 1116–1121.
19. *Brissot, P., Ropert, M., Le Lan, C., & Loréal, O. (2012).* Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1820(3), 403–410.

20. *Brownlie, T., Utermohlen, V., Hinton, P.S., & Haas, J.D. (2004).* Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *The American journal of clinical nutrition*, 79(3), 437–443.
21. *Brownlie, T., Utermohlen, V., Hinton, P.S., Giordano, C., & Haas, J.D. (2002).* Marginal iron deficiency without anemia impairs aerobic adaptation among previously untrained women. *The American journal of clinical nutrition*, 75(4), 734–742.
22. *Brutsaert, T.D., Hernandez-Cordero, S., Rivera, J., Viola, T., Hughes, G., & Haas, J.D. (2003).* Iron supplementation improves progressive fatigue resistance during dynamic knee extensor exercise in iron-depleted, nonanemic women. *The American journal of clinical nutrition*, 77(2), 441–448.
23. *Celsing, F., Blomstrand, E., Werner, B., Pihlstedt, P., & Ekblom, B. (1986).* Effects of iron deficiency on endurance and muscle enzyme activity in man. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 18(2), 156–161.
24. *Chae S-J, Chung J.* Effects of Hepcidin Hormone on the Gene Expression of Ferroportin and Divalent Metal Transporter 1 in Caco-2 Cells and J774 Cells. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*, 2008; 37(6): 721–728.
25. *Chatard, J.C., Mujika, I., Guy, C., & Lacour, J.R. (1999).* Anaemia and iron deficiency in athletes. *Sports Medicine*, 27(4), 229–240.
26. *Clement, D.B., Lloyd-Smith, D.R., Macintyre, J.G., Matheson, G.O., Brock, R., & Dupont, M. (1987).* Iron status in Winter Olympic sports. *Journal of sports sciences*, 5(3), 261–271.
27. *Collins, J.F., Wessling-Resnick, M., Knutson, M.D.* Hepcidin regulation of iron transport. *J Nutr.* 2008 Nov;138(11):2284–8.
28. *Constantini, N.W., Eliakim, A., Zigel, L., Yaaron, M., & Falk, B. (2000).* Iron status of highly active adolescents: evidence of depleted iron stores in gymnasts. *International Journal of Sport Nutrition*, 10(1), 62–70.
29. *Cook, J.D., Skikne, B.S., Lynch, S.R., Reusser M.E.* Estimates of iron sufficiency in the US population. *Blood* 1986; 68:726–31.
30. *Davies, C.T.M., Chukweumeka, A.C., & Van Haaren, J.P.M. (1973).* Iron-deficiency anaemia: its effect on maximum aerobic power and responses to exercise in African males aged 17–40 years. *Clinical Science*, 44(6), 555–562.
31. *De Oliveira, E.P., & Burini, R.C. (2009).* The impact of physical exercise on the gastrointestinal tract. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 12(5), 533–538.
32. *DellaValle, D.M., & Haas, J.D. (2011).* Impact of iron depletion without anemia on performance in trained endurance athletes at the beginning of a training

season: a study of female collegiate rowers. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 21(6), 501.

33. *DeRuisseau, K.C., Chevront, S.N., Haymes, E.M., & Sharp, R.G. (2002).* Sweat iron and zinc losses during prolonged exercise. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 12, 428–437.

34. *DeRuisseau, K.C., Roberts, L.M., Kushnick, M.R., Evans, A.M., Austin, K., & Haymes, E.M. (2004).* Iron status of young males and females performing weight-training exercise. *Medicine and science in sports and exercise*, 36(2), 241–248.

35. *Di Santolo, M., Stel, G., Banfi, G., Gonano, F., & Cauci, S. (2008).* Anemia and iron status in young fertile non-professional female athletes. *European journal of applied physiology*, 102(6), 703–709.

36. *Donovan, A., Lima, C.A., Pinkus, J.L., Pinkus, G.S., Zon, L.I., Robine, S., & Andrews, N.C. (2005).* The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell metabolism*, 1(3), 191–200.

37. *Dubnov, G., & Constantini, N.W. (2004).* Prevalence of Iron Depletion and Anemia in Top-level Basketball Players. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 14(1), 30–37.

38. *Dufaux, B., Hoederath, A., Streitberger, I., Hollmann, W., & Assmann, G. (1981).* Serum ferritin, transferrin, haptoglobin, and iron in middle-and long-distance runners, elite rowers, and professional racing cyclists. *International journal of sports medicine*, 2(01), 43–46.

39. *Ehn, L., Carlmark, B., & Höglund, S. (1979).* Iron status in athletes involved in intense physical activity. *Medicine and science in sports and exercise*, 12(1), 61–64.

40. *Fallon, K.E. (2004).* Utility of hematological and iron-related screening in elite athletes. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 14(3), 145–152.

41. *Fallon, K.E., Sivyver, G., Sivyver, K., & Dare, A. (1999).* Changes in haematological parameters and iron metabolism associated with a 1600 kilometre ultramarathon. *British journal of sports medicine*, 33(1), 27–31.

42. *Fao, W. (2001).* Human Vitamin and Mineral Requirements. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation, Bangkok, Thailand. Food and Nutrition Division, FAO Rome.

43. FAO/WHO. 1988. Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B12. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation.. Rome: FAO. (FAO Food and Nutrition Series No. 23).

44. *Finazzi, D., & Arosio, P. (2014).* Biology of ferritin in mammals: an update on iron storage, oxidative damage and neurodegeneration. *Archives of toxicology*, 88(10), 1787–1802.

45. Fleming, M.D., Romano, M.A., Su, M.A., Garrick, L.M., Garrick, M.D., Andrews, N.C. Nramp2 is mutated in the anemic Belgrade (b) rat: evidence of a role for Nramp2 in endosomal iron transport. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95:1148–1153.
46. Fogelholm, M., Jaakkola, L., & Lampisjärvi, T. (1992). Effects of iron supplementation in female athletes with low serum ferritin concentration. *International journal of sports medicine*, 13(02), 158–162.
47. Fox, P.L. (2003). The copper-iron chronicles: the story of an intimate relationship. *Biometals*, 16(1), 9–40.
48. Frederickson, L.A., Puhl, J.L., & Runyan, W.S. (1982). Effects of training on indices of iron status of young female cross-country runners. *Medicine and science in sports and exercise*, 15(4), 271–276.
49. Fujii, T., Asai, T., Matsuo, T., & Okamura, K. (2011). Effect of resistance exercise on iron status in moderately iron-deficient rats. *Biological trace element research*, 144(1–3), 983–991.
50. Fujii, T., Matsuo, T., & Okamura, K. (2014). Effects of Resistance Exercise on Iron Absorption and Balance in Iron-Deficient Rats. *Biological trace element research*, 161(1), 101–106.
51. Fujii, T., Nakashima, A., Tanaka, C., Matsuo, T., & Okamura, K. (2014). Resistance exercise improves the iron status without increasing the iron absorption in iron-deficient rats (907.1). *The FASEB Journal*, 28(1 Supplement), 907–1.
52. Gagne, C.M., Walberg-Rankin, J.L., & Ritchey, S.J. (1994). Effects of exercise on iron status in mature female rats. *Nutrition Research*, 14(2), 211–219.
53. Ganz T, Nemeth E. Heparin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Sep; 1823(9):1434–43.
54. Ganz, T. (2005). Heparin—a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 18(2), 171–182.
55. Ganz, T. (2007). Molecular control of iron transport. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(2), 394–400.
56. Ganz, T. (2013). Systemic iron homeostasis. *Physiological reviews*, 93(4), 1721–1741.
57. Garrick, M.D., Singleton, S.T., Vargas, F., Kuo, H.C., Zhao, L., Knöpfel, M., ... & Garrick, L.M. (2006). DMT1: which metals does it transport?. *Biological research*, 39(1), 79–85.
58. Giannetti, A.M., Halbrooks, P.J., Mason, A.B., Vogt, T.M., Enns, C.A., & Björkman, P.J. (2005). The molecular mechanism for receptor-stimulated iron release from the plasma iron transport protein transferrin. *Structure*, 13(11), 1613–1623.

59. Gimenez, M., Uffholtz, H., Paysant, P., Belleville, F., & Nabet, P. (1988). Serum iron and transferrin during an exhaustive session of interval training. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 57(2), 154–158.
60. Ginsburg, G.S., Agil, A., O'Toole, M., Rimm, E., Douglas, P.S., & Rifai, N. (1996). Effects of a single bout of ultraendurance exercise on lipid levels and susceptibility of lipids to peroxidation in triathletes. *Jama*, 276(3), 221–225.
61. Gkouvatzos, K., Papanikolaou, G., & Pantopoulos, K. (2012). Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1820(3), 188–202.
62. Govus, A.D., Abbiss, C.R., Garvican-Lewis, L.A., Swinkels, D.W., Laarakkers, C.M., Gore, C.J., & Peeling, P. (2014). Acute hypoxic exercise does not alter post-exercise iron metabolism in moderately trained endurance athletes. *European journal of applied physiology*, 114(10), 2183–2191.
63. Gray, A.B., Telford, R.D., & Weidemann, M.J. (1993). The effect of intense interval exercise on iron status parameters in trained men. *Medicine and science in sports and exercise*, 25(7), 778–782.
64. Gropper, S.S., Blessing, D., Dunham, K., & Barksdale, J.M. (2006). Iron status of female collegiate athletes involved in different sports. *Biological trace element research*, 109(1), 1–13.
65. Gunshin, H., Mackenzie, B., Berger, U.V., Gunshin, Y., Romero, M.F., Boron, W.F., ... & Hediger, M.A. (1997). Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature*, 388(6641), 482–488.
66. Hallberg L., Brune M., Erlandsson M., Sandberg A.S., Rossanderhulten L. Calcium-effect of different amounts on nonheme-iron and heme-iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 1991;53:112–9.
67. Haymes, E.M., & Lamanca, J.J. (1989). Iron Loss in Runners During Exercise Implications and Recommendations. *Sports Medicine*, 7(5), 277–285.
68. Heath, A.L.M., & Fairweather-Tait, S.J. (2002). Clinical implications of changes in the modern diet: iron intake, absorption and status. *Best practice & research Clinical haematology*, 15(2), 225–241.
69. Hentze, M.W., Muckenthaler, M.U., Galy, B., & Camaschella, C. (2010). Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*, 142(1), 24–38.
70. Hinton, P.S., & Sinclair, L.M. (2007). Iron supplementation maintains ventilatory threshold and improves energetic efficiency in iron-deficient nonanemic athletes. *European journal of clinical nutrition*, 61(1), 30–39.
71. Hinton, P.S., Giordano, C., Brownlie, T., & Haas, J.D. (2000). Iron supplementation improves endurance after training in iron-depleted, nonanemic women. *Journal of Applied Physiology*, 88(3), 1103–1111.

72. Hurrell, R.F., Juillerat, M.A., Reddy, M.B., Lynch, S.R., Dassenko, S.A., Cook, J.D. Soy protein, phytate, and iron-absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 1992;56:573–8.

73. Hurrell, R., & Egli, I. (2010). Iron bioavailability and dietary reference values. *The American journal of clinical nutrition*, 91(5), 1461S–1467S.

74. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc : a Report of the Panel on Micronutrients external link disclaimer. Washington, DC: National Academy Press; 2001.

75. Jankowska, E.A., Rozentryt, P., Witkowska, A., Nowak, J., Hartmann, O., Ponikowska, B., ... & Polonski, L. (2011). Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *Journal of cardiac failure*, 17(11), 899–906.

76. Jensen, C.A., Weaver, C.M., & Sedlock, D.A. (1991). Iron supplementation and iron status in exercising young women. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2(7), 368–373.

77. Kaptanoğlu, B., Turgut, G., Genc, O., Enli, Y., Karabulut, I., Zencir, M., & Turgut, S. (2003). Effects of acute exercise on the levels of iron, magnesium, and uric acid in liver and spleen tissues. *Biological trace element research*, 91(2), 173–177.

78. Karamizrak, S.O., İşlegen, C., Varol, S.R., Taşkıran, Y., Yaman, C., Mutaf, I., & Akgün, N. (1996). Evaluation of iron metabolism indices and their relation with physical work capacity in athletes. *British journal of sports medicine*, 30(1), 15–19.

79. Khan, A.A., & Quigley, J.G. (2011). Control of intracellular heme levels: heme transporters and heme oxygenases. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1813(5), 668–682.

80. Khokhar, S., & Apenten, R.K.O. (2003). Iron binding characteristics of phenolic compounds: some tentative structure-activity relations. *Food Chemistry*, 81(1), 133–140.

81. Klingshirn, L.A., Pate, R.R., Bourque, S.P., Davis, J.M., & Sargent, R.G. (1992). Effect of iron supplementation on endurance capacity in iron-depleted female runners. *Medicine and science in sports and exercise*, 24(7), 819–824.

82. Koehler, K., Braun, H., Achtzehn, S., Hildebrand, U., Predel, H.G., Mester, J., & Schänzer, W. (2012). Iron status in elite young athletes: gender-dependent influences of diet and exercise. *European journal of applied physiology*, 112(2), 513–523.

83. Kosman, D.J. (2010). Redox cycling in iron uptake, efflux, and trafficking. *Journal of Biological Chemistry*, 285(35), 26729–26735.

84. Krupskaja, T., Loseva, L., Pushkareva, M., Tsivunchyk, O., Anufrik, S., Milasius, K., & Pečiukonienė, M. (2016). Changes in the mineral status in the organisms of young athletes within a one-year training cycle. *Sport and Health*, 2, 38–43.
85. LaManca, J.J., & Haymes, E.M. (1993). Effects of iron repletion on  $VO_{2max}$ , endurance, and blood lactate in women. *Medicine and science in sports and exercise*, 25(12), 1386–1392.
86. Lamanca, J.J., Haymes, E.M., Daly, J.A., Moffatt, R.J., & Waller, M.F. (1988). Sweat iron loss of male and female runners during exercise. *International journal of sports medicine*, 9(01), 52–55.
87. Lane, D.J., Bae, D.H., Merlot, A.M., Sahni, S., & Richardson, D.R. (2015). Duodenal cytochrome b (DCYTB) in iron metabolism: an update on function and regulation. *Nutrients*, 7(4), 2274–2296.
88. Latunde-Dada, G.O., Van der Westhuizen, J., Vulpe, C.D., Anderson, G.J., Simpson, R.J., & McKie, A.T. (2002). Molecular and functional roles of duodenal cytochrome B (Dcytb) in iron metabolism. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 29(3), 356–360.
89. Li, L., Holscher, C., Chen, B.B., Zhang, Z.F., Liu, Y.Z. Hepcidin treatment modulates the expression of divalent metal transporter-1, ceruloplasmin, and ferroportin-1 in the rat cerebral cortex and hippocampus. *Biol Trace Elem Res*. 2011 Dec;143(3):1581–93.
90. Lill, R., & Mühlenhoff, U. (2008). Maturation of iron-sulfur proteins in eukaryotes: mechanisms, connected processes, and diseases. *Annu. Rev. Biochem.*, 77, 669–700.
91. Lippi, G., Schena, F., Franchini, M., Salvagno, G.L., & Guidi, G.C. (2005). Serum ferritin as a marker of potential biochemical iron overload in athletes. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 15(5), 356–358.
92. Liu, Y.Q., Duan, X.L., Chang, Y.Z., Wang, H.T., & Qian, Z.M. (2006). Molecular analysis of increased iron status in moderately exercised rats. *Molecular and cellular biochemistry*, 282(1–2), 117–123.
93. Liu, Y.Q., Duan, X.L., Chang, Y.Z., Wang, H.T., & Qian, Z.M. (2006). Molecular analysis of increased iron status in moderately exercised rats. *Molecular and cellular biochemistry*, 282(1-2), 117-123.
94. Lukaski, H.C., Hoverson, B.S., Gallagher, S.K., & Bolonchuk, W.W. (1990). Physical training and copper, iron, and zinc status of swimmers. *The American journal of clinical nutrition*, 51(6), 1093–1099.
95. Lyle, R.M., Weaver, C.M., Sedlock, D.A., Rajaram, S., Martin, B., & Melby, C.L. (1992). Iron status in exercising women: the effect of oral iron therapy vs

increased consumption of muscle foods. *The American journal of clinical nutrition*, 56(6), 1049–1055.

96. *Ma, X., Patterson, K.J., Gieschen, K.M., & Bodary, P.F. (2013).* Are serum hepcidin levels chronically elevated in collegiate female distance runners. *Int J Sport Nutr Exer Metab*.

97. *Magazanik, A., Weinstein, Y., Abarbanel, J., Lewinski, U., Shapiro, Y., Inbar, O., & Epstein, S. (1991).* Effect of an iron supplement on body iron status and aerobic capacity of young training women. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 62(5), 317–323.

98. *Magazanik, A., Weinstein, Y., Dlin, R.A., Derin, M., Schwartzman, S., & Al-lalouf, D. (1988).* Iron deficiency caused by 7 weeks of intensive physical exercise. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 57(2), 198–202.

99. *Malczewska, J., Raczynski, G., Stupnicki, R. (2000).* Iron status in female endurance athletes and in non-athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 10, 260–276.

100. *Martinez, A.C., & Escanero, J.F. (1992).* Iron, transferrin, and haptoglobin levels after a single bout of exercise in men. *Physiology & behavior*, 51(4), 719–722.

101. *Matsuo, T., Kang, H.S., Suzuki, H., & Suzuki, M. (2002).* Voluntary resistance exercise improves blood hemoglobin concentration in severely iron-deficient rats. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 48(2), 161–164.

102. *Mbughuni, M.M., & Lipscomb, J.D. (2013).* Iron Proteins, Mononuclear (non-heme) Iron Oxygenases. In *Encyclopedia of Metalloproteins* (pp. 1006–1015). Springer New York.

103. *McCabe III, M.E., Peura, C.D.A., Kadakia, S.C., Bocek, Z., & Johnson, L.F. (1986).* Gastrointestinal blood loss associated with running a marathon. *Digestive diseases and sciences*, 31(11), 1229–1232.

104. *McClung, J.P., Karl, J.P., Cable, S.J., Williams, K.W., Young, A.J., & Lieberman, H.R. (2009).* Longitudinal decrements in iron status during military training in female soldiers. *British journal of nutrition*, 102(04), 605–609.

105. *McClung, J.P., Marchitelli, L.J., Friedl, K.E., & Young, A.J. (2006).* Prevalence of iron deficiency and iron deficiency anemia among three populations of female military personnel in the US Army. *Journal of the American college of nutrition*, 25(1), 64–69.

106. *McClung, J.P., Martini, S., Murphy, N.E., Montain, S.J., Margolis, L.M., Thrane, I., ... & Pasiakos, S.M. (2013).* Effects of a 7-day military training exercise on inflammatory biomarkers, serum hepcidin, and iron status. *Nutrition journal*, 12(1), 1.

107. *McDowell, L.R.* Minerals in Animal And Human Nutrition. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Science; 2003. p. 660.
108. *McKie, A.T., Marciani, P., Rolfs, A., Brennan, K., Wehr, K., Barrow, D., ... & Hediger, M.A. (2000).* A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Molecular cell*, 5(2), 299–309.
109. *Mettler, S., & Zimmermann, M.B. (2010).* Iron excess in recreational marathon runners. *European journal of clinical nutrition*, 64(5), 490–494.
110. *Milasius, K., Peciukoniene, M., Loseva, L., Tsvunchyk, O., Krupskaya, T., Anufrik, S., ... & Jáuregui, D.A.G. (2016).* Influence of Physical Activity on Concentration of Macro-and Microelements in Physically Active Students' Hair. *Journal of Sports Science*, 4, 189–196.
111. *Milic, R., Martinovic, J., Dopsaj, M., & Dopsaj, V. (2011).* Haematological and iron-related parameters in male and female athletes according to different metabolic energy demands. *European journal of applied physiology*, 111(3), 449–458.
112. *Miret, S., Simpson, R.J., McKie, A.T.* Physiology and molecular biology of dietary iron absorption. *Annu Rev Nutr* 2003;23:283–301.
113. *Mitchell, C.J., Shawki, A., Ganz, T., Nemeth, E., & Mackenzie, B. (2014).* Functional properties of human ferroportin, a cellular iron exporter reactive also with cobalt and zinc. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 306(5), C450–C459.
114. *Monsen, E.R., Hallberg, L., Layrisse, M., Hegsted, D.M., Cook, J.D., Mertz, W., et al.* Estimation of available dietary iron. *Am J Clin Nutr* 1978;31:134–41.
115. *Moore, C.V., & Dubach, R. (1956).* Metabolism and requirements of iron in the human. *Journal of the American Medical Association*, 162(3), 197–204.
116. *Moses, F.M. (1993).* Gastrointestinal bleeding and the athlete. *The American journal of gastroenterology*, 88(8), 1157–1159.
117. *Muckenthaler, M.U., Galy, B., & Hentze, M.W. (2008).* Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network. *Annu. Rev. Nutr.*, 28, 197–213.
118. *Nachtigall, D., Nielsen, P., Fischer, R., Engelhardt, R., & Gabbe, E.E. (1996).* Iron deficiency in distance runners a reinvestigation using <sup>59</sup>Fe-labelling and non-invasive liver iron quantification. *International journal of sports medicine*, 17(07), 473–479.
119. *Navas, F.J., & Córdova, A. (2000).* Iron distribution in different tissues in rats following exercise. *Biological trace element research*, 73(3), 259–268.
120. *Nemeth, E., Rivera, S., Gabayan, V., Keller, C., Taudorf, S., Pedersen, B.K., Ganz, T.* IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthe-

sis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004 May;113(9): 1271–6.

121. *Nuviala, R.J., Castillo, M.C., Lapienza, M.G., & Escanero, J.F. (1996).* Iron nutritional status in female karatekas, handball and basketball players, and runners. *Physiology & behavior*, 59(3), 449–453.

122. *Ohira, Y., Edgerton, V.R., Gardner, G.W., Gunawardena, K.A., Senewiratne, B., & Ikawa S. (1981).* Work capacity after iron treatment as a function of hemoglobin and iron deficiency. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 27(2), 87–96.

123. *Ohira, Y., Edgerton, V.R., Gardner, G.W., Senewiratne, B., Barnard, R.J., & Simpson, D.R. (1979).* Work capacity, heart rate and blood lactate responses to iron treatment. *British journal of haematology*, 41(3), 365–372.

124. *Park, C.H., Valore, E.V., Waring, A.J., Ganz, T.* Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem.* 2001 Mar 16;276(11): 7806–10.

125. *Pate, R.R., Miller, B.J., Davis, J.M., Slentz, C.A., & Klingshirn, L.A. (1993).* Iron status of female runners. *International journal of sport nutrition*, 3(2), 222–231.

126. *Pattini, A., Schena, F., & Guidi, G.C. (1990).* Serum ferritin and serum iron changes after cross-country and roller ski endurance races. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 61(1–2), 55–60.

127. *Peeling, P. (2010).* Exercise as a mediator of hepcidin activity in athletes. *European journal of applied physiology*, 110(5), 877–883.

128. *Peeling, P., Blee, T., Goodman, C., Dawson, B., Claydon, G., Beilby, J., & Prins, A. (2007).* Effect of iron injections on aerobic-exercise performance of iron-depleted female athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 17(3), 221.

129. *Peeling, P., Dawson, B., Goodman, C., Landers, G., Wiegerinck, E.T., Swinkels, D.W., & Trinder, D. (2009).* Cumulative effects of consecutive running sessions on hemolysis, inflammation and hepcidin activity. *European journal of applied physiology*, 106(1), 51–59.

130. *Peeling, P., Dawson, B., Goodman, C., Landers, G., Wiegerinck, E.T., Swinkels, D.W., & Trinder, D. (2009).* Effects of exercise on hepcidin response and iron metabolism during recovery. *International journal of sport nutrition*, 19(6), 583.

131. *Peeling, P., Dawson, B., Goodman, C., Landers, G., Wiegerinck, E.T., Swinkels, D.W., & Trinder, D. (2009b).* Cumulative effects of consecutive running sessions on hemolysis, inflammation and hepcidin activity. *European journal of applied physiology*, 106(1), 51–59.

132. *Peeling, P., Sim, M., Badenhorst, C.E., Dawson, B., Govus, A.D., Ab-biss, C.R., ... & Trinder, D. (2014).* Iron status and the acute post-exercise hepcidin response in athletes. *PLoS One*, 9(3), e93002.
133. *Peters, H.P.F., De Vries, W.R., Vanberge-Henegouwen, G.P., & Akker-mans, L.M.A. (2001).* Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. *Gut*, 48(3), 435–439.
134. *Pietrangelo, A., Dierssen, U., Valli, L., Garuti, C., Rump, A., Corradini, E., Ernst, M., Klein, C., Trautwein, C.* STAT3 is required for IL-6-gp130-dependent activation of hepcidin in vivo. *Gastroenterology*. 2007 Jan;132(1):294–300.
135. *Pouramir, M., Haghshenas, O., & Sorkhi, H. (2004).* Effects of gymnastic exercise on the body iron status and hematologic profile. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 29(3), 140–141.
136. *Powell, P.D., & Tucker, A. (1991).* Iron supplementation and running performance in female cross-country runners. *International journal of sports medicine*, 12(05), 462–467.
137. *Prasad, M.K., & Pratt, C.A. (1990).* The effects of exercise and two levels of dietary iron on iron status. *Nutrition research*, 10(11), 1273–1283.
138. *Qian, Z.M., Liao, Q.K., & Ho, K.P. (2002).* Effect of different durations of exercise on transferrin-bound iron uptake by rat erythroblast. *The Journal of nutritional biochemistry*, 13(1), 47–54.
139. *Qinfang, Q., Zhiyu, C., Yingrong, W., & Jibing, T. (1991).* Investigation of trace elements in hair of athletes by synchrotron radiation X-ray fluorescence analysis. *Nuclear Techniques*, 14(8), 493–496.
140. *R.C. Hider; Nature of nontransferrin-bound iron, Eur. J. Clin. Invest. 32 (Suppl. 1) (2002) 50–54*
141. *Reardon, T.F., & Allen, D.G. (2009).* Iron injections in mice increase skeletal muscle iron content, induce oxidative stress and reduce exercise performance. *Experimental physiology*, 94(6), 720–730.
142. *Rishi, G., Wallace, D.F., & Subramaniam, V.N. (2015).* Heparin: regulation of the master iron regulator. *Bioscience reports*, 35(3), e00192.
143. *Rivera, S., Liu, L., Nemeth, E., Gabayan, V., Sorensen, O.E., Ganz, T.* Heparin excess induces the sequestration of iron and exacerbates tumor-associated anemia. *Blood*. 2005 Feb 15;105(4):1797–802.
144. *Rocker, L., Hinz, K., Holland, K., Gunga, H.C., Vogelgesang, J., & Kiese-wetter, H. (2002).* Influence of endurance exercise (triathlon) on circulating transferrin receptors and other indicators of iron status in female athletes. *Clinical laboratory*, 48(5–6), 307–312.
145. *Rodenberg, R.E., & Gustafson, S. (2007).* Iron as an ergogenic aid: ironclad evidence?. *Current sports medicine reports*, 6(4), 258–264.

146. *Roecker, L., Meier-Buttermilch, R., Brechtel, L., Nemeth, E., & Ganz, T. (2005).* Iron-regulatory protein hepcidin is increased in female athletes after a marathon. *European journal of applied physiology*, 95(5–6), 569–571.
147. *Rowland, T.W., & Kelleher, J.F. (1989).* Iron deficiency in athletes: insights from high school swimmers. *American Journal of Diseases of children*, 143(2), 197–200.
148. *Sandberg, A.S., Brune, M., Carlsson, N.G., Hallberg, L., Skoglund, E., & Rossander-Hulthén, L. (1999).* Inositol phosphates with different numbers of phosphate groups influence iron absorption in humans. *The American journal of clinical nutrition*, 70(2), 240–246.
149. *Sandström, G., Börjesson, M., & Rödger, S. (2012).* Iron Deficiency in Adolescent Female Athletes – Is Iron Status Affected by Regular Sporting Activity?. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 22(6), 495–500.
150. *Schobersberger, W., Tschann, M., Hasibeder, W., Steidl, M., Herold, M., Nachbauer, W., & Koller, A. (1990).* Consequences of 6 weeks of strength training on red cell O<sub>2</sub> transport and iron status. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 60(3), 163–168.
151. *Schumacher, Y.O., Schmid, A., König, D., & Berg, A. (2002).* Effects of exercise on soluble transferrin receptor and other variables of the iron status. *British journal of sports medicine*, 36(3), 195–199.
152. *Schümann, K., Elsenhans, B., & Forth, W. (1999).* Kinetic analysis of <sup>59</sup>Fe movement across the intestinal wall in duodenal rat segments ex vivo. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 276(2), G431–G440.
153. *Sharma, N., Tselepis, C., Butterworth, J., Cooper, B.T., Iqbal, T.H.* The rapid repression of dmt-1 by the hepatic antimicrobial peptide hepcidin. *Gut* 2004; 53: a71.
154. *Shawki, A., Knight, P.B., Maliken, B.D., Niespodzany, E.J., Mackenzie, B.* H-coupled divalent metal-ion transporter-1: functional properties, physiological roles and therapeutics. *Curr Top Membr* 70: 169–214, 2012. *McKie, A. T., Barrow, D., Latunde-Dada, G. O., Rolfs, A., Sager, G., Mudaly, E., ... & Peters, T. J. (2001).* An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science*, 291(5509), 1755–1759.
155. *Shawki, A., Ruwe, T. A., Mitchell, C., Prakash, S., Nemeth, E., Ganz, T., & Mackenzie, B. (2015).* Ferroportin-mediated cellular iron efflux requires extracellular calcium. *The FASEB Journal*, 29(1 Supplement), 566–15.
156. *Shayeghi, M., Latunde-Dada, G.O., Oakhill, J.S., Laftah, A.H., Takeuchi, K., Halliday, N., ... & Frazer, D.M. (2005).* Identification of an intestinal heme transporter. *Cell*, 122(5), 789–801.
157. *Shi, H., Bencze, K.Z., Stemmler, T.L., & Philpott, C.C. (2008).* A cytosolic iron chaperone that delivers iron to ferritin. *Science*, 320(5880), 1207–1210.

158. *Sim, M., Dawson, B., Landers, G.J., Swinkels, D.W., Tjalsma, H., Wiegerinck, E.T., ... & Peeling, P. (2014).* A seven day running training period increases basal urinary hepcidin levels as compared to cycling. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 11(1), 1.
159. *Simons, S.M., & Kennedy, R.G. (2004).* Gastrointestinal problems in runners. *Current sports medicine reports*, 3(2), 112–116.
160. *Simrén, M. (2002).* Physical activity and the gastrointestinal tract. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 14(10), 1053–1056.
161. *Sinclair, L.M., & Hinton, P.S. (2005).* Prevalence of iron deficiency with and without anemia in recreationally active men and women. *Journal of the American Dietetic Association*, 105(6), 975–978.
162. *Skarpańska-Stejnborn, A., Basta, P., Trzeciak, J., & Szcześniak-Pilaczyńska, Ł. (2015).* Effect of intense physical exercise on hepcidin levels and selected parameters of iron metabolism in rowing athletes. *European journal of applied physiology*, 115(2), 345–351.
163. *Smith, L.J., Kahraman, A., & Thornton, J.M. (2010).* Heme proteins: diversity in structural characteristics, function, and folding. *Proteins: structure, function, and bioinformatics*, 78(10), 2349–2368.
164. *Snyder, A.C., Dvorak, L.L., & Roepke, J.B. (1989).* Influence of dietary iron source on measures of iron status among female runners. *Medicine and science in sports and exercise*, 21(1), 7–10.
165. *Solomon, E.I., Decker, A., & Lehnert, N. (2003).* Non-heme iron enzymes: contrasts to heme catalysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(7), 3589–3594.
166. *Spodaryk, K. (1993).* Haematological and iron-related parameters of male endurance and strength trained athletes. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 67(1), 66–70.
167. *Spodaryk, K., Czeka, J., & Sowa, W. (1995).* Relationship among reduced level of stored iron and dietary iron in trained women. *Physiological research/Academia Scientiarum Bohemoslovaca*, 45(5), 393–397.
168. *Strause, L., Hegenauer, J., & Saltman, P. (1983).* Effects of exercise on iron metabolism in rats. *Nutrition Research*, 3(1), 79–89.
169. *Sureira, T.M., Amancio, O.S., & Braga, J.P. (2012).* Influence of artistic gymnastics on iron nutritional status and exercise-induced hemolysis in female athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 22(4), 243–250.
170. *Taylor, C., Rogers, G., Goodman, C., Baynes, R.D., Bothwell, T.H., Bez-woda, W.R., ... & Hattingh, J. (1987).* Hematologic, iron-related, and acute-phase protein responses to sustained strenuous exercise. *Journal of Applied Physiology*, 62(2), 464–469.

171. *Ter Steege, R.W.F., & Kolkman, J.J. (2012)*. Review article: the pathophysiology and management of gastrointestinal symptoms during physical exercise, and the role of splanchnic blood flow. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 35(5), 516–528.
172. *Troadee, M.B., Lainé, F., Daniel, V., Rochcongar, P., Ropert, M., Cabillic, F., ... & Westerman, M. (2009)*. Daily regulation of serum and urinary hepcidin is not influenced by submaximal cycling exercise in humans with normal iron metabolism. *European journal of applied physiology*, 106(3), 435–443.
173. *Truksa, J., Peng, H., Lee, P., Beutler, E.* Bone morphogenetic proteins 2, 4, and 9 stimulate murine hepcidin 1 expression independently of Hfe, transferrin receptor 2 (Tfr2), and IL-6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Jul 5;103(27):10289–93.
174. *Tsalis, G., Nikolaidis, M.G., & Mougios, V. (2004)*. Effects of iron intake through food or supplement on iron status and performance of healthy adolescent swimmers during a training season. *International journal of sports medicine*, 25(04), 306–313.
175. *Turano, P., & Lu, Y. (2001)*. Iron in heme and related proteins. *Handbook on metalloproteins*, 9, 269–356.
176. *Vanoaica, L., Darshan, D., Richman, L., Schuemann, K., Kuehn, L.C.* Intestinal ferritin H is required for an accurate control of iron absorption. *Cell Metab* 12: 273–282, 2010
177. *Verga Falzacappa, M.V., Vujic Spasic, M., Kessler, R., Stolte, J., Hentze, M.W., Muckenthaler, M.U.* STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation. *Blood*. 2007 Jan 1;109(1):353–8.
178. *Vincent, J.B., & Love, S. (2012)*. The binding and transport of alternative metals by transferrin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1820(3), 362–378.
179. *Waller, M.F., & Haymes, E.M. (1996)*. The effects of heat and exercise on sweat iron loss. *Medicine and science in sports and exercise*, 28(2), 197–203.
180. *West, A.R., & Oates, P.S. (2008)*. Mechanisms of heme iron absorption: current questions and controversies. *World J Gastroenterol*, 14(26), 4101–4110.
181. *Whittaker, P.G., Lind, T., & Williams, J.G. (1991)*. Iron absorption during normal human pregnancy: a study using stable isotopes. *British Journal of Nutrition*, 65(03), 457–463.
182. *Wick, M., & Lehmann, P. (2003)*. Iron Metabolism. In *Clinical Aspects and Laboratory Iron Metabolism, Anemias* (pp. 2–16). Springer Vienna.
183. *Wilkinson, J.G., Martin, D.T., Adams, A.A., & Liebman, M. (2002)*. Iron status in cyclists during high-intensity interval training and recovery. *International journal of sports medicine*, 23(08), 544–548.

184. Willis, W.T., Gohil, K., Brooks, G.A., & Dallman, P.R. (1990). Iron deficiency: improved exercise performance within 15 hours of iron treatment in rats. *J Nutr*, 120(8), 909–916.

185. Woolf, K., Thomas, M.M.S., Hahn, N., Vaughan, L.A., Carlson, A.G., & Hinton, P. (2009). Iron status in highly active and sedentary young women. *International journal of sport nutrition*, 19(5), 519.

186. Wrighting, D.M., Andrews, N.C. Interleukin-6 induces hepcidin expression through Stat 3. *Blood*. 2006 Nov 1;108(9):3204–9.

187. Zaitseva, I.P., Skalny, A.A., Tinkov, A.A., Berezkina, E.S., Grabeklis, A.R., Nikonorov, A.A., & Skalny, A.V. (2015). Blood essential trace elements and vitamins in students with different physical activity. *Pakistan Journal of Nutrition*, 14(10), 721.

188. Zaitseva, I.P., Skalny, A.A., Tinkov, A.A., Berezkina, E.S., Grabeklis, A.R., & Skalny, A.V. (2015). The influence of physical activity on hair toxic and essential trace element content in male and female students. *Biological trace element research*, 163(1–2), 58–66.

189. Zamboni, C.B., Kovacs, L., Metairon, S., Azevedo, M.R.A., Furholz, C.F., & Uchida, M.C. (2016). Blood elements concentration in cyclists investigated by instrumental neutron activation analysis. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 1–7.

190. Zarezadeh, Y., Ebrahimi, E., Ghaydari, M.E., Amani, A., & Jalili, A. (2001). The effects of aerobic exercise on body Iron indices in normal subjects and in patients with thalassemia major. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*, 5(2), 1–6.

191. Zhang, Y., & Li, J.H. (2003). Dynamic Study on the Content of Both Hair and Blood Plasma Iron, Zinc, Copper and Manganese in Elite Female Handball Athletes During High Intensity Summer Training. *Trace Elements Science*, 4, 007.

192. Zoller, H., & Vogel, W. (2004). Iron supplementation in athletes—first do no harm. *Nutrition*, 20(7), 615–619.

193. Zotter, H., Robinson, N., Zorzoli, M., Schattenberg, L., Saugy, M., & Mangin, P. (2004). Abnormally high serum ferritin levels among professional road cyclists. *British journal of sports medicine*, 38(6), 704–708.

194. Жемойтяк, В.А., Ткач, Н.В., Лобановская, Е.Н., & Максимчик, Н.И. (2011). Распространенность анемий у детей и подростков, занимающихся спортом. «Здоровье для всех»: материалы III междунар. науч.-практ. конф. – Пинск, 2011. – Ч.: 1. – С. 87–89.

195. Зайцева, И.П., Березкина, Е.С., Скальный, А.В. Влияние регулярных занятий спортом на концентрацию микронутриентов и минеральный состав крови. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*, 2016, 102(1): 89–99

196. *Зайцева, И.П., Беляков, Р.А., Аршинов, Н.П., Козниченко, И.В.* Баланс железа, меди, и марганца у спортсменов различной специализации под воздействием мышечной нагрузки и в последующий день отдыха в разное время года. Вестник Костромского государственного университета им. Н.А. Некрасова, № 5–6 / том 17 / 2011, 7–11

197. *Зайцева, И.П., Романов, В.А.* Железосвязывающие белки, их сезонные изменения и связи с метаболизмом нейтрофилов у студентов-спортсменов. Российский иммунологический журнал, 2015, 9(18), № 2(1), 234–235

198. *Зайцева, И.П. (2013).* Элементный профиль волос девушек-спортсменок. Микроэлементы в медицине, 14(3), 36–39.

199. *Зайцева, И.П.* Влияние приема ферропрепаратов и витаминно-минеральных комплексов на особенности обмена железа, меди и марганца и физическую работоспособность у спортсменов-самбистов / И.П. Зайцева // Теория и практика физической культуры. – 2011. – № 11. – С. 35–39.

200. *Зайцева, И.П. (2010).* Влияние ферропрепаратов на обеспеченность юных спортсменов железом, медью и марганцем. Вопросы питания, 79(4).

201. *Ибрагимова, М., Чушиников, А., Черепнев, Г., Петухов, В., & Жеглов, Е. (2014).* Исследование методом ЭПР статуса железа в организме при интенсивных физических нагрузках. Биофизика, 59(3), 520–526.

202. *Князев, И.Н., Лапицкий, Д.В., Ермолкевич, Р.Ф., Лысенко, Т.П., & Чирикова, Т.В. (2013).* Распространенность и структура железодефицитных состояний у военнослужащих по призыву. Военная медицина, (1): 53–57.

203. *Насолодин, В.В.* Обмен микроэлементов (железа, меди и марганца) и его коррекция при мышечных нагрузках. Автореф док дисс. дбн, СПб, 1992, 31 с.

204. *Насолодин, В.В.* Физическая работоспособность при железодефицитных состояниях и их профилактика // Вопросы питания – 1989. – № 3. – С. 9–16.

205. *Насолодин, В.В., Гладких, И.П., & Мещеряков, С.И. (2001).* Обеспечение организма спортсменов микроэлементами при большой физической нагрузке. Гигиена и санитария, (1), 54–57.

206. *Оберлис, Д., Харланд, Б., & Скальный, А. (2008).* Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб.: Наука.

207. *Орджоникидзе, З.Г., Катулин, А.Н., Скальный, А.В.* Особенности элементного статуса волос профессиональных футболистов. Микроэлементы в медицине, 2003, 4(4):25–29

208. *Орджоникидзе, З.Г., Катулин, А.Н., & Скальный, А.В. (2004).* Зависимость элементного состава волос от игровой специализации профессио-

нальных футболистов. Вестник Оренбургского государственного университета, (4 (29)).

209. *Похачевский, А.Л., Петров, А.Б., & Анкудинов, Н.В. (2011)*. Динамика минерального обмена у борцов-самбистов при выполнении соревновательной нагрузки. Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта, 82(12).

210. *Радыш, И.И., & Дулепова, И.И. (2006)*. Особенности элементного состава волос у борцов греко-римского стиля. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина, (1). 28–33.

211. *Рахманов, Р.С., Разгулин, С.А., Пискарев, Ю.Г., & Царянкин, В.Е. (2013)*. Сравнительный анализ витаминно-минеральной насыщенности организма спортсменов при различных физических нагрузках. Медицинский альманах, (5 (28)).

212. *Рахманов, Р.С., Сапожникова, М.А., Блинова, Т.В., Страхова, Л.А., Разгулин, С.А., & Берзин, И.А. (2015)*. Оценка некоторых биохимических показателей системы энергообеспечения организма при значительных физических нагрузках. Медицинский альманах, (1 (36)).

213. *Рахманов, Р.С., Чумаков, Н.В., & Блинова, Т.В. (2015)*. Оценка риска здоровью спортсменов по витаминно-минеральной насыщенности организма. Медицина труда и экология человека, 4: 188–191.

214. *Скальный, А.В. (2005)*. Физиологические аспекты применения макро- и микроэлементов в спорте. Оренбург: ИПК ОГУ, 130–138.

215. *Стуклов, Н.И., & Козинец, Г.И.* Мониторинг показателей гемоглобина в элитном спорте. Вестник последипломного медицинского образования, 2: 20–30.

216. *Троегубова, Н.А., & Рылова, Н.В. (2015)*. Особенности макро- и микроэлементного состава слюны юных спортсменов. Казанский медицинский журнал, 96(2):238–241

217. *Троегубова, Н.А., Рылова, Н.В., & Гильмутдинов, Р.Р. (2015)*. Метаболизм макро-и микроэлементов у юных спортсменов. Практическая медицина, (3–1 (88)).

218. *Троегубова, Н.А., Рылова, Н., Гильмутдинов, Р., & Середина, А. (2016)*. Особенности содержания биоэлементов в слюне и волосах юных спортсменов. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 61(2), 84–88.

219. *Цепкова, Н.К. (2004)*. Показатели электролитов крови у велосипедистов. Вестник спортивной науки, (1: 30–35).

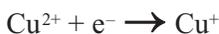
220. *Эрлих, В.В. (2013)*. Сезонные биоритмы системы кровообращения и ряда показателей динамического гомеостаза у юных лыжников-гонщиков в системе интегральной подготовки. Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта, (3 (97) 209–213.

## ГЛАВА 2. МЕДЬ

---

# Cu

Медь является металлом, тесно связанным с развитием человеческого общества. Считается, что ее начали добывать более чем за 2000 лет до н.э. При этом использование меди в медицине описано за 400 лет до н.э. во времена Гиппократы (Angelova et al., 2011). Медь является эссенциальным микроэлементом, вовлеченным в многочисленное количество метаболических путей. Как и железо, биологическая активность меди в основном опосредована возможностью участия в окислительно-восстановительных реакциях в организме. Медь находится в организме человека в двух формах с различными степенями окисления –  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cu}^+$ . Переход между этими формами происходит в соответствии с реакциями:



Данные об общем содержании меди в организме человека варьируют от 80 (Оберлис с соавт., 2008) до 110 г (Cuillel, 2009). Важно отметить, что при пересчете на единицу массы тела содержание меди в организме детей существенно выше такового у взрослых. Будучи максимальным во время грудного вскармливания, по мере взросления организма удельное содержание меди снижается. Адекватное суточное потребление меди составляет 1–3 мг для взрослого человека. При этом, как и содержание в организме, потребности в меди характеризуются существенной зависимостью от возраста. Более того, в разных странах установлены различные нормы потребления меди (табл. 2.1).

Таблица 2.1

**Нормы потребления меди (мг/сут) в различных странах в зависимости от возраста и пола**

Страна	Возраст				
	0–6 мес	6–12 мес	1–3 г	4–6(8) лет	7–10 лет
Австралия (Сарга, 2006)	0,2	0,22	0,7	1	
Франция (2001)	0,4	0,6	0,75	1	1,2
США (Trumbo et al., 2001)	0,2	0,22	0,34	1	1,0–1,3♂ 1,1♀
	9–13 лет	14–18 лет	11–20 лет	20–50 лет	>50 лет
Австралия (Сарга, 2006)	1,3 ♂ 1,1 ♀	1,5♂ 1,1♀		1,7♂ 1,2♀	1,7♂ 1,2♀
Франция			1,5	2♂ 1,5♀	1,5
США (Trumbo et al., 2001)			1,3–1,5♂ 1,1♀	1,7♂ 1,2♀	1,7–1,2

### Всасывание меди

Всасывание меди, как и большей части эссенциальных микроэлементов, происходит в основном в проксимальной части тонкой кишки (Bost et al., 2016). Биодоступность меди варьирует от 30% до 50% (Gaetke et al., 2014) при потреблении меди в диапазоне 0,7–6,0 мг/сут (Harvey et al., 2005).

На биодоступность меди оказывает влияние значительное количество факторов (van den Berghe, Klomp, 2009), которые могут быть разделены на две группы. К первой из них относятся параметры организма, включая обеспеченность медью, пол, возраст, прием медикаментов. Так, в частности, имеются указания на более эффективное всасывание меди у женщин (Johnson et al., 1992), однако результаты других экспериментов не подтверждают данные наблюдения (Olivares et al., 2002). Прием оральных контрацептивов сопровождается повышением уровня меди в организме, что может свидетельствовать о повышении степени всасывания металла (Babić et al., 2013).

Ко второй группе могут быть отнесены пищевые факторы. В частности, установлено, что значительное количество простых углеводов, и особенно фруктозы, существенно снижает усвоение меди и предрасполагает к развитию дефицита (Stern et al., 2010). Аналогично, тормо-

зущее влияние на всасывание меди оказывает витамин С (Iqbal et al., 2004). Данные эффекты обусловлены тем фактом, что как витамин С, так и углеводы являются восстановителями, высокое содержание которых поддерживает медь хемуса в состоянии  $\text{Cu}^+$  (Оберлис с соавт., 2008). Наличие большого количества цинка и ряда других металлов также тормозит поступление меди в организм (Оберлис с соавт., 2008; Gaetke et al., 2014; Bjørklund et al., 2017). При этом цинк и кадмий являются наиболее мощными ингибиторами (Stern et al., 2007). Несмотря на меньшую биодоступность меди из вегетарианской диеты, более высокое абсолютное содержание этого микроэлемента обеспечило отсутствие достоверных различий между общей и вегетарианской диетой в итоговом поступлении меди (Hunt, Vanderpool, 2001). В то же время фитаты не оказывали существенного влияния на всасывание меди (Lönnerdal, 2002). Содержание белка, а также пробиотиков в пище оказывает положительное влияние на биодоступность пищи (de Romaña et al., 2011).

### **Механизм всасывания в кишечнике**

Основным транспортером меди на апикальной мембране энтероцита (как и ряда других клеток) является Ctr1, транспортирующий  $\text{Cu}^+$  (Öhrvik, Thiele, 2014). Наряду с этим двухвалентная медь также может транспортироваться DMT1 (Jiang et al., 2013), равно как и другие металлы, включая железо, цинк и т.д. (Garrick et al., 2003). Таким образом, снижение биодоступности меди под влиянием присутствующих в пище металлов обусловлено наличием общих механизмов транспорта (DMT1). При этом установлено, что на фоне нокаута Ctr1 экспериментальные животные были способны поддерживать около 25–30% потребления меди с пищей, что свидетельствует о высокой пропускной способности DMT1 в отношении меди (Lee et al., 2002). Одновременно было установлено, что оба белка-переносчика функционируют в системе, взаимно компенсируя потенциальные ограничения (Lin et al., 2015).

После поступления меди в цитоплазму (через Ctr1 и DMT1) ионы меди связываются с металлошаперонами, что снижает ее каталитическую активность и предотвращает реализацию прооксидантного действия меди (Palumaa, 2013). Так, установлено, что белок Atox1 связывает ионы меди, доставляя их при этом к АТФазам Р типа АТР7А для экскреции. Стоит отметить, что внутриклеточное формирование комплекса  $\text{Cu-Atox1}$  может быть, по крайней мере частично, опосредовано восстановленным глутатионом (Muller, Klomp, 2009). Одновременно

данные белки-шапероны выполняют специфичную функцию доставки меди к конкретным медь-содержащим белкам или транспортерам. При этом основным внутриклеточным хелатором меди, осуществляющим ее транспорт, является металлотионеин. Поскольку данный механизм неспецифичен, может возникать интерференция с другими металлами. Так, в частности, главными конкурентами меди за связывание с металлотионеином являются цинк и кадмий (Crisponi et al., 2010).

По мере попадания на базолатеральный полюс энтероцита ионы меди экспортируются медьсодержащей АТФазе Р типа АТР7А, также известной как АТФаза Менкеса (белок Менкеса) в портальный кровоток (La Fontaine et al., 2010). Важно отметить, что генетический дефект АТР7А приводит к болезни Менкеса, сопровождающейся нейродегенерацией, нарушением функционирования соединительной ткани и курчавыми волосами (Tumer, Moller, 2010) вследствие нарушения транспорта меди, его депонирования в кишечнике и снижения активности медь-зависимых ферментов (Kaplan, Lutsenko, 2009).

### **Механизмы регуляции обмена меди в печени**

Печень, как и в случае с другими эссенциальными металлами, является основным органом, регулирующим обмен меди (Kaplan, Lutsenko, 2009). Поступление меди в печень происходит преимущественно посредством функционирования Ctr1 и, возможно, Ctr2 (Crisponi et al., 2010). Только  $Cu^{+}$  может поступать в клетку, в связи с чем необходимо ее восстановление, осуществляемое металлоредуктазами (De Romana et al., 2012). После поступления меди в цитоплазму, как и в энтероцитах или других клетках, медь связывается металлошаперонами. Функция Atox1 и металлотионеинов в печени аналогична таковой, уже описанной ранее для энтероцитов, лишь с тем отличием, что Atox1 транспортирует медь к белку АТР7В, являющемуся экспортером, характерным для гепатоцитов. Наряду с локализацией на клеточной мембране, белок АТР7В также располагается на мембранах различных органелл, в том числе и аппарата Гольджи, осуществляя поступление меди для ее последующего включения в молекулу церулоплазмина (Crisponi et al., 2010). Одновременно с этим АТР7В также способствует транспорту меди из аппарата Гольджи в лизосомы с последующим экзоцитозом и выделением в желчь в условиях избытка меди (Polischuk et al., 2014). Важно отметить, что генетический дефект АТР7В сопровождается развитием болезни Вильсона-Коновалова.

лова (Wilson's disease), сопровождающейся гипераккумуляцией и проявлениями токсического действия меди вследствие нарушения ее экскреции (Schreiber et al., 2017).

В то же время, в связи с принципиальной ролью печени в синтезе белка, в цитоплазме гепатоцитов присутствует значительно большее количество специфических шаперонов. Так, шаперон CCS осуществляет транспорт иона меди к молекуле супероксиддисмутазы, а также ее включение с формированием дисульфидной связи (Kawakata et al., 2010). Также было высказано предположение, что шапероны CCS и Atox1 могут обмениваться ионами меди между собой (Petzolt et al., 2015). Cox17 является металлошапероном, осуществляющим транспорт меди к молекуле цитохром *c* оксидазы опосредованно через Cox11 и Sco1 и Sco2 в митохондриях (Zhao et al., 2014). При этом митохондрии гепатоцитов предположительно выполняют функцию депо меди в связанном виде с церулоплазмином или металлотионеином, а также направляя медь в сеть Гольджи или экскреторные пути в случае ее избытка (Crisponi et al., 2010).

Поскольку медь является эссенциальным микроэлементом, участвующим в значительном количестве метаболических путей, основные белки – импортеры (Ctr1) и экспортеры меди (ATP7A и ATP7B) – присутствуют на мембране клеток всех органов и тканей, хотя и в различном сочетании в связи с особенностью функций (Crisponi et al., 2010).

### **Транспорт меди в организме**

После всасывания в ЖКТ около 75% меди поступает в печень, в то время как оставшаяся часть транспортируется к периферическим тканям (Bost et al., 2017). В сыворотке крови основными медь-содержащими белками являются церулоплазмин, транскупреин (Balkhi et al., 2010).

- Церулоплазмин содержит около 65% всей плазматической меди, при этом одна молекула церулоплазмينا транспортирует 6 атомов меди (Crisponi et al., 2010).
- Связанная с сывороточным альбумином фракция составляет порядка 10–15%, а также является основным обменным пулом меди (Linder et al., 2016). Помимо меди, альбумины являются также транспортером цинка и ряда токсичных металлов, таких как никель и кадмий, что может оказывать влияние на транспорт меди в условиях токсического воздействия (Bal et al., 2013).

- Альфа-2-макроглобулин (транскупреин) транспортирует 2 атома меди, при этом обладая большим сродством к данному металлу по сравнению с альбумином. Альфа-2-макроглобулин-связанная медь составляет 5–15% от общей плазматической концентрации меди и также вносит существенный вклад в обменный пул (Linder et al., 2016).
- Другие белки: факторы свертывания крови V и VIII, СОД, моноаминоксидазы и диаминоксидазы, металлотионеин, ряд слабо охарактеризованных белков (Linder et al., 2016).
- Низкомолекулярные соединения, такие как аминокислоты, пептиды, жирные кислоты, также могут связывать ионы меди, однако их роль в физиологических условиях неоднозначна (Crisponi et al., 2010).

### **Экскреция**

Экскреция меди происходит главным образом через желудочно-кишечный тракт в виде желчи или неабсорбированной меди (De Romana et al., 2011). В составе желчи экскретируется около 2,5 мг меди в сутки, в то время как практически равное количество выводится в составе других секретов ЖКТ, таких как слюна, желудочный и кишечный сок, панкреатический секрет (Bost et al., 2016). Таким образом, общее содержание меди в кале представляет собой в основном медь желчи, не всосавшуюся фракцию, медь, содержащуюся в десквамированных клетках слизистой оболочки ЖКТ (Stern et al., 2007). Стоит отметить, что в процессе выделения меди в желчь и ее секрети печени реабсорбирует 10–15% металла (De Romana et al., 2011). В то же время экскреция меди с мочой незначительна по сравнению с фракцией, выделяемой с калом, составляя 10–25 мкг/сут (Bost et al., 2016). В общей сложности все пути экскреции меди, помимо ЖКТ, составляют выведение в размере менее 1 мкг/сут (De Romana et al., 2011).

### **Эссенциальность меди**

Биологические функции меди обусловлены в основном ее структурной и каталитической ролью в молекулах целого ряда ферментов (Скальная, Скальный, 2015), часть из которых характерны только для млекопитающих, в том числе и человека, в то время как другая присутствует также у бактерий, грибов и растений (Festa, Thiele, 2011)

- Цитохром *c* оксидаза – ключевой фермент тканевого дыхания, содержащий в активном центре ионы меди и железа и осуществ-

- ляющий транспорт электронов на кислород. При этом данный фермент играет существенную роль в регуляции окислительного фосфорилирования и поддержании протонного градиента, и, как следствие, эффективности продукции АТФ (Arnold et al., 2012).
- Cu,Zn-супероксиддисмутаза представляет собой димерный белок, каждый из мономеров которого содержит по одному атому цинка и меди (Perry et al., 2010). Cu,Zn-СОД – один из основных ферментов антиоксидантной защиты, осуществляющий дисмутацию супероксид-анион радикала с образованием перекиси водорода (Abreu, Cabelli, 2010). Стоит отметить, что Cu,Zn-СОД также обладает пероксидазной активностью (Liochev, Fridovich, 2010). Посредством модуляции уровня супероксид-анион радикала СОД оказывает влияние на редокс-метаболизм, а также последующую активацию редокс-чувствительных сигнальных путей (Fukai, Ushio-Fukai, 2011). Снижение активности СОД сопровождается развитием окислительного стресса и отмечается при целом ряде патологических состояний, таких как нейродегенеративные и сердечно-сосудистые заболевания, онкология, катаракта и т.д. (Noor et al., 2002).
  - Лизилоксидазы – семейство ферментов, основная функция которых заключается в окислении остатков лизина в молекулах коллагена и эластина, что приводит к формированию поперечных сшивок и стабилизации молекул, сопровождаясь повышением прочности межклеточного матрикса (Xiao, Ge, 2012). Нарушение активности данных ферментов сопровождается нарушением функционирования соединительной ткани (Xiao, Ge, 2012). Помимо этого показано, что повышение экспрессии лизилоксидаз сопровождается увеличением количества метастазов и худшим прогнозом (Nishioka et al., 2012).
  - Дофамин-β-монооксигеназа (дофамин-гидроксилаза) катализирует образование норадреналина из дофамина. Несмотря на то что врожденный дефицит дофамин-β-монооксигеназы является достаточно редким состоянием (Senard, Rouet, 2006), снижение активности данного фермента связано с целым рядом нейропсихических нарушений, таких как шизофрения, паранойя, синдром дефицита внимания и гиперактивности, алкоголизм (Cubells, Zabetian, 2004).
  - Моно- и диаминооксидаза – ферменты, осуществляющие окислительное дезаминирование биогенных аминов, таких как гистамин, путресцин, спермин, серотонин (Floris, Mondovì, 2009)

- Тирозиназа является ключевым ферментом синтеза меланина. При этом как повышение (мелазма, возрастная пигментация) (Kim, Uyama, 2005), так и снижение (витилиго) (Eskandani et al., 2010) активности данного фермента сопровождается нарушением пигментации кожи.
- Церулоплазмин является основным медь-содержащим белком плазмы крови, выполняющим целый ряд важнейших биологических функций. С одной стороны, церулоплазмин обладает ферроксидазной активностью, окисляя Fe(II) до Fe(III), что делает возможным связывание металла трансферрином с его дальнейшим транспортом. Стоит также отметить, что белок «гефестин», ближайший гомолог церулоплазмينا, выполняет аналогичную функцию в кишечнике, стимулируя транспорт железа. В то же время были выявлены и другие локализации этого белка (Jiang et al., 2015). Будучи основным депо меди в плазме, церулоплазмин представляет собой циркулирующий пул меди для клеток. Помимо этого была показана способность церулоплазмينا к окислению биогенных аминов, а также антиоксидантная функция белка (Linder, 2016). В связи с большим количеством функций клиническая картина дефицита церулоплазмينا характеризуется различными проявлениями, одним из которых является нарушение транспорта железа с его секвестрацией в тканях вследствие нарушения механизмов экспорта (Miyajima et al., 2015).

Важно отметить, что ряд медь-содержащих ферментов, в частности церулоплазмин, лизилоксидаза, диаминооксидаза и Cu,Zn-СОД, могут использоваться в качестве биомаркеров обеспеченности организма медью наряду с содержанием металла в биоиндикаторных субстратах (компоненты крови, моча, волосы) (Bost et al., 2016).

### **Токсичность меди**

Несмотря на тот факт, что медь является эссенциальным металлом, избыточное поступление в организм может сопровождаться реализацией токсического эффекта (Оберлис с соавт., 2008). Так, в частности, благодаря возможности участвовать в редокс реакциях, медь способна взаимодействовать в реакциях неполного восстановления кислорода с формированием активных форм кислорода и последующим развитием окислительного стресса. Помимо этого отмечено индуцирующее влияние меди на редокс-чувствительные факторы транскрипции, и в частности NF-kB, являющийся важнейшим регулятором воспали-

тельной реакции (Jomova, Valko, 2011). Так, в частности, была продемонстрирована взаимосвязь между повышением уровня меди в организме и развитием сердечно-сосудистых, онкологических (Bost et al., 2016), нейродегенеративных заболеваний (Manto, 2014).

## **Обмен меди у спортсменов**

Учитывая широкий спектр биологических функций меди в организме, поддержание такого металла на физиологическом уровне является актуальной задачей, особенно в условиях функционального напряжения систем организма. В то же время имеющиеся на сегодня данные, касающиеся обмена меди в организме спортсменов, достаточно противоречивы. С одной стороны, это может быть связано с особенностями обмена веществ у лиц, специализирующихся в различных видах спорта, с другой – различиями в оценке обмена меди. В связи с этим ниже будут отдельно рассмотрены работы, посвященные оценке обмена меди у спортсменов, а также основные аспекты формирования баланса, поступления и экскреции в условиях интенсивной физической нагрузки.

### **Поступление меди с пищей**

Имеющиеся литературные данные о пищевой обеспеченности спортсменов медью достаточно противоречивы, варьируя от свидетельств о нормальном содержании меди в рационе до указаний на крайние степени дефицита.

Так, в частности, подавляющее большинство исследований демонстрирует отсутствие сколько-нибудь выраженных дефицитов или избытков меди в рационе спортсменов. К примеру, на основе анализа рациона установлено, что потребление меди с пищей девушками-подростками, занимающимися художественной и ритмической гимнастикой, а также балетом, достоверно не отличалось от контрольных значений. Более того, не было выявлено и различий по указанным видам спорта (Soric et al., 2008). Обследование спортсменов, занимающихся бегом по пересеченной местности, теннисом, софтболом, плаванием, футболом и гимнастикой, также показало отсутствие достоверных различий в потреблении меди по сравнению с контролем как в абсолютных значениях (мкг/сут), так и в пересчете на общий калораж (мкг/1000 ккал). Стоит при этом отметить, что концентрация меди

и церулоплазмينا в сыворотке крови спортсменов достоверно не отличалась от контроля и находилась в пределах референтных значений (Groppe et al., 2003). Такие же результаты были получены при обследовании членов польской национальной сборной (Lebiedzińska et al., 2006). Результаты 3-дневной регистрации рациона показали, что потребление меди у тренированных женщин-бегунов и контрольной группы достоверно не отличались. Приведенные наблюдения согласуются с отсутствием достоверных различий в концентрации металла в плазме и моче обследуемых (Singh et al., 1990).

Детальное изучение содержания меди в рационе пловцов университетской команды показало, что женщины-пловцы не характеризовались достоверным изменением количества меди, поступающей с пищей, после 6-месячного соревновательного сезона. Аналогичная картина наблюдалась в контрольной группе женщин. В то же время после соревновательного сезона у пловцов отмечалось достоверное увеличение количества меди, поступающего в сутки с рационом. При этом в контрольной группе через 6 месяцев наблюдения, напротив, было выявлено достоверное снижение поступления меди. Стоит отметить, что при выравнивании количества потребляемой меди на 2000 ккал наблюдаемые различия сглаживались (Lukaski et al., 1990). Интересно, что ранее проведенные исследования этой же группы авторов свидетельствовали о снижении поступления меди с рационом даже после выравнивания на потребление калорий (Lukaski et al., 1989). Суточное потребление меди у дзюдоистов не характеризовалось достоверными изменениями с 3 по 1 неделю до соревнований, при этом находясь в пределах нормальных значений (Voisseau et al., 2005).

Вместе с тем целый ряд работ свидетельствует о наличии неадекватного поступления меди в организм спортсменов. Так, установлено, что женщины-футболистки характеризуются пограничным потреблением меди с пищей (<75% от рекомендованной суточной нормы) как в пред-, так и в постсезонный период (Clark et al., 2003). Оценка рациона борцов различного профиля олимпийской сборной Литвы также показала недостаточное поступление меди с пищей (Baranauskas et al., 2014). В то же время обследование девушек, занимающихся футболом, напротив, показало более чем двукратное превышение рекомендованной суточной нормы потребления меди с пищей. При этом ни у одной из 33 обследуемых не было выявлено недостаточного потребления меди (Gibson et al., 2011).

Сравнительный анализ поступления меди с пищей у женщин, занимающихся различными видами спорта, показал, что в группе баскетболисток и женщин-бегунов отмечалось достоверное превышение контрольных значений этого параметра, тогда как группы каратисток и гандболисток не характеризовались достоверными отличиями от контроля. При этом в последнем случае поступление меди было менее 1,5 мг/сут, рекомендованного как адекватный уровень потребления. Отмечено отсутствие достоверных погрупповых различий в сывороточной концентрации меди. При этом 24-часовая экскреция меди с мочой у женщин, занимающихся карате, характеризовалась достоверным снижением по сравнению с контрольными значениями (Nuviala et al., 1999). Также установлено, что количество меди, поступающей в организм, увеличивается у спортсменов в следующем порядке: гимнастика < настольный теннис < гиревой спорт (Chen et al., 1989).

Гендерные различия в потреблении меди среди спортсменов также являлись предметом детальных исследований. Так, при оценке рациона пловцов университетской команды установлено, что потребление меди с пищей у девушек было достоверно ниже соответствующего показателя у юношей (1,3 vs 1,8 мг/сут). Важно отметить, что после выравнивания по потреблению энергии, гендерные различия становились недостоверными. В то же время значение потребляемой меди с пищей являлось одним из независимых переменных в прогностических моделях определения скорости преодоления дистанции у лиц женского пола, но не мужского (Lukaski et al., 1996). О гендерных различиях в поступлении меди с пищей также свидетельствуют ранее полученные данные, указывающие на практически двукратное увеличение потребления меди с пищей у мужчин по сравнению с женщинами-спортсменами, занимающимися метанием диска, молота, толканием ядра и дартс (Faber, Spinner-Benade, 1990). Соответственно, при обследовании юношей, занимающихся спортом, было выявлено достоверное превышение поступления меди с пищей на 33% по сравнению с контрольными значениями (школьники), хотя аналогичных различий при обследовании девушек выявлено не было (Rankinen et al., 1995).

Таким образом, анализ данных о содержании меди в рационе спортсменов свидетельствует о том, что среди спортсменов не наблюдается выраженного нарушения поступления меди с пищей. Вместе с тем можно предположить, что лица, подверженные более высоким физическим нагрузкам, характеризуются более высокой потребностью в меди.

## Экскреция меди у спортсменов

Интенсивность экскреции металла является одним из основных факторов, формирующих баланс вещества в организме. Классические исследования Русина с соавторами показали, что у юных атлетов, участвующих в 50-км лыжной гонке, отмечается увеличение экскреции меди с калом (Русин с соавт., 1980). Результаты обследования воздушных спасателей-курсантов показали, что цикл занятий, включающий в себя инструктаж в классе без физической нагрузки, общие силовые упражнения, а также симуляцию спасательной операции в горах, сопровождается достоверным увеличением уровня меди в моче по сравнению с контрольными значениями (Kikukawa, Kobayashi, 2002). Обследование жителей Тенерифе (Испания) также продемонстрировало достоверное увеличение концентрации меди в моче лиц, регулярно занимающихся физической культурой, относительно жителей, ведущих малоподвижный образ жизни и периодически занимающихся физической культурой (Rodriguez et al., 1995). Интересным также представляется факт достоверного более чем 20-кратного увеличения концентрации церулоплазмينا в моче спортсменов после завершения Бостонского марафона 1966 года (26 миль) (Poortmans, Jeanloz, 1968). Таким образом, литературные данные свидетельствуют об интенсификации почечной экскреции меди у спортсменов.

Стоит при этом отметить, что данные, полученные Anderson, указывают на снижение концентрации меди в моче на 28% у тренированных бегунов по сравнению с нетренированными спортсменами (Anderson, 1990). И хотя это наблюдение в целом противоречит результатам ранее описанных исследований, возможные расхождения могут быть следствием различий в тренированности организма. Гипотетически, по мере увеличения тренированности, могут включаться механизмы, предотвращающие избыточные потери меди с мочой при физической нагрузке.

Несмотря на то что отдельные исследования свидетельствуют о возможной существенной роли пота в качестве пути экскреции меди, особенно для интенсивно потеющих людей, проживающих в жарких и влажных условиях (Campbell, Anderson, 1987), результаты исследования Агуома с соавторами не позволили выявить сколько-нибудь значимый вклад потерь меди с потом в общий баланс меди в организме (Aruoma et al., 1988). В более поздних исследованиях было отмечено постоянство концентрации меди в секрете потовых желез в течение 7 часов физической нагрузки в условиях высокой температуры

окружающей среды (Montain et al., 2007). Отмечаются существенные региональные (Baker et al., 2011) и сезонные (Hoshi et al., 2002) различия в содержании меди в поте при выполнении физической нагрузки. Таким образом, существующие данные не позволяют рассматривать потоотделение как существенный фактор формирования дефицита меди при физической нагрузке, хотя, несомненно, может оказывать некоторое влияние на общий уровень меди в организме.

### **Влияние физической нагрузки на гомеостаз меди**

Рассмотрим влияние однократной физической нагрузки или серии нагрузок (тренировочный цикл) на обмен меди в организме (табл. 2.2). Подобные данные, несомненно, должны приниматься во внимание во время обследования спортсменов, однако они не могут являться основанием для заключения о состоянии обмена меди в организме. Изменения уровня меди в периферической крови в ответ на физическую нагрузку в большей степени отражают лабильность гомеостаза меди, возможность обеспечивать ее перераспределение в условиях мышечной работы, чем реальное снижение/повышение ее содержания в организме.

#### *Снижение циркулирующего уровня меди*

В ряде работ показано снижение уровня циркулирующей меди в ответ на физическую нагрузку различной интенсивности. Так, максимальная аэробная нагрузка у молодых мужчин (22 года) сопровождалась достоверным снижением уровня меди в периферической крови, в то время как анаэробная нагрузка подобным влиянием не обладала (Savas et al., 2009). Данное наблюдение согласовалось с результатами более ранних работ. Так, бег на тредмиле при нагрузке 80–90%  $\text{VO}_{2\text{max}}$  приводил к достоверному практически двукратному снижению плазматической концентрации меди у молодых людей с низкой и средней активностью. При этом через 30 минут после окончания нагрузки наблюдалась нормализация концентрации меди с достижением исходных значений (Bordin et al., 1993). Интересно, что у мужчин, ведущих малоподвижный образ жизни, истощающая физическая нагрузка на тредмиле в ночное время сопровождалась достоверным 5-кратным снижением уровня меди в сыворотке крови по сравнению со значениями в покое (Patlar et al., 2014). Бег на 20 метров у девушек, занимающихся фитнесом, характеризуется достоверным 9% снижением уровня меди в периферической крови по сравнению с исходными значениями

(до нагрузки) (Baydil et al., 2013). При обследовании юношей, занимающихся боксом, установлено, что острая физическая нагрузка (1 час боксирования) сопровождалась достоверным снижением уровня меди в плазме крови. В то же время 4-недельный период тренировки (хроническая нагрузка) не вызвала достоверных изменений концентрации данного металла (Karakukcu et al., 2013).

Результаты работ, свидетельствующие о снижении уровня меди в циркулирующей крови, в основном базируются на обследовании непрофессиональных спортсменов с высоким уровнем тренированности, а начинающих спортсменов и лиц с низкой физической активностью, не адаптированных к интенсивным нагрузкам. Лишь несколько работ, в ходе которых проводилось обследование профессиональных спортсменов, показали снижение уровня меди в периферической крови в ответ на физическую нагрузку. Так, в частности, 2-часовая аэробная нагрузка на велоэргометре при поддержании ЧСС на уровне 150 уд./мин сопровождалась достоверным снижением концентрации меди в крови относительно исходных значений на 20% у спортсменов различной модальности при оценке через 24 часа после окончания нагрузки (Chen et al., 1987).

Стоит отметить, что на показатели обмена меди оказывала влияние и продолжительность периода отдыха. Так, в частности, несмотря на отсутствие достоверных различий в плазматической концентрации меди, уровень церулоплазмينا на 5-й день отдыха был достоверно ниже по сравнению с 24-часовым периодом (Koury et al., 2005).

Таким образом, снижение уровня меди в периферической крови в ответ на интенсивную физическую нагрузку характерно в основном для лиц с низкой степенью тренированности. Предположительно, данное снижение может являться следствием интенсификации поступления меди в ткани для реализации пластических процессов, индуцированных физической нагрузкой. При этом отсутствие (или крайне незначительное количество) работ, демонстрирующих снижение циркулирующей меди, индуцированное физической нагрузкой, у тренированных спортсменов, по-видимому, является следствием адаптации организма.

#### *Отсутствие изменений циркулирующего уровня меди*

В ряде работ выявлено отсутствие достоверных изменений уровня меди в циркулирующей крови в ответ на физическую нагрузку. Так, бег на тредмиле (аэробная нагрузка) не вызывал достоверных изменений

уровня меди в сыворотке по сравнению с исходным уровнем у студентов-спортсменов (Pourvagher, Shahsavari, 2009). Анаэробная нагрузка до истощения у хорошо тренированных боксеров не сопровождалась достоверными вариациями сывороточной концентрации меди (Arslan, 2009). Концентрация меди в сыворотке крови тренированных бегунов оставалась неизменной непосредственно после бега на 10 км, равно как и через 2 часа после окончания нагрузки (Anderson, 1990). В то же время результаты более раннего исследования не выявили достоверного изменения уровня меди в сыворотке крови бегунов, как непосредственно после бега на 6 миль, так и через 2 часа после окончания бега (Anderson et al., 1984). Отсутствие существенных изменений в циркулирующем уровне меди позволяет предположить, что организм обследуемых был адаптирован к нагрузкам, предусмотренным протоколом исследований. Вместе с тем в одном из исследований было показано, что истощающая нагрузка на велоэргометре также не сопровождалась достоверным изменением уровня меди в периферической крови мужчин (Duvan, 2013). Однако спортивная квалификация или степень тренированности в данной работе не были указаны, что усложняет интерпретацию данных.

#### *Повышение циркулирующего уровня меди*

В цикле исследования отмечено повышение плазматического пула меди в ответ на однократную нагрузку. Так, интенсивная физическая нагрузка на тредмиле (90% от  $VO_{2max}$ ) у нетренированных и средне тренированных мужчин сопровождалась достоверным повышением уровня меди в крови непосредственно после нагрузки, при этом возвращаясь к исходному уровню через 2 часа. В то же время достоверных изменений концентрации металла в моче выявлено не было, что связывается авторами с малой продолжительностью воздействия (Anderson et al., 1995). Физическая нагрузка на велоэргометре до истощения приводила к повышению уровня меди в сыворотке крови тренированных и нетренированных мужчин на 37,3% и 21,5% соответственно. Длительная равномерная физическая работа на велоэргометре также сопровождалась увеличением концентрации меди в сыворотке крови. При этом наблюдаемое увеличение у тренированных мужчин (32,2%) более чем в 2 раза превышало таковое у нетренированных (14,9%) (Olha et al., 1982). Исследование, проведенное с участием мужчин, ведущих малоподвижный образ жизни, показало, что 30-минутная нагрузка на велоэргометре при  $VO_{2max}$  70–80% приводила к достовер-

ному увеличению концентрации меди в плазме. Но через 30 минут после окончания нагрузки данный параметр возвращался к исходным значениям (Ohno et al., 1984).

Обследование пловцов показало, что 120-минутный тест с плаванием приводил к достоверному увеличению концентрации сывороточной меди и церулоплазмينا по сравнению с уровнем в покое. В то же время после 5-недельной тренировки на высоте 2000 м аналогичный тест вызывал менее выраженные изменения (Haralambie et al., 1976). Детальный анализ динамики изменения уровня меди и церулоплазмينا в крови в ответ на 2-часовой тест на велоэргометре, проведенный Haralambie, показал, что концентрация меди в первые 15 минут характеризуется некоторым увеличением с последующим снижением (с 15 до 30 минут). При этом с 30 минут после начала до окончания (2 часа) нагрузки регистрировалось стойкое увеличение сывороточного уровня меди. Вместе с тем концентрация церулоплазмينا характеризовалась практически равномерным увеличением на всем протяжении физической нагрузки. Учитывая различия в динамике меди и церулоплазмينا в течение первых 30 минут выполнения упражнения на велоэргометре, автор предположил возможность выделения ионов меди из церулоплазмينا в ранний период нагрузки (Haralambie, 1975). Также было продемонстрировано, что физическая нагрузка средней интенсивности на тредмиле в условиях высокой температуры (+35 °С) сопровождалась повышением концентрации церулоплазмينا у обследуемых, что было ассоциировано с увеличением уровня компонентов комплемента С3 и С4, хотя концентрация С-реактивного белка, используемого в качестве рутинного маркера воспалительной реакции, оставалась стабильной (Romeo et al., 2008). Результаты более раннего исследования также демонстрируют увеличение концентрации церулоплазмينا и ряда других гликопротеинов (но не иммуноглобулинов А, М, G) после 2-часовой нагрузки на велоэргометре (Haralambie, 1970).

Сравнительный анализ влияния двух типов физической нагрузки показал, что как 40-минутный бег, так и выполнение 8 различных упражнений до истощения сопровождалось достоверным повышением уровня меди в сыворотке. При этом наблюдаемые изменения были более выражены в последнем случае. Стоит отметить, что повышение концентрации меди в сыворотке сопровождалось достоверным увеличением уровня металла в моче после физической нагрузки (Granell, 2014).

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о возможности повышения уровня меди в периферической крови как у нетренированных, так и тренированных лиц, которое, по всей видимости, связано с мобилизацией металла из депо. В то же время неоднократно продемонстрировано, что наблюдаемое повышение в большей степени выражено у спортсменов по сравнению с нетренированными обследуемыми. Стоит также отметить, что данное повышение сопровождается интенсификацией экскреции меди с мочой, что может приводить к формированию отрицательного баланса.

При трактовке результатов анализа уровня церулоплазмينا стоит иметь в виду, что церулоплазмин является острофазовым реактантом, в связи с чем повышение его концентрации может быть связано не столько с выраженными изменениями гомеостаза меди, сколько с ответом организма на стрессорное воздействие. Одновременно дефицит церулоплазмينا может рассматриваться в качестве одной из причин нарушения обмена меди при физической нагрузке (Sirota, 1991).

### *Марафонский бег*

Учитывая экстремальные нагрузки, которые испытывает организм во время марафонского бега, отдельные исследования были посвящены оценке циркулирующего уровня меди после бега. Так, установлено, что соревнование женщин-бегунов по марафонскому бегу на 26,2 мили сопровождалось достоверным повышением концентрации меди и церулоплазмينا в плазме крови, при отсутствии статистически значимых различий в содержании меди в эритроцитах (Deuster et al., 1991). Дальнейшие исследования влияния марафонского бега на обмен меди в организме показали, что в течение следующих за нагрузкой дней отмечалось достоверное снижение уровня меди в форменных элементах крови, в то время как концентрация в плазме характеризовалась незначительным повышением (Marrella et al., 1993). Обследование 12 бегунов показало, что на 20-й день после завершения марафонского бега плазматическая концентрация меди не была подвержена достоверным изменениям (Dressendorfer et al., 1982). Данные наблюдения свидетельствуют о том, что марафонский бег приводит к выраженному снижению уровня меди в циркулирующей крови, при этом сопровождаясь перераспределением металла между форменными элементами. Однако у тренированных лиц данные изменения не персистировали длительное время, сопровождаясь нормализацией уровня меди в процессе восстановления.

Таблица 2.2

**Влияние физической нагрузки на показатели обмена меди в организме  
в ответ на однократную физическую нагрузку**

Контингент	Нагрузка	Изменение	Источник
<i>Снижение концентрации меди в индикаторных субстратах</i>			
Мужчины	Аэробная нагрузка	↓ Cu крови	Savas et al., 2009
Молодые люди с низкой и средней активностью	Бег на тредмилле (80–90% от $VO_{2max}$ )	↓ Cu плазмы	Bordin et al., 1993
Мужчины, ведущие малоподвижный образ жизни	Истошающая нагрузка на тредмилле в ночное время	↓ Cu сыворотки	Patlar et al., 2014
Девушки, занимающиеся фитнесом	Бег (20 м)	↓ Cu крови	Baydil et al., 2013
Спортсмены	Аэробная нагрузка на велоэргометре (2 ч)	↓ Cu крови	Chen et al., 1987
Бегуны	Марафонский бег	↓ Cu ФЭК ↔ Cu плазмы	Marrella et al., 1993
Боксеры	Острая физическая нагрузка	↓ Cu плазмы	Karakukcu et al., 2013
<i>Отсутствие изменений концентрации меди в индикаторных субстратах</i>			
Мужчины	Анаэробная нагрузка	↔ Cu крови	Savas et al., 2009
Волонтеры	Истошающая нагрузка на велоэргометре	↔ Cu крови	Duvan, 2013
Нетренированные и средне тренированные мужчины	Бег на тредмилле (90% от $VO_{2max}$ )	↔ Cu крови ↔ Cu мочи	Anderson et al., 1995
Студентки, ведущие малоподвижный образ жизни	Аэробной нагрузки (2 мес)	↔ Cu сыворотки	Bahram et al., 2014
Студенты-спортсмены	Бег на тредмилле	↔ Cu сыворотки	Pourvagher, Shahsavar, 2009
Бегуны	Бег (6 миль)	↔ Cu сыворотки	Anderson et al., 1984

Контингент	Нагрузка	Изменение	Источник
Бегуны	Бег (10 км)	↔ Cu сыворотки	Anderson, 1990
Боксеры	Анаэробная нагрузка до истощения	↔ Cu сыворотки	Arslan, 2009
Бегуны	Марафонский бег	↔ Cu плазмы	Dressendorfer et al., 1982
<i>Повышение концентрации меди в индикаторных субстратах</i>			
Тренированные и нетренированные мужчины	Нагрузка на велоэргометре до истощения	↑ Cu сыворотки	Olha et al., 1982
	Равномерная нагрузка на велоэргометре	↑ Cu сыворотки	Olha et al., 1982
Мужчины, ведущие малоподвижный образ жизни	30-минутная нагрузка на велоэргометре (VO <sub>2max</sub> 70–80%)	↑ Cu плазмы	Ohno et al., 1984
Юноши	Средняя нагрузка на тредмиле при +35 °С	↑ церулоплазмин	Romeo et al., 2008
Волонтеры	Бег (40 мин)	↑ Cu сыворотки ↑ Cu мочи	Granell, 2014
Волонтеры	Упражнения до истощения	↑ Cu сыворотки ↑ Cu мочи	Granell, 2014
Волонтеры	Тест на велоэргометре (2 ч)	↑ Cu сыворотки ↑ церулоплазмин	Haralambie, 1975
Волонтеры	Нагрузка на велоэргометре (2 часа)	↑ церулоплазмин	Haralambie, 1970
Пловцы	120-минутный тест с плаванием	↑ Cu сыворотки ↑ Церулоплазмин	Haralambie et al., 1976
Женщины-бегуны	Марафонский бег	↑ Cu сыворотки ↑ Церулоплазмин ↔ Cu эритроцитов	Deuster et al., 1991
↑ – повышение, ↓ – снижение, ↔ – отсутствие достоверных изменений; ФЭК – форменные элементы крови			

## **Влияние серии нагрузок (тренировочный цикл) на показатели обмена меди**

В целом результаты исследований влияния серии нагрузок на уровень меди в периферической крови согласуются с данными, полученными в процессе наблюдения за лицами, подверженными однократной нагрузке, варьируя от отсутствия изменений до достоверного снижения (табл. 2.3). В то же время существенно большее количество наблюдений, постулирующих отсутствие достоверных изменений, может быть обусловлено адаптацией организма в целом и гомеостаза меди в частности, к физической нагрузке в процессе тренировки.

### *Снижение циркулирующего уровня меди*

В отличие от данных, полученных при оценке влияния однократной нагрузки, снижение уровня меди в крови было отмечено как у тренирующихся лиц, так и у спортсменов-профессионалов. Так, к примеру, 3-месячная тренировочная программа по футболу у мальчиков в возрасте от 8 до 12 лет сопровождалась достоверным 39% снижением уровня меди в сыворотке крови (Kara et al., 2011). Тренировка в течение 4 месяцев сопровождалась достоверным снижением плазматической концентрации меди и церулоплазмينا у пловцов как мужского, так и женского пола (Dowdy, Burt, 1980). Динамическая оценка баланса меди и других микроэлементов у гандболисток высокого класса во время летнего тренировочного цикла выявила достоверное снижение уровня меди в плазме крови по окончании тренировочного процесса. При этом измерение концентрации меди в 1, 7 и 14 дни тренировки показало, что снижение уровня металла в плазме является постепенным процессом. Важно, что наряду с уменьшением плазматической концентрации меди содержание данного металла в волосах также снижается к моменту окончания тренировочного процесса (Zhang, Li, 2003).

### *Отсутствие изменений уровня меди в периферической крови*

Детальное обследование пловцов в начале и в конце соревновательного сезона показало, что концентрация меди в плазме и эритроцитах, а также уровень церулоплазмينا и СОД не характеризовались достоверными изменениями как у мужчин, так и у женщин. В то же время потребление меди с рационом у обследуемых не изменялось. Интересно, что в ходе исследования не было выявлено достоверных корреляционных взаимосвязей между показателями обмена меди в организме

или ее потреблением с временем преодоления 100 м дистанции вольным стилем (Lukaski, 1995). Обследование женщин-дзюдоисток высокого класса также показало, что тренировочный процесс не сопровождается достоверными изменениями концентрации меди в плазме крови по сравнению со спортсменами, находящимися в покое. Вместе с тем у дзюдоистов, подверженных физической нагрузке, плазматическая концентрация меди достоверно положительно коррелировала с концентрацией лептина и процентным содержанием жира в организме (Koury et al., 2007). Дальнейшие исследования этой группы авторов свидетельствовали, что данная взаимосвязь является устойчивой и достоверной лишь у спортсменов женского пола, но не мужского (Casimiro-Lopes et al., 2009).

Обследование спортсменов, занимающихся академической греблей, показало, что сывороточная концентрация меди оставалась постоянной, не отличаясь достоверно от исходных значений после месяца тренировок, через 15 дней после участия в соревнованиях, после очередного периода тренировок (15 дней) и участия в соревнованиях (также через 15 дней) (Рахманов с соавт., 2013а). Аналогичные данные, указывающие на отсутствие достоверных изменений уровня меди в сыворотке крови, были получены при наблюдении за спортсменами-гребцами (Рахманов с соавт., 2014; Филиппова, Рахманов, 2014) и прыгунами с трамплина на лыжах (Рахманов с соавт., 2013) в тренировочно-соревновательном цикле (45 дней). Не было выявлено достоверных изменений в сывороточной концентрации меди и у баскетболистов высокого класса после недельной тренировки и повторного возобновления тренировочного процесса (Wang et al., 1996), а также в процессе подготовки к национальным и международным соревнованиям (Zhao et al., 2015). Интересно отметить, что на фоне исследований, проведенных с участием профессиональных спортсменов, в одной из работ было выявлено, что 2 месяца дозированной аэробной физической нагрузки также не сопровождались достоверными изменениями уровня меди в сыворотке крови студенток, ведущих малоподвижный образ жизни (Bahram et al., 2014).

#### *Повышение циркулирующего уровня меди*

На фоне наличия многочисленных указаний на отсутствие изменений и даже снижение уровня меди в периферической крови в результате тренировочного процесса лишь в нескольких из рассмотренных нами исследований было выявлено повышение концентрации металла

в крови. В частности, 4-недельный тренировочный процесс по тхэквондо (90–120 мин/день, 5 дней/нед) приволил к достоверному увеличению уровня меди в плазме по сравнению с соответствующими значениями в покое (Cinar et al., 2007). Также плазматическая концентрация меди в покое и после нагрузки в постсезонный период достоверно превышала соответствующие показатели в предсезонный период на 16 и 17% соответственно (Bolonchuk et al., 1991).

Таблица 2.3

**Влияние физической нагрузки на показатели обмена меди в организме в ответ на серию нагрузок (тренировочный цикл)**

Контингент	Изменения	Источник
Гандболистки высокого класса	↓ Cu плазмы ↓ Cu волос	Zhang, Li, 2003
Мальчики	↓ Cu сыворотки	Kara et al., 2011
Пловцы	↓ Cu плазмы ↓ церулоплазмин	Dowdy, Burt, 1980
Баскетболисты высокого класса	↔ Cu сыворотки	Wang et al., 1996
Женщины-пловцы	↔ Cu сыворотки ↔ церулоплазмин	Lukaski et al., 1989
Женщины-дзюдоисты высокого класса	↔ Cu плазмы	Koury et al., 2007
Боксеры	↔ Cu плазмы	Karakukcu et al., 2013
Баскетболисты высокого класса	↔ Cu плазмы	Zhao et al., 2015
Пловцы	↔ церулоплазмин	Lukaski, 1995
Гребцы	↔ Cu сыворотки	Рахманов с соавт., 2013а; Рахманов с соавт., 2014; Филиппова, Рахманов, 2014
Прыгуны с трамплина на лыжах	↔ Cu сыворотки	Рахманов с соавт., 2013
Борцы тхэквондо	↑ Cu плазмы	Cinar et al., 2007
Баскетболисты университетской команды	↑ Cu плазмы	Bolonchuk et al., 1991
↑ – повышение, ↓ – снижение, ↔ – отсутствие достоверных изменений		

## Экспериментальные исследования влияния физической нагрузки на обмен меди

Экспериментальные исследования с использованием лабораторных животных в целом подтверждают результаты обследования спортсменов. При этом данные об обмене меди в организме как в ответ на однократную нагрузку, так и серию нагрузок, в целом характеризуются однонаправленностью. Так, периодическая физическая нагрузка плаванием (1,5 ч/сут × 5 сут/нед × 9 нед) сопровождалась достоверным увеличением концентрации церулоплазмينا по сравнению с контрольными значениями. Наряду с изменением уровня церулоплазмينا была выявлена тенденция к снижению уровня меди в паренхиме селезенки, печени, а также сердце у крыс. Стоит отметить, что наблюдаемые изменения отмечались лишь у самцов, в то время как у особей женского пола данные показатели оставались относительно стабильными (Ruckman, Sherman, 1981). Установлено, что 12-недельная тренировка крыс на тредмилле сопровождалась достоверным повышением уровня церулоплазмينا в сыворотке крови по сравнению с контрольными значениями (+31%). В то же время физическая нагрузка до истощения как у тренированных, так и нетренированных животных также сопровождалась статистически значимым увеличением сывороточной концентрации церулоплазмينا (+32% и +56% соответственно) (Dowdy, Dohm, 1972). Физическая нагрузка посредством бега на тредмилле (период наблюдения – 30 дней) сопровождалась увеличением концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови крыс. При этом максимальные различия по сравнению с контрольными показателями отмечались с 20 по 30 день наблюдения включительно (Дрель, Виноградов, 2013). Особый интерес представляют результаты, полученные Lewis с соавторами (1993). В частности, было установлено, что регулярный бег на тредмиле с 10 недели до начала беременности по 17 день гестации сопровождался достоверным снижением плазматической концентрации меди по сравнению с контрольными значениями как беременных крыс без физической нагрузки, так и тренированных не беременных животных (Lewis et al., 1993). Более того, экспериментальное исследование, проведенное на стареющих крысах, продемонстрировало достоверное снижение концентрации меди в паренхиме почек, в то время как плавание в течение 1 года (60 min/d, 5 day/wk) сопровождалось достоверным повышением данного параметра, хотя и оставалось ниже контрольных значений (Kuru et al., 2003).

Установлено, что у крыс, подверженных физической нагрузке в виде 30-минутного плавания, не отмечалось достоверных изменений концентрации меди в плазме сразу после воздействия. В то же время через 24 часа после окончания нагрузки отмечалось более чем 2-кратное повышение концентрации меди, хотя через 48 часов данный параметр возвращался к исходным показателям (Baltaci et al., 2009). Результаты ранее проведенного исследования показали, что сывороточная концентрация меди характеризуется достоверным повышением в результате физической нагрузки до истощения у крыс. Вместе с тем животные, подверженные недельной тренировке при 50% от максимальной работоспособности, не характеризовались выраженными изменениями уровня металла в сыворотке в ответ на интенсивную физическую нагрузку. Интересным представляется факт снижения выраженности наблюдаемых изменений на фоне введения животным препарата лития (Cordova, Escanero, 1991). Полученные данные соответствуют результатам ранее проведенных исследований группы авторов. В частности, в динамическом исследовании было продемонстрировано постепенное увеличение концентрации меди в сыворотке животных, подверженных физической нагрузке плаванием в течение 30, 60 минут, а также до истощения на 16%, 29%, и 36% соответственно (Cordova et al., 1990). Исследование влияния температуры воды и физической нагрузки плаванием до истощения на обмен микроэлементов у крыс показало, что концентрация меди характеризуется достоверным повышением по сравнению с контрольными показателями. В то же время температура воды не оказывала достоверного влияния на данный параметр (Cordova et al., 1990).

Интересные данные были получены Klevay с соавторами (2003). В частности, путем селекции была выведена линия крыс, характеризующаяся высокой способностью к бегу, представители которой пробегали в 3 раза дальше по сравнению с крысами, обладающими низкой продуктивностью. Химический анализ тканей показал, что содержание меди в *m. gastrocnemius* и *m. soleus* животных, характеризующихся высокой работоспособностью, превышал соответствующие значения у контрольных животных на 21 и 64% соответственно. При этом авторы объясняют большую работоспособность животных активацией респираторных ферментов, связанных с медью (Klevay et al., 2003).

Сотрудниками Южно-Уральского государственного медицинского университета выполнен ряд экспериментальных исследований, посвященных изучению влияния введения церулоплазмина на состояние

метаболизма организма в условиях физической нагрузки. Так, внутривенное введение церулоплазмина сопровождалось нормализацией липидного спектра сыворотки крови, атерогенные изменения которого были индуцированы хронической субмаксимальной физической нагрузкой (Ермолаева, Кривохижина, 2016). Введение церулоплазмина предотвращало снижение резистентности мембран эритроцитов (Ермолаева, Сурина-Марышева, 2012) и сорбцию маркеров эндогенной интоксикации на их мембранах (Сурина-Марышева с соавт., 2008) при острой физической нагрузке. Помимо этого, применение церулоплазмина на фоне физической нагрузки в эксперименте сопровождалось снижением хемотаксиса лейкоцитов и интенсивности фагоцитоза на фоне повышения активности последнего (Ермолаева с соавт., 2012). Протективный эффект церулоплазмина в эксперименте в отношении окислительного стресса при физической нагрузке также был продемонстрирован другими группами авторов (Тевдорадзе с соавт., 2006).

### **Обеспеченность организма спортсменов медью**

В отличие от определения уровня меди и других маркеров обмена данного металла в индикаторных субстратах после физической нагрузки, оценка базального уровня меди в биосубстратах в большей степени отражает характер обмена меди в организме спортсменов (табл. 2.4). Тем не менее имеющиеся данные об обеспеченности организма спортсменов медью крайне вариабельны. Так, оценка концентрации меди в плазме крови у спортсменов высокого класса показала, что частота низких и высоких значений данного параметра примерно одинакова. В частности, у 32% обследуемых был выявлен уровень меди ниже 11 мкмоль/л, у 38% – от 11 до 13 мкмоль/л, в то время как у 30% – более 13 мкмоль/л. При этом концентрация меди была напрямую связана с уровнем церулоплазмина и Cu,Zn-SOD (Koury et al., 2007). В то же время лишь некоторые исследования отмечали низкий уровень меди в организме спортсменов. Так, обследование спортсменов, обучающихся в высшей школе, проведенное в Корее, выявило достоверное снижение уровня меди в сыворотке крови по сравнению с группой учащихся, не занимающихся спортом. Стоит отметить, что подобные различия наблюдались у лиц как женского, так и мужского пола. Вместе с тем достоверных погрупповых различий в потреблении меди с пищей установлено не было (Lee et al., 2005). Несмотря на отсутствие достоверных различий в концентрации меди в сыворотке крови профессиональных футболистов и лиц с обычным уровнем физи-

ческой активности, спортсмены характеризовались меньшей концентрацией церулоплазмينا, а также его сниженной ферментативной активностью по сравнению с контролем (Resina et al., 1991).

Отдельными исследованиями было обнаружено отсутствие достоверных по сравнению с контролем различий в сывороточной концентрации меди и потребляемом количестве металла у юных спортсменов как женского, так и мужского пола (Fogelholm et al., 2000). Аналогично, при обследовании бегунов и юношей, ведущих малоподвижный образ жизни, установлено отсутствие достоверных погрупповых различий в плазматической концентрации меди (Oliveira et al., 2007), что согласуется с результатами ранее проведенных работ (Dressendorfer, Sockolov, 1980). Стоит также отметить результаты исследования Fischer с соавторами (1990), которые продемонстрировали отсутствие влияния физической активности на концентрацию меди в сыворотке, а также активность церулоплазмينا и Cu,Zn-СОД (Fischer et al., 1990) у обследуемых. Позднее проведенное обследование жителей южной Испании также показало, что уровень физической активности не оказывает существенного влияния на уровень меди в плазме крови (Sanchez et al., 2010).

В то же время подавляющее большинство исследований демонстрирует повышение уровня меди в периферической крови спортсменов по сравнению с контрольными или референтными значениями. Так, при сравнении студентов-спортсменов, занимающихся различными видами спорта, а также нетренированных юношей у первых выявлена достоверно большая концентрация меди в сыворотке крови (+10%,  $p < 0,01$ ) (Lukaski et al., 1983). Установлено, что плазматическая концентрация меди у женщин-бегунов достоверно превышает соответствующие показатели у женщин с обычной физической активностью, в то время как уровень металла в эритроцитах, напротив, характеризовался достоверным снижением. При этом данные различия отмечались на фоне тенденции к увеличению потребления меди согласно данным 3-дневной регистрации рациона (Singh et al., 1990).

Интересно, что при анализе сывороточной концентрации меди у лиц с обычной физической активностью и спортсменов достоверных различий выявлено не было. В то же время после дополнительного разделения когорты спортсменов по виду нагрузки установлено, что лица с анаэробным типом нагрузки характеризовались достоверно большей концентрацией меди в сыворотке крови (+74%) (Tuya et al., 1996). При обследовании спортсменов различной модальности (триат-

лонистов, бегунов на дальние и короткие дистанции, а также пловцов на короткие дистанции) не было зарегистрировано различий в концентрации меди в сыворотке. Вместе с тем сывороточный уровень церулоплазмينا являлся максимальным у бегунов на дальние дистанции по сравнению с остальными группами спортсменов (Kougy et al., 2004). Стоит отметить, что концентрация меди в плазме крови не характеризуется зависимостью от физической активности, в то время как максимальный уровень металла в эритроцитах был выявлен у обследуемых, занимающихся спортом (Гладких, Насолодин, 2007).

Целый ряд исследований был посвящен оценке уровня меди в волосах спортсменов и его связи с физической активностью. Так, при обследовании студентов с различным уровнем физической активности нами установлено, что содержание меди в волосах лиц характеризуется достоверным снижением по мере увеличения физической активности у юношей ( $p = 0,030$ ). В то же время у девушек подобная зависимость лишь приближалась к статистически значимой ( $p = 0,076$ ) (Zaitseva et al., 2015). У юношей отмечались аналогичные изменения уровня меди в периферической крови ( $p = 0,018$ ). При этом концентрация меди в группе с высокой физической активностью была на 27% ниже соответствующего показателя в группе с низкой подвижностью. Как и в волосах, концентрация меди в крови у девушек не была подвержена существенному влиянию физической активности ( $p = 0,930$ ) (Zaitseva et al., 2015a). У борцов греко-римского стиля также было выявлено достоверное снижение содержания меди в волосах на 23% по сравнению с показателями контрольной группы (Радыш, Дулепова, 2006).

Обследование спортсменов (футболисты, теннисисты, легкоатлеты) со стрессовыми переломами показало достоверное снижение уровня меди в волосах на 20% по сравнению с контрольной группой, представленной молодыми людьми, регулярно не занимающимися спортом (Радыш, 2007). Результаты обследования юношей, занимающихся плаванием, выявили снижение содержания меди в волосах относительно используемой нормы у 72% спортсменов, что, тем не менее, соответствовало распространенности дефицита меди на территории проведения обследования (Евстафьева с соавт., 2014).

Сравнительный анализ содержания микроэлементов в волосах детей, занимающихся плаванием и теннисом, показал, что содержание меди у мальчиков-пловцов достоверно превышало такое как у девочек-пловцов, так и мальчиков-теннисистов. В то же время среди детей, занимающихся теннисом, больший уровень металла в волосах был

отмечен у девочек. При этом достоверных различий у девочек, занимающихся различными видами спорта, выявлено не было. Стоит отметить, что содержание меди в волосах мальчиков-пловцов также превышало соответствующие референтные значения (Пушкарёва с соавт., 2012). Аналогично, содержание меди в волосах мальчиков, занимающихся плаванием, характеризовалось достоверным превышением контрольных показателей, полученных при обследовании школьников соответствующего возраста. При этом содержание меди в волосах характеризовалось достоверной положительной корреляцией с величиной ударного индекса, а также отрицательной взаимосвязью с показателями систолического и диастолического артериального давления (Перекотий с соавт., 2013). Интересно, что у пловцов сборной России на Олимпиаде в Атланте в 1996 году отмечалось достоверное повышение уровня меди в волосах, что может являться следствием трансдермальной абсорбции меди из воды в бассейнах (Скальный, 1996).

Ранее нами был проведен ряд исследований особенностей микроэлементного профиля профессиональных футболистов (Скальный с соавт., 2005). В частности, установлено, что содержание меди в волосах футболистов превышает соответствующие показатели у населения Москвы на 46% (Орджоникидзе с соавт., 2003). Более того, данный параметр варьировал в зависимости от специализации футболистов, будучи максимальным у защитников и минимальным у нападающих (Орджоникидзе с соавт., 2004).

*Таблица 2.4*

**Характеристика обмена меди у спортсменов**

<b>Обследуемые</b>	<b>Изменения</b>	<b>Ссылка</b>
Женщины-бегуны	↑ Cu плазмы (К) ↓ Cu эритроцитов (К)	Singh et al., 1990
Юные спортсмены	↔ Cu сыворотки (К)	Fogelholm et al., 2000
Студенты-спортсмены	↑ Cu сыворотки (К)	Lukaski et al., 1983
Студенты-спортсмены	↓ Cu сыворотки (К)	Lee et al., 2005
Футболисты	↔ Cu сыворотки (К) ↓ церулоплазмин (К)	Resina et al., 1991
Лица с высоким уровнем физической активности	↔ Cu сыворотки (К) ↔ церулоплазмин (К)	Fischer et al., 1990
Жители Испании с высокой физической активностью	↔ Cu плазмы (К)	Sanchez et al., 2010

Обследуемые	Изменения	Ссылка
Бегуны	↔ Cu сыворотки (P)	Dressendorfer, Sockolov, 1980
Бегуны	↔ Cu плазмы (K)	Oliveira et al., 2007
Спортсмены с аэробным типом нагрузки	↔ Cu сыворотки (K)	Tuya et al., 1996
Спортсмены с анаэробным типом нагрузки	↑ Cu сыворотки (K)	Tuya et al., 1996
Борцы греко-римского стиля	↓ Cu волосы (K)	Радыш, Дулепова, 2006
Мальчики, занимающиеся плаванием	↑ Cu волосы (K)	Пушкарёва с соавт., 2012
Юноши, занимающиеся плаванием	↓ Cu волосы (P)	Евстафьева с соавт., 2014
Мальчики, занимающиеся плаванием	↑ Cu волосы (K)	Перекотий с соавт., 2013
Футболисты	↑ Cu волосы (K)	Орджоникидзе с соавт., 2003
Студенты с высоким уровнем физической активности	↓ Cu волосы (K) ♂ ↔ Cu волосы (K) ♀	Zaitseva et al., 2015
Студенты с высоким уровнем физической активности	↓ Cu крови (K) ♂ ↔ Cu крови (K) ♀	Zaitseva et al., 2015a
↑ – повышение, ↓ – снижение, ↔ – отсутствие достоверных изменений; (K) – по сравнению с контрольными показателями; (P) – по сравнению с референтными значениями		

### Обмен меди и работоспособность

Несмотря на тот факт, что взаимосвязь между обменом меди в организме и работоспособностью изучена недостаточно, существующие данные свидетельствуют о том, что пограничные состояния гомеостаза меди негативно сказываются на физической работоспособности (Lukaski, Penland, 2005). В частности, продемонстрировано, что мужчины, получающие меньшее количество меди с пищей (0,9 мг/сут vs 1,6 мг/сут) характеризуются большими показателями потребления кислорода, частоты сердечных сокращений, а также пост-нагрузочной концентрации лактата в ходе субмаксимальной нагрузочной пробы (Lukaski, Johnson, 2005). Стоит отметить, что ранее проведенные дан-

ной группой авторов исследования показали, что у мужчин, подверженных субмаксимальной нагрузке на велоэргометре, на фоне пограничного уровня потребления меди (0,7 мг/ 2500 ккал) наряду с тахикардией, гипервентиляцией и увеличением пикового потребления кислорода отмечалось снижение обменного пула меди, оцениваемого по уровню <sup>65</sup>Si изотопа в сыворотке. В то же время у мужчин, потребление меди у которых являлось адекватным (1,5 мг/ 2500 ккал), отмечалось увеличение обменного пула меди. Напротив, содержание исследуемого изотопа в мышцах через 3 дня после нагрузки было на 50% большим в группе лиц, характеризующихся пограничным уровнем потребления меди, что свидетельствует о снижении мобилизации меди из скелетной мускулатуры в кровотока. Более того, в результате данного исследования была выявлена достоверная взаимосвязь между количеством потребляемой меди и работоспособностью при нагрузке (Lukaski et al., 2001).

### **Влияние макро- и микронутриентов на обмен меди у спортсменов**

Обмен отдельных микроэлементов в организме человека тесно взаимосвязан (Оберлис с соавт., 2008). В связи с этим прием отдельных элементов может оказывать существенное влияние на обмен других минералов. Антагонистические взаимоотношения между медью и цинком неоднократно продемонстрированы в клинических и экспериментальных исследованиях (Osredkar, Sustar, 2011). Аналогичная ситуация отмечается и среди спортсменов в условиях интенсивных физических нагрузок. Так, при обследовании подростков, занимающихся футболом, установлено, что 12-недельный прием 22 мг цинка в форме цинка глюконата сопровождается достоверным снижением уровня меди в плазме крови, хотя не оказывает существенного влияния на соотношение медь/церулоплазмин. В то же время прием плацебо в соответствующем режиме не оказывал статистически значимого влияния на показатели обеспеченности организма медью (Oliveira et al., 2009). Употребление велосипедистами высокого класса 22 мг цинка в форме глюконата в течение 30 дней приводило к достоверному снижению уровня меди по сравнению с исходными значениями. Более того, применение в течение последующих 30 дней плацебо не приводило к восстановлению данного параметра (Marques et al., 2011). У юношей, получающих препарат цинка во время 4-недельного тренировочного периода по боксу, также отмечалось достоверное 28% снижение

концентрации меди в плазме (Karakukcu et al., 2013). Соответственно, прием цинка сопровождался интенсификацией экскреции меди с мочой (Eskici et al., 2016).

Другие химические элементы также оказывают существенное влияние на обмен меди. Установлено, что спортсмены, занимающиеся тхэквондо, принимающие 10 мг/кг/сут магния в форме  $MgSO_4$ , характеризуются большими значениями уровня меди в плазме крови как в покое, так и после цикла тренировок, по сравнению с соответствующей контрольной группой спортсменов, не принимавших препарат (Cinar et al., 2007). Интересным также представляется факт увеличения концентрации меди в сыворотке крови спортсменов, занимающихся тхэквондо, после 6-недельного курса приема 300 мг/сут витамина E (Patlar et al., 2011).

В то же время 7–8-месячный курс приема витаминно-минерального комплекса, содержащего 12 витаминов и 11 соединений микроэлементов и минералов, но не включающего в состав соединения меди, на фоне тренировочного процесса не приводил к достоверным изменениям концентрации меди в крови по сравнению с плацебо-контрольной группой (Telford et al., 1992).

Обследование 3-х велосипедистов высокого класса также показало, что среди различных типов пищевых жиров (насыщенные и ненасыщенные), только первые приводили к положительному балансу меди в организме спортсменов, в то время как полиненасыщенные жиры имели обратный эффект на баланс меди (Lukaski et al., 2001).

Ранее нами изучено влияние приема железосодержащих препаратов в течение 2 недель на обмен меди в организме спортсменов. Установлено, что прием препаратов железа сопровождался увеличением экскреции меди с мочой и калом по мере увеличения содержания железа в препаратах (Зайцева с соавт., 2012), а также снижением концентрации меди в плазме и форменных элементах крови (Зайцева, 2010). Данные наблюдения согласуются с результатами фундаментальных исследований, свидетельствующих о наличии общих механизмов транспорта меди и железа в желудочно-кишечном тракте, что приводит к их конкуренции в процессе абсорбции (Collins et al., 2010). В то же время, по данным балансовых исследований, прием витаминно-минеральных комплексов, содержащих в том числе медь, приводил к формированию положительного баланса меди у спортсменов по сравнению с плацебо-контролем (аскорбиновая кислота) (Зайцева, 2013). Сходные данные были получены при обследовании военнослужащих, прини-

мающих комплексные витаминно-минеральные препараты (Зайцева с соавт., 2012а).

### **Заключение**

В целом результаты оценки обеспеченности организма спортсменов медью демонстрируют тенденцию к увеличению уровня меди в биоиндикаторных субстратах. Данное обстоятельство может отражать не столько избыточное нефизиологическое поступление меди в организм спортсмена, сколько повышенную потребность в данном металле при интенсивной физической нагрузке. При этом данные оценки обеспеченности организма медью, а также факт повышения потребления меди по мере увеличения нагрузок подтверждают данное предположение. Повышенная потребность организма в меди может быть связана с ее биологическими функциями, такими как участие в тканевом дыхании, антиоксидантной защите, транспорте и всасывании железа. Такое предположение также подтверждается и данными (хотя и немногочисленными) о повышении работоспособности организма при увеличении приема меди.

Несмотря на тот факт, что отдельные исследования демонстрируют возможность снижения обеспеченности организма спортсменов медью (в то время как другие, напротив, указывают на относительную стабильность обмена меди в ответ на физическую нагрузку), применение медь-содержащих добавок должно проводиться лишь после тщательного клинико-лабораторного обследования ввиду возможности реализации токсического действия металла при его избытке (Stear et al., 2010). Помимо опасности прямого токсического эффекта меди вследствие активации свободнорадикальных процессов, избыток меди также может оказывать негативное влияние на обмен других микроэлементов (например железа, цинка), приводя к их дефициту и соответствующим клиническим последствиям.

### **Литература:**

1. *Abreu, I.A., & Cabelli, D.E. (2010). Superoxide dismutases – a review of the metal-associated mechanistic variations. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics, 1804(2), 263–274.*
2. *Anderson, R.A. (1990). Effects of exercise, physical trauma, and high sugar intake on chromium, copper, and zinc metabolism. In Trace Elements in Clinical Medicine (pp. 185–191). Springer Japan.*

3. *Anderson, R.A., Bryden, N.A., Polansky, M.M., & Deuster, P.A. (1995).* Acute exercise effects on urinary losses and serum concentrations of copper and zinc of moderately trained and untrained men consuming a controlled diet. *Analyst*, 120(3), 867–870.
4. *Anderson, R.A., Polansky, M.M., & Bryden, N.A. (1984).* Acute effects on chromium, copper, zinc, and selected clinical variables in urine and serum of male runners. *Biological Trace Element Research*, 6(4), 327–336.
5. *Angelova, M., Asenova, S., Nedkova, V., & Koleva-Kolarova, R. (2011).* Copper in the human organism. *Trakia J Sci*, 9(1), 88–98.
6. *Arnold, S. (2012).* The power of life-cytochrome c oxidase takes center stage in metabolic control, cell signalling and survival. *Mitochondrion*, 12(1), 46–56.
7. *Arslan, F. (2009).* Effect of the Training to the Levels of the Serum Zn and Cu. *Asian Journal of Chemistry*, 21(3), 2189–92.
8. *Aruoma, O.I., Reilly, T., MacLaren, D., & Halliwell, B. (1988).* Iron, copper and zinc concentrations in human sweat and plasma; the effect of exercise. *Clinica chimica acta*, 177(1), 81–87.
9. *Babić, Ž., Tariba, B., Kovačić, J., Pizent, A., Varnai, V. M., & Macan, J. (2013).* Relevance of serum copper elevation induced by oral contraceptives: a meta-analysis. *Contraception*, 87(6), 790–800.
10. *Bahram, M.E., Pourvaghar, M.J., Sharif, M.R., & Sayyah, M.* Effects of Two Months of Progressively Increasing Aerobic Exercise on Some Mineral Changes of Blood Serum. *International Journal of Sport Studies*. Vol., 4 (12), 1522–1527, 2014.
11. *Baker, L.B., Stofan, J.R., Lukaski, H.C., & Horswill, C.A. (2011).* Exercise-induced trace mineral element concentration in regional versus whole-body wash-down sweat. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 21(3), 233.
12. *Bal, W., Sokołowska, M., Kurowska, E., & Faller, P. (2013).* Binding of transition metal ions to albumin: sites, affinities and rates. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1830(12), 5444–5455.
13. *Balkhi, S.E., Poupon, J., Trocello, J.M., Massicot, F., Woimant, F., & Laprévote, O. (2010).* Human plasma copper proteins speciation by size exclusion chromatography coupled to inductively coupled plasma mass spectrometry. Solutions for columns calibration by sulfur detection. *Analytical chemistry*, 82(16), 6904–6910.
14. *Baltaci, A.K., Uzun, A., Kilic, M., & Mogulkoc, R. (2009).* Effects of acute swimming exercise on some elements in rats. *Biological trace element research*, 127(2), 148–153.
15. *Baranauskas, M., Tubelis, L., Stukas, R., Švedas, E., Samsonienė, L., & Karanauskienė, D. (2014).* Nutritional status and physical development of high-

performance combat athletes in lithuania. Education. Physical Training. Sport, 94(3):2–9.

16. Baydil, B. (2013). Serum macro-micro element responses to acute maximal physical exercise. World Applied Sciences Journal, 23(7), 945–949.

17. Bjørklund, G., Aaseth, J., Skalny, A.V., Suliburska, J., Skalnaya, M.G., Nikonorov, A.A., & Tinkov, A.A. (2017). Interactions of iron with manganese, zinc, chromium, and selenium as related to prophylaxis and treatment of iron deficiency. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.

18. Boisseau, N., Vera-Perez, S., & Poortmans, J. (2005). Food and fluid intake in adolescent female judo athletes before competition. *Pediatr Exerc Sci*, 17(1), 62–67.

19. Bolonchuk, W.W., Lukaski, H., & Siders, W. (1991). The structural, functional, and nutritional adaptation of college basketball players over a season. *J Sports Med Phys Fitness*, 31(2), 165–72.

20. Bordin, D., Sartorelli, L., Bonanni, G., Mastrogiacomo, I., & Scalco, E. (1993). High intensity physical exercise induced effects on plasma levels of copper and zinc. *Biological trace element research*, 36(2), 129–134.

21. Bost, M., Houdart, S., Oberli, M., Kalonji, E., Huneau, J.F., & Margaritis, I. (2016). Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 35, 107–115.

22. Campbell, W.W., & Anderson, R.A. (1987). Effects of aerobic exercise and training on the trace minerals chromium, zinc and copper. *Sports Medicine*, 4(1), 9–18.

23. Capra, S. (2006). Nutrient reference values for Australia and New Zealand: Including recommended dietary intakes.

24. Casimiro-Lopes, G., de Oliveira-Junior, A.V., Portella, E.S., Lisboa, P.C., Donangelo, C.M., de Moura, E.G., & Koury, J.C. (2009). Plasma leptin, plasma zinc, and plasma copper are associated in elite female and male judo athletes. *Biological trace element research*, 127(2), 109–115.

25. Chen, J.D., Wu, Y.Z., & Bei, R.Y. (1987). Study on serum zinc and copper levels of elite Chinese athletes. *Chin J Sports Med*, 6, 194–199.

26. Cinar, V., Mogulkoc, R., Baltaci, A.K., & Nizamlioglu, M. (2007). Effect of magnesium supplementation on some plasma elements in athletes at rest and exhaustion. *Biological trace element research*, 119(2), 97–102.

27. Clark, M., Reed, D.B., Crouse, S.F., & Armstrong, R.B. (2003). Pre-and post-season dietary intake, body composition, and performance indices of NCAA division I female soccer players. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 13, 303–319.

28. Collins, J.F., Prohaska, J.R., & Knutson, M.D. (2010). Metabolic crossroads of iron and copper. *Nutrition reviews*, 68(3), 133–147.
29. Córdova, A., & Escanero, J.F. (1991). Influence of lithium and exercise on serum levels of copper and zinc in rats. *Revista española de fisiología*, 47(2), 87–90.
30. Cordova, A., Gimenez, M., & Escanero, J.F. (1990). Changes of plasma zinc and copper at various times of swimming until exhaustion, in the rat. *Journal of trace elements and electrolytes in health and disease*, 4(3), 189–192.
31. Cordova, A., Gimenez, M., & Escanero, J.F. (1990). Effect of swimming to exhaustion, at low temperatures, on serum Zn, Cu, Mg and Ca in rats. *Physiology & behavior*, 48(5), 595–598.
32. Crisponi, G., Nurchi, V.M., Fanni, D., Gerosa, C., Nemolato, S., & Faa, G. (2010). Copper-related diseases: from chemistry to molecular pathology. *Coordination chemistry reviews*, 254(7), 876–889.
33. Cubells, J.F., & Zabetian, C.P. (2004). Human genetics of plasma dopamine β-hydroxylase activity: applications to research in psychiatry and neurology. *Psychopharmacology*, 174(4), 463–476.
34. Cuillel, M. (2009). The dual personality of ionic copper in biology. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 65(1–2), 165–170.
35. de Romaña, D.L., Olivares, M., Uauy, R., & Araya, M. (2011). Risks and benefits of copper in light of new insights of copper homeostasis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 25(1), 3–13.
36. Deuster, P.A., Kyle, S.B., Singh, A., Moser, P.B., Bernier, L. L., Yu-Yahiro, J.A., & Schoomaker, E.B. (1991). Exercise-induced changes in blood minerals, associated proteins and hormones in women athletes. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 31(4), 552–560.
37. Di Chen, J., Wang, J.F., Li, K.J., Zhao, Y.W., Wang, S.W., Jiao, Y., & Hou, X.Y. (1989). Nutritional problems and measures in elite and amateur athletes. *The American journal of clinical nutrition*, 49(5), 1084–1089.
38. Dowdy, R.P., & Burt, J. (1980, January). Effect of intensive, long-term training on copper and iron nutriture in man. In *Federation Proceedings* (Vol. 39, No. 3, pp. 786–786).
39. Dowdy, R.P., & Dohm, G.L. (1972). Effect of training and exercise on serum ceruloplasmin in rats. *Experimental Biology and Medicine*, 139(2), 489–491.
40. Dressendorfer, R.H., & Sockolov, R. (1980). Hypozincemia in runners. *The Physician and Sportsmedicine*, 8(4), 97–100.
41. Dressendorfer, R.H., Wade, C.E., Keen, C.L., & Scaff, J.H. (1982). Plasma mineral levels in marathon runners during a 20-day road race. *Physician and Sportsmedicine*, 10(6), 113–118.

42. *Duvan, A. (2013)*. Some minerals changes after exhausting exercise. *International Journal of Academic Research*, 5(6): 123–126.
43. *Eskandani, M., Golchai, J., Pirooznia, N., & Hasannia, S. (2010)*. Oxidative stress level and tyrosinase activity in vitiligo patients. *Indian journal of dermatology*, 55(1), 15.
44. *Eskici, G., Gunay, M., Baltaci, A.K., & Mogulkoc, R. (2016)*. The effect of zinc supplementation on the urinary excretion of elements in female athletes. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 29(1).
45. *Faber, M., & Benade, A.S. (1991)*. Mineral and vitamin intake in field athletes (discus-, hammer-, javelin-throwers and shotputters). *International journal of sports medicine*, 12(03), 324–327.
46. *Festa, R.A., & Thiele, D.J. (2011)*. Copper: an essential metal in biology. *Current Biology*, 21(21), R877–R883.
47. *Fischer, P.W., L'Abbé, M.R., & Giroux, A. (1990)*. Effects of age, smoking, drinking, exercise and estrogen use on indices of copper status in healthy adults 1. *Nutrition Research*, 10(10), 1081–1090.
48. *Floris, G., & Mondovì, B. (Eds.). (2009)*. *Copper Amine Oxidases: Structures, Catalytic Mechanisms and Role in Pathophysiology*. CRC Press.
49. *Fogelholm, M., Rankinen, T., Isokääntä, M., Kujala, U., & Uusitupa, M. (2000)*. Growth, dietary intake, and trace element status in pubescent athletes and schoolchildren. *Medicine and science in sports and exercise*, 32(4), 738–746.
50. *Fukai, T., & Ushio-Fukai, M. (2011)*. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxidants & redox signaling*, 15(6), 1583–1606.
51. *Gaetke, L.M., Chow-Johnson, H.S., & Chow, C.K. (2014)*. Copper: toxicological relevance and mechanisms. *Archives of toxicology*, 88(11), 1929–1938.
52. *Garrick, M.D., Dolan, K.G., Horbinski, C., Ghio, A. J., Higgins, D., Porubcin, M., ... & Feng, L. (2003)*. DMT1: a mammalian transporter for multiple metals. *Biometals*, 16(1), 41–54.
53. *Gibson, J.C., Stuart-Hill, L., Martin, S., & Gaul, C. (2011)*. Nutrition status of junior elite Canadian female soccer athletes. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 21(6), 507.
54. *Granell, J. (2014)*. Zinc and copper changes in serum and urine after aerobic endurance and muscular strength exercise. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 54(2), 232–237.
55. *Gropper, S.S., Sorrels, L.M., & Blessing, D. (2003)*. Copper status of collegiate female athletes involved in different sports. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 13, 343–357.

56. *Haralambie, G. (1970)*. Changes of serum glycoprotein levels after long-lasting physical exercise. *Clinica Chimica Acta*, 27(3), 475–479.

57. *Haralambie, G. (1975)*. Changes in electrolytes and trace elements during long-lasting exercise. In *Metabolic adaptation to prolonged physical exercise* (pp. 340–351). Birkhäuser Basel.

58. *Haralambie, G., Keul, J., & Theumert, F. (1976)*. [Changes in serum proteins, iron and copper in swimmers before and after altitude training (author's transl)]. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 35(1), 21–31.

59. *Hazar, M. (2009)*. Effects of intense endurance exercise on serum levels of zinc and copper in elite rowers. *Asian Journal of Chemistry*, 21(1), 567.

60. *Hoshi, A., Watanabe, H., Chiba, M., Inaba, Y., Kobayashi, M., Kimura, N., & Ito, T. (2002)*. Seasonal variation of trace element loss to sweat during exercise in males. *Environmental health and preventive medicine*, 7(2), 60–63.

61. *Hunt, J.R., & Vanderpool, R.A. (2001)*. Apparent copper absorption from a vegetarian diet. *The American journal of clinical nutrition*, 74(6), 803–807.

62. *Iqbal, K., Khan, A., & Khattak, M.M. A. K. (2004)*. Biological significance of ascorbic acid (Vitamin C) in human health—a review. *Pakistan Journal of Nutrition*, 3(1), 5–13.

63. *Jiang, L., Garrick, M.D., Garrick, L.M., Zhao, L., & Collins, J.F. (2013)*. Divalent metal transporter 1 (Dmt1) mediates copper transport in the duodenum of iron-deficient rats and when overexpressed in iron-deprived HEK-293 cells. *The Journal of nutrition*, 143(12), 1927–1933.

64. *Jiang, R., Hua, C., Wan, Y., Jiang, B., Hu, H., Zheng, J., ... & Vulpe, C.D. (2015)*. Hphaestin and ceruloplasmin play distinct but interrelated roles in iron homeostasis in mouse brain. *The Journal of nutrition*, 145(5), 1003–1009.

65. *Johnson, P.E., Milne, D.B., & Lykken, G.I. (1992)*. Effects of age and sex on copper absorption, biological half-life, and status in humans. *The American journal of clinical nutrition*, 56(5), 917–925.

66. *Kaplan, J.H., & Lutsenko, S. (2009)*. Copper transport in mammalian cells: special care for a metal with special needs. *Journal of Biological Chemistry*, 284(38), 25461–25465.

67. *Kara, E. (2011)*. Effect of a three-month football training program on trace element metabolism of boys in the eight to twelve age group. *African Journal of Biotechnology*, 11(1), 169–172.

68. *Karakucu, C.I.G.D.E.M., Polat, Y., Torun, Y.A., & Pac, A.K. (2013)*. The effects of acute and regular exercise on calcium, phosphorus and trace elements in young amateur boxers. *Clin Lab*, 59(5–6), 557–562.

69. Kawamata, H., & Manfredi, G. (2010). Import, maturation, and function of SOD1 and its copper chaperone CCS in the mitochondrial intermembrane space. *Antioxidants & redox signaling*, 13(9), 1375–1384.

70. Kikukawa, A., & Kobayashi, A. (2002). Changes in urinary zinc and copper with strenuous physical exercise. *Aviation, space, and environmental medicine*, 73(10), 991–995.

71. Kim, Y.J., & Uyama, H. (2005). Tyrosinase inhibitors from natural and synthetic sources: structure, inhibition mechanism and perspective for the future. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 62(15), 1707–1723.

72. Klevay, L.M., Lukaski, H.C., Britton, S.L., Koch, L.G. 2003. Increased copper and iron in skeletal muscles of rats bred to run long distances [abstract]. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*. 17: A1160.

73. Koury, J.C., de Oliveira, A.V., Portella, E.S., de Oliveira, C.F., Lopes, G.C., & Donangelo, C.M. (2004). Zinc and copper biochemical indices of antioxidant status in elite athletes of different modalities. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 14, 358–372.

74. Koury, J.C., de Oliveira, C.F., Portella, E.S., Junior, A.V.O., & Donangelo, C.M. (2005). Effect of the period of resting in elite judo athletes. *Biological trace element research*, 107(3), 201–211.

75. Koury, J.C., de Oliveira, K.D.J.F., Lopes, G.C., de Oliveira Jr, A.V., Portella, E.S., de Moura, E.G., & Donangelo, C.M. (2007). Plasma zinc, copper, leptin, and body composition are associated in elite female judo athletes. *Biological trace element research*, 115(1), 23–30.

76. Koury, J.C., Oliveira, C.F.D., & Donangelo, C.M. (2007). Association between copper plasma concentration and copper-dependent metaloproteins in elite athletes. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 13(4), 259–262.

77. Kuru, O., Sentürk, Ü.K., Gündüz, F., Aktekin, B., & Aktekin, M.R. (2003). Effect of long-term swimming exercise on zinc, magnesium, and copper distribution in aged rats. *Biological trace element research*, 93(1–3), 105–111.

78. L.J. Harvey, J.R. Dainty, W.J. Hollands, V.J. Bull, J.H. Beattie, T.I. Venelinov, et al. Use of mathematical modeling to study copper metabolism in humans, *Am. J. Clin. Nutr.* 81 (4) (2005) 807–813.

79. La Fontaine, S., Ackland, M.L., & Mercer, J.F. (2010). Mammalian copper-transporting P-type ATPases, ATP7A and ATP7B: emerging roles. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 42(2), 206–209.

80. Lebidzińska, A., Żbikowski, R., Czaja, J., & Szefer, P. (2006). Content of Vitamins B 12, C, Folate and the Essential Trace Elements in Daily Food Rations of the Polish National Team of Athletes. *Polish Journal of Environmental Studies*, 15.

81. Lee, J.S., Kim, M.H., Bae, Y.J., Choe, Y.H., & Sung, C.J. (2005). A study of dietary habits, nutrition intake status and serum copper and zinc concentrations of adolescent athletes. *Korean Journal of Nutrition*, 38(6), 465–474.

82. Lee, J., Petris, M.J., & Thiele, D.J. (2002). Characterization of mouse embryonic cells deficient in the ctr1 high affinity copper transporter Identification of a Ctr1-independent copper transport system. *Journal of Biological Chemistry*, 277(43), 40253–40259.

83. Lewis, R.D., Johnson, M.A., Dengal, D.R., Jones, M.T., & Norton, K.I. (1993). The effects of maternal training on plasma copper, magnesium and zinc in rats. *Nutrition Research*, 13(7), 771–778.

84. Lin, C., Zhang, Z., Wang, T., Chen, C., & Kang, Y.J. (2015). Copper uptake by DMT1: a compensatory mechanism for CTR1 deficiency in human umbilical vein endothelial cells. *Metallomics*, 7(8), 1285–1289.

85. Linder, M.C. (2016). Ceruloplasmin and other copper binding components of blood plasma and their functions: an update. *Metallomics*, 8(9), 887–905.

86. Liochev, S.I., & Fridovich, I. (2010). Mechanism of the peroxidase activity of Cu, Zn superoxide dismutase. *Free Radical Biology and Medicine*, 48(12), 1565–1569.

87. Lönnerdal, B. (2002). Phytic acid-trace element (Zn, Cu, Mn) interactions. *International journal of food science & technology*, 37(7), 749–758.

88. Lukaski, H.C., Johnson, P.E. 2005. Dietary copper at the recommended intake decreases muscle cytochrome c oxidase activity and alters metabolic responses during exercise in men. *FASEB J* 19: A982

89. Lukaski, H.C. (1989). Effects of exercise training on human copper and zinc nutriture. In *Copper Bioavailability and Metabolism* (pp. 163–170). Springer US.

90. Lukaski, H.C. (1995). Interactions among indices of mineral element nutriture and physical performance of swimmers. *Sports Nutrition: Minerals and Electrolytes*, 267–279.

91. Lukaski, H.C., & Penland, J.G. (2005). Zinc, Magnesium, Copper, Iron, Selenium, and Calcium in Assault Rations: Roles in Promotion of Physical and Mental Performance. *Nutrient Composition of Rations for Short-Term, High-Intensity Combat Operations*, 256.

92. Lukaski, H.C., Bolonchuk, W.W., Klevay, L.M., Milne, D.B., & Sandstead, H.H. (2001). Interactions Among Dietary Fat, Mineral Status, and Performance of Endurance Athletes. *International Journal of Sport Nutrition & Exercise Metabolism*, 11, 186–198.

93. Lukaski, H.C., Bolonchuk, W.W., Klevay, L.M., Milne, D.B., & Sandstead, H.H. (1983). Maximal oxygen consumption as related to magnesium, copper, and zinc nutriture. *The American journal of clinical nutrition*, 37(3), 407–415.

94. Lukaski, H.C., Hoverson, B.S., Gallagher, S.K., & Bolonchuk, W.W. (1990). Physical training and copper, iron, and zinc status of swimmers. *The American journal of clinical nutrition*, 51(6), 1093–1099.
95. Lukaski, H.C., Hoverson, B.S., Milne, D.B., & Bolonchuk, W.W. (1989). Copper, zinc, and iron status of female swimmers. *Nutrition Research*, 9(5), 493–502.
96. Lukaski, H.C., Siders, W.A., Hoverson, B.S., & Gallagher, S.K. (1996). Iron, copper, magnesium and zinc status as predictors of swimming performance. *International journal of sports medicine*, 17(07), 535–540.
97. Lukaski, Henry C.; Vanderpool, Richard A.; Johnson, Phyllis E., 2001: Decreased exchangeable copper after exercise in men fed diets varying in copper content. *Faseb Journal*. 15(4): A416, Ch 7.
98. Manto, M. (2014). Abnormal copper homeostasis: mechanisms and roles in neurodegeneration. *Toxics*, 2(2), 327–345.
99. Marques, L.F.J., Donangelo, C.M., Franco, J.G., Pires, L., Luna, A.S., Casimiro-Lopes, G., ... & Koury, J.C. (2011). Plasma zinc, copper, and serum thyroid hormones and insulin levels after zinc supplementation followed by placebo in competitive athletes. *Biological trace element research*, 142(3), 415–423.
100. Marrella, M., Guerrini, F., Solero, P.L., Tregnaghi, P.L., Schena, F., & Velo, G.P. (1993). Blood copper and zinc changes in runners after a marathon. *Journal of trace elements and electrolytes in health and disease*, 7(4), 248–250.
101. Miyajima, H. (2015). Aceruloplasminemia. *Neuropathology*, 35(1), 83–90.
102. Montain, S.J., Chevront, S.N., & Lukaski, H.C. (2007). Sweat mineral-element responses during 7 h of exercise-heat stress. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 17(6), 574.
103. Muller, P.A., & Klomp, L.W. (2009). ATOX1: A novel copper-responsive transcription factor in mammals?. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 41(6), 1233–1236.
104. Nishioka, T., Eustace, A., & West, C. (2012). Lysyl oxidase: from basic science to future cancer treatment. *Cell structure and function*, 37(1), 75–80.
105. Noor, R., Mittal, S., & Iqbal, J. (2002). Superoxide dismutase—applications and relevance to human diseases. *Medical Science Monitor*, 8(9), RA210–RA215.
106. Nuviala, R.J., Lapieza, M.G., & Bernal, E. (1999). Magnesium, zinc, and copper status in women involved in different sports. *International journal of sport nutrition*, 9(3), 295–309.
107. Ohno, H., Yahata, T., Hirata, F., Yamamura, K., Doi, R., Harada, M., & Taniguchi, N. (1984). Changes in dopamine-beta-hydroxylase, and copper, and catecholamine concentrations in human plasma with physical exercise. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 24(4), 315.

108. Öhrvik, H., & Thiele, D.J. (2014). How copper traverses cellular membranes through the mammalian copper transporter 1, Ctr1. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1314(1), 32–41.

109. Olha, A.E., Klissouras, V., Sullivan, J.D., & Skoryna, S.C. (1982). Effect of exercise on concentration of elements in the serum. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 22(4), 414–425.

110. Olivares, M., Lönnerdal, B., Abrams, S. A., Pizarro, F., & Uauy, R. (2002). Age and copper intake do not affect copper absorption, measured with the use of <sup>65</sup>Cu as a tracer, in young infants. *The American journal of clinical nutrition*, 76(3), 641–645.

111. Oliveira, K.D.J.F.D., Koury, J.C., & Donangelo, C.M. (2007). Micronutrients and antioxidant capacity in sedentary adolescents and runners. *Revista de Nutrição*, 20(2), 171–179.

112. Oliveira, K.J.F., Donangelo, C.M., Oliveira Jr, A.V., Silveira, C.L.P., & Koury, J.C. (2009). Effect of zinc supplementation on the antioxidant, copper, and iron status of physically active adolescents. *Cell Biochem Funct*, 27(3), 162–166.

113. Osredkar, J., & Sustar, N. (2011). Copper and zinc, biological role and significance of copper/zinc imbalance. *J Clin Toxicol*, 3(2161), 0495.

114. P.V. van den Berghe, L.W. Klomp. New developments in the regulation of intestinal copper absorption, *Nutr. Rev.* 67 (11) (2009) 658–672.

115. Palumaa, P. (2013). Copper chaperones. The concept of conformational control in the metabolism of copper. *FEBS letters*, 587(13), 1902–1910.

116. Patlar, S., Boyali, E., Baltaci, A.K., Mogulkoc, R., & Gunay, M. (2011). Elements in sera of elite taekwondo athletes: effects of vitamin E supplementation. *Biological trace element research*, 139(2), 119–125.

117. Patlar, S., Gulnar, U., Baltaci, A.K., & Mogulkoc, R.A.S.I.M. (2014). Effect of nocturnal exhaustion exercise on the metabolism of selected elements. *Arch Biol Sci Belgrade*, 66(4), 1595–1601.

118. Perry, J.J. P., Shin, D.S., Getzoff, E.D., & Tainer, J.A. (2010). The structural biochemistry of the superoxide dismutases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1804(2), 245–262.

119. Petzoldt, S., Kahra, D., Kovermann, M., Dingeldein, A.P., Niemiec, M.S., Ádén, J., & Wittung-Stafshede, P. (2015). Human cytoplasmic copper chaperones Atox1 and CCS exchange copper ions in vitro. *BioMetals*, 28(3), 577–585.

120. Polishchuk, E.V., Concilli, M., Iacobacci, S., Chesi, G., Pastore, N., Piccolo, P., ... & Chang, C.J. (2014). Wilson disease protein ATP7B utilizes lysosomal exocytosis to maintain copper homeostasis. *Developmental cell*, 29(6), 686–700.

121. *Poortmans, J., & Jeanloz, R.W. (1968)*. Quantitative immunological determination of 12 plasma proteins excreted in human urine collected before and after exercise. *Journal of Clinical Investigation*, 47(2), 386.
122. *Pourvaghar, M.J., & Shahsavari, A.R. (2009)*. Changes at nano scale level in copper after an aerobic activity in males. *Digest J Nanomater Bios*, 4, 809–812.
123. *Rankinen, T., Fogelholm, M., Kujala, U., Rauramaa, R., & Uusitupa, M. (1995)*. Dietary Intake and Nutritional Status of Athletic and Nonathletic Children in Early Puberty. *International journal of sport nutrition*, 5, 136–136.
124. *Resina, A., Gatteschi, L., Rubenni, M.G., Giamberardino, M.A., & Imreh, F. (1991)*. Comparison of some serum copper parameters in trained professional soccer players and control subjects. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 31(3), 413–416.
125. *Rodríguez, R.E., & Díaz, R.C. (1995)*. Iron, copper and zinc levels in urine: relationship to various individual factors. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 9(4), 200–209.
126. *Romeo, J., Jiménez-Pavón, D., Cervantes-Borunda, M., Wärnberg, J., Gómez-Martínez, S., Castillo, M.J., & Marcos, A. (2008)*. Immunological changes after a single bout of moderate-intensity exercise in a hot environment. *Journal of physiology and biochemistry*, 64(3), 197–204.
127. *Ruckman, K.S., & Sherman, A.R. (1981)*. Effects of exercise on iron and copper metabolism in rats. *The Journal of nutrition*, 111(9), 1593–1601.
128. *Rusin, V.Y.A., Nasolodin, V.V., Vorob'ev, V.A.* Metabolism of iron, copper, manganese and zinc in athletes during strenuous physical exertion. *Voprosy Pitaniya* 4: 15–19, 1980b.
129. *Sánchez, C., López-Jurado, M., Aranda, P., & Llopis, J. (2010)*. Plasma levels of copper, manganese and selenium in an adult population in southern Spain: Influence of age, obesity and lifestyle factors. *Science of the total environment*, 408(5), 1014–1020.
130. *Savas, S. (2009)*. Effect of maximal aerobic and anaerobic exercise on blood zinc and copper levels of male athletes. *Asian Journal of Chemistry*, 21(5), 3962.
131. *Scheiber, I.F., Brûha, R., & Dušek, P. (2017)*. Pathogenesis of Wilson disease. *Handbook of clinical neurology*, 142, 43.
132. *Senard, J.M., & Rouet, P. (2006)*. Dopamine beta-hydroxylase deficiency. *Orphanet journal of rare diseases*, 1(1), 7.
133. *Singh, A., Deuster, P.A., & Moser, P.B. (1990)*. Zinc and copper status in women by physical activity and menstrual status. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 30(1), 29–36.

134. Singh, A., Deuster, P.A., Day, B.A., & Moser-Veillon, P.B. (1990). Dietary intakes and biochemical markers of selected minerals: comparison of highly trained runners and untrained women. *Journal of the American College of Nutrition*, 9(1), 65–75.
135. Sirota, L. (1991). Vitamin requirements and deficiencies: Theoretical and practical considerations for athletes. *Journal of Physical Education, Recreation & Dance*, 62(8), 57–76.
136. Soric, M., Misigoj-Durakovic, M., & Pedisic, Z. (2008). Dietary intake and body composition of prepubescent female aesthetic athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 18(3), 343.
137. Stear, S.J., Castell, L.M., Burke, L.M., Jeacocke, N., Ekblom, B., Shing, C., ... & Lewis, N. (2010). A–Z of nutritional supplements: dietary supplements, sports nutrition foods and ergogenic aids for health and performance-part 10. *British journal of sports medicine*, 44(9), 688–690.
138. Stern, B.R. (2010). Essentiality and toxicity in copper health risk assessment: overview, update and regulatory considerations. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 73(2–3), 114–127.
139. Stern, B.R., Solioz, M., Krewski, D., Aggett, P., Aw, T.C., Baker, S., ... & Keen, C. (2007). Copper and human health: biochemistry, genetics, and strategies for modeling dose-response relationships. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 10(3), 157–222.
140. Telford, R.D., Catchpole, E.A., Deakin, V., McLeay, A.C., & Plank, A.W. (1992). The effect of 7 to 8 months of vitamin/mineral supplementation on the vitamin and mineral status of athletes. *International journal of sport nutrition*, 2(2), 123–134.
141. Trumbo, P., Yates, A.A., Schlicker, S., & Poos, M. (2001). Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *Journal of the American Dietetic Association*, 101(3), 294–301.
142. Tümer, Z., & Möller, L.B. (2010). Menkes disease. *European Journal of Human Genetics*, 18(5), 511–518.
143. Tuya, I.R., Gil, E.P., Marino, M.M., Carra, R.G.M., & Misiego, A.S. (1996). Evaluation of the influence of physical activity on the plasma concentrations of several trace metals. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 73(3–4), 299–303.
144. Wang, L., Zhang, J., Wang, J., He, W., & Huang, H. (2012). Effects of high-intensity training and resumed training on macroelement and microelement of elite basketball athletes. *Biological trace element research*, 149(2), 148–154.

145. Zaitseva, I.P., Skalny, A.A., Tinkov, A.A., Berezkina, E.S., Grabeklis, A.R., & Skalny, A.V. (2015). The influence of physical activity on hair toxic and essential trace element content in male and female students. *Biological trace element research*, 163(1–2), 58–66.

146. Zaitseva, I.P., Skalny, A.A., Tinkov, A.A., Berezkina, E.S., Grabeklis, A.R., Nikonorov, A.A., & Skalny, A.V. (2015a). Blood essential trace elements and vitamins in students with different physical activity. *Pakistan Journal of Nutrition*, 14(10), 721.

147. Zhang, Y., & Li, J.H. (2003). Dynamic Study on the Content of Both Hair and Blood Plasma Iron, Zinc, Copper and Manganese in Elite Female Handball Athletes During High Intensity Summer Training. *Trace Elements Science*, 4, 007.

148. Zhao, J., Fan, B., Wu, Z., Xu, M., & Luo, Y. (2015). Serum zinc is associated with plasma leptin and Cu–Zn SOD in elite male basketball athletes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 30, 49–53.

149. Zhao, L., Cheng, Q., Wang, Z., Xi, Z., Xu, D., & Liu, Y. (2014). Cisplatin binds to human copper chaperone Cox17: the mechanistic implication of drug delivery to mitochondria. *Chemical communications*, 50(20), 2667–2669.

150. Гладких, И.П., & Насолодин, В.В. (2007). Обеспеченность медью тренированных и нетренированных школьников и студентов в разное время года. *Вопросы питания*, 76(1), 42–46.

151. Дрель, В.Ф., & Виноградов, А.А. (2013). Влияние физической нагрузки на активизацию ферментных и неферментных антиоксидантов. *Вісник Луганського національного університету імені Тараса Шевченка. Біологічні науки*, (19 (1)), 114–122.

152. Евстафьева, Е.В., Евстафьева, И.А., Залата, О.А., Перекотий, Е.В., Тымченко, С.Л., & Чорный, С.В. (2014). Электрофизиологические характеристики спортсменов в связи с содержанием эссенциальных металлов в организме. *Таврический медико-биологический вестник*, (17, № 2), 36–41.

153. Ермолаева, Е.Н., & Кривохижина, Л.В. (2016). Церулоплазмин в коррекции дислипидемии, вызванной хронической физической нагрузкой субмаксимальной мощности в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 79(6), 9–11.

154. Ермолаева, Е.Н., & Сурина-Марышева, Е.Ф. Влияние церулоплазмينا на состояние мембран эритроцитов при острых экстремальных воздействиях. *Вестник Уральской медицинской академической науки*, 2012, 2:11–12.

155. Ермолаева, Е.Н., Кривохижина, Л.В., & Сурина-Марышева, Е.Ф. (2012). Влияние церулоплазмينا на количественный состав и функциональную активность лейкоцитов при острой физической нагрузке субмаксимальной мощности. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра*

Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, 3(85):277–279.

156. *Зайцева И.П. (2011)*. Влияние приема ферропрепаратов и витаминно-минеральных комплексов на особенности обмена железа, меди и марганца и физическую работоспособность у спортсменов-самбистов. Теория и практика физической культуры, 11, 35–39.

157. *Зайцева, И. (2013)*. Обмен железа, меди и марганца на фоне приема комплексных витаминно-минеральных препаратов и монопрепаратов железа (балансовый метод) у студентов-спортсменов. Вестник восстановительной медицины, (5), 84–89.

158. *Зайцева, И.П. (2010)*. Влияние ферропрепаратов на обеспеченность юных спортсменов железом, медью и марганцем. Вопросы питания, 79(4). С. 72–75.

159. *Зайцева, И., Насолодин, В., Зайцев, О., Гладких, И., & Дворкин, В. (2012)*. Особенности обмена меди и марганца при применении железосодержащих препаратов. Терапевтический архив, 84(12), 85–87.

160. *Зайцева, И., Насолодин, В., Зайцев, О., Гладких, И., Козниченко, И., Беляков, Р., & Аршинов, Н. (2012a)*. Витаминно-минеральные комплексы в рационе питания военнослужащих: влияние на баланс железа, меди и марганца, иммунную реактивность и физическую работоспособность. Военно-медицинский журнал, 333(3), 37–41.

161. *Оберлис, Д., Харланд, Б., & Скальный, А. (2008)*. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. Спб.: Наука.

162. *Орджоникидзе, З.Г., Катулин, А.Н., Скальный, А.В.* Зависимость элементного состава волос от игровой специализации профессиональных футболистов // Вестник ОГУ. Приложение «Биоэлементология». – 2004. – № 4. – С. 65–66.

163. *Орджоникидзе, З.Г., Катулин, А.Н., Скальный, А.В.* Особенности элементного статуса волос профессиональных футболистов // Микроэлементы в медицине. – 2003. – Т. 4. – Вып. 4. – С. 25–29.

164. *Перекотий, Е.В., Евстафьева, И.А., & Евстафьева, Е.В. (2013)*. Сравнительный анализ содержания меди в организме и её значимость для функционального состояния сердечно-сосудистой системы детей с разным объемом двигательной активности. Таврический медико-биологический вестник, (16, № 4), 117–121.

165. *Пушкарёва, М.Н., Лосева, Л.П., & Ануфрик, С.С. (2012)*. Оценка полидисмикроэлементозов у детей в условиях повышенной физической нагрузки и возможные пути коррекции. Вестник Гродненского государственного университета им. Янки Купалы, 1(125): 93–98.

166. *Радыш, И.И. (2007)*. Элементный статус у спортсменов при стрессовых переломах. Здоровье и образование в XXI веке, 9(2):149.

167. *Радыш, И.И., & Дулепова, И.И. (2006)*. Особенности элементного состава волос у борцов греко-римского стиля. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина, 1:28–33.

168. *Рахманов, Р.С., Блинова, Т.В., Страхова, Л.А., Царянкин, В.Е., Генрих, К.Р., & Орлов, Е.В. (2013а)*. Витаминно-минеральная недостаточность организма как биомаркер здоровья спортсменов. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения, 8(2):809–812.

169. *Рахманов, Р.С., Кузнецова, Л.В., Блинова, Т.В., Страхова, Л.А., & Царянкин, В.Е. (2014)*. Экологозависимая витаминно-минеральная недостаточность организма спортсменов. Гигиена и санитария, 93(2):70–73.

170. *Рахманов, Р.С., Разгулин, С.А., Пискарев, Ю.Г., & Царянкин, В.Е. (2013)*. Сравнительный анализ витаминно-минеральной насыщенности организма спортсменов при различных физических нагрузках. Медицинский альманах, (5 (28)).

171. *Скальная, М.Г., Скальный, А.В. (2015)*. Микроэлементы: биологическая роль и значение для медицинской практики. сообщение 1. Медь. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, № 1. – С. 15–31.

172. *Скальный, А.В., Орджоникидзе, З.Г., Катулин, А.Н.* Элементный статус профессиональных футболистов и его коррекция. Оренбург: ИПК ГОУ ОГУ. – 2005. – 127 с.

173. *Сурина-Марышева, Е.Ф., Ермолаева, Е.Н., & Смирнов, Д.М. (2008)*. Наличие эндогенных токсинов на эритроцитах при острой физической нагрузке и влияние церулоплазмينا. Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура, (4 (14)):74–75.

174. *Тевдорадзе, С.И., Медведев, Б.А., & Фархутдинов, Р. Р. (2006)*. Влияние физической нагрузки на процессы свободнорадикального окисления и коррекция церулоплазмином. Медицинский вестник Башкортостана, 1(1): 134–135.

175. *Филиппова, О.Н., & Рахманов, Р.С. (2014)*. Оценка связи между работоспособностью спортсменов и витаминно-минеральной насыщенностью организма. Современные проблемы науки и образования, (6).

## ГЛАВА 3. СЕЛЕН

---

Se

Селен является эссенциальным микроэлементом металлоидом, открытым Берцелиусом в 1817 году (Arnér, 2010). В связи с этим 2017 год был объявлен годом 200-летия селена в биологии и медицине, что ознаменовалось крупнейшей научно-практической конференцией «Se2017 – 200 Years of Selenium Research» в Стокгольме, Швеция. Настолько высокий интерес к изучению селена продиктован широким спектром биологических функций этого микроэлемента. Несмотря на то что селен известен уже 200 лет, широкое применение его в медицинской практике началось в конце 80-х гг. XX века (Оберлис с соавт., 2008).

### **Пищевые источники, всасывание и экскреция селена**

Основным источником селена является пища, в то время как роль питьевой воды незначительная (в нормальных условиях) (Roman et al., 2016). Содержание селена в продуктах питания является основным фактором, определяющим обеспеченность организма данным микроэлементом (Голубкина с соавт., 2002). В то же время содержание селена как в растительных, так и животных продуктах питания существенно варьирует в зависимости от региона и, в частности, таких факторов, как его содержание в почве и воде (Громова с соавт., 2001). На примере жителей Великобритании было установлено, что структура источников селена представляется следующим образом (Food Standards Agency, 2009) (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Долевой вклад продуктов питания в общий уровень селена в рационе, а также основные формы селена (Fairweather-Tait et al., 2011)

Продукты	% от Se <sub>диеты</sub>	Форма	% от Se <sub>продукта</sub>
Хлеб и зерновые	26%	Селенометионин Селеноцистеин Селенат/Селенит	55–85% 4–12% 12–19%
Мясные продукты	26%	Селенометионин Селеноцистеин	50–60% 20–31%
Молочные продукты	21%	Селеноцистеин Селенит	–
Рыба	10%	Селенометионин Селенат/Селенит	29–70% 12–45%
Фрукты и овощи	7%	<i>Необогатенные (чеснок):</i> Селенометионин γ-глутамил-Se-метилселе- ноцистеин Se-метилселеноци- стеин Селенат <i>Обогатенные (чеснок):</i> γ-глутамил-Se-метилселе- ноцистеин Селенометионин γ-глутамил-метилселе- ноцистеин Se-метилселеноци- стеин Селенат	53% 31% 12% 4% 73% 13% 4% 3% 2%
Яйца	4%	Селенометионин Селеноцистеин	~50% ~50%
Другие источники	6%	–	–

Большинство селена пищи характеризуется высокой биологической доступностью. Так, предполагается, что более 90% селенометионина, селеноцистеина, а также селената успешно всасывается, однако последний характеризуется существенными потерями с мочой. Биодоступность селенита при этом составляет более 50%, хотя его усвояемость больше по сравнению с селенатом (Fairweather-Tait et al., 2010).

Потребление селена с пищей также существенно варьирует в зависимости от региона проживания. В качестве минимальной суточной дозы селена принято минимальное количество селена, предотвращающее развитие клинического проявления дефицита селена – болезни Кешана (20 мкг/сут). Оценка рекомендуемых суточных норм базируется на определении количества селена, необходимого для достижения определенных целевых показателей, таких как оптимальная активность селенопротеинов: глутатионпероксидазы и селенопротеина Р (45–50 мкг/сут) и дейодиназ (30 мкг/сут) (Thomson et al., 2004).

Всасывание соединений селена происходит в основном в нижних отделах тонкой кишки посредством механизмов, характерных для аналогичных серосодержащих соединений. Всасывание селената осуществляется парацеллюлярным путем посредством пассивной диффузии (Roman et al., 2014), в то время как селенометионин и селеноцистеин всасываются трансцеллюлярно, причем транспортерами служат белки, осуществляющие перенос метионина и цистеина (Nickel et al., 2009). При этом белки, осуществляющие транспорт селенита, на данный момент не установлены (Roman et al., 2014). После поступления в организм соединения селена включаются в различные метаболические пути и взаимопревращения, которые детально рассмотрены в ряде обзоров (Suzuki, 2005; Rayman et al., 2008; Fairweather-Tait et al., 2011).

Экскреция селенометионина, селеноцистеина, селената и селенита происходит преимущественно с мочой в форме селеносахаров. Стоит отдельно отметить  $\gamma$ -глутамил-Se-метилселеноцистеин, который трансформируется в метилселенол и выводится преимущественно с мочой и выдыхаемым воздухом (Fairweather-Tait et al., 2010).

## **Распределение**

Абсорбированные в ЖКТ соединения селена попадают в кровоток и поступают в первую очередь в печень, причем механизмы транспорта также различны. Так, селенометионин транспортируется в связи с альбумином (Marshall et al., 2017), в то время как другие соединения могут транспортироваться самостоятельно (Roman et al., 2014). Печень является основным органом, регулирующим обмен селена (Suzuki et al., 2010). В частности, именно в гепатоцитах определяются основные направления дальнейшей судьбы селена в организме: формирование экскретируемых метаболитов или же биосинтез селенопротеинов и других биологически активных соединений селена (Roman et al.,

2014). В гепатоцитах происходит синтез селенопротеина P (SelP) с его последующим выделением в системный кровоток. Данный белок выполняет функцию доставки селена к органам и тканям, где селен может быть использован для синтеза других селенопротеинов.

### **Эссенциальность**

Селен принимает участие в целом ряде метаболических путей благодаря структурной роли в различных селенопротеинах. Одной из принципиальных функций селена является поддержание редокс-гомеостаза клетки и организма как непосредственно за счет антиоксидантной активности соединений селена, так и опосредованно через антиоксидантные селенопротеины.

Глутатионпероксидазы – селенопротеин, содержащий 4 атома селена, основной функцией которого является разложение перекиси водорода или органических гидроперекисей с использованием восстановленного глутатиона (GSH) в качестве донора протонов. В то же время среди глутатионпероксидаз также выделяют ферменты (GP×4, 7–8), не содержащие селен (Brigelius-Flohé, Maiorino, 2013). Несмотря на сходную основную функцию, локализация и участие в метаболических процессах существенно различаются для изоферментов (Flohe, 2011). При этом предполагается, что основная роль глутатионпероксидаз заключается не в снижении уровня перекисей как прооксидантов, а в модуляции редокс гомеостаза и последующих внутриклеточных сигналов (Forman et al., 2014). Так, продемонстрирована роль глутатионпероксидаз в эмбриональном развитии (Ufer, Wang, 2011), канцерогенезе (Brigelius-Flohé, Kipp, 2009), развитии бесплодия (Schneider et al., 2009).

Тиоредоксинредуктазы – селенопротеин, также обладающий антиоксидантными свойствами, поддерживающий тиоловый баланс белковых молекул. В частности, тиоредоксинредуктаза катализирует восстановление дисульфидных групп до сульфгидрильных с использованием тиоредоксина в качестве кофактора (Lu, Holmgren, 2014).

Метионинсульфоксидредуктазы – селенопротеин, катализирующий восстановление метионинсульфоксида в метионин как в свободной, так и белок-связанной форме, что является механизмом репарации окислительно-модифицированных белков (Kim et al., 2013). Учитывая высокую метаболическую значимость метионина (Lee, Gladyshev, 2011), нарушение функционирования метионинсульфоксидредуктазы сопровождается развитием окислительного стресса, а также ассоции-

ровано с рядом заболеваний, в том числе и нейродегенеративных (Moskovitz, 2006).

Помимо опосредованного антиоксидантного эффекта была продемонстрирована антиоксидантная и антирадикальная активность отдельных соединений селена. В то же время некоторые формы селена, напротив, способны участвовать в генерации активных форм кислорода (Björklund et al., 2017).

Как следствие влияния на уровень активных форм кислорода, селен также способен активировать ряд редокс-чувствительных факторов транскрипции, таких как NF- $\kappa$ B и AP-1, что опосредует участие данного микроэлемента в большом количестве метаболических путей (Brenneisen et al., 2005).

### **Другие селенопротеины**

Помимо антиоксидантных ферментов, селен является структурным и функциональным компонентом целого ряда белков, причем для некоторых функции еще не установлены. Наиболее изученными являются следующие селенопротеины:

*Дейодиназы* – семейство селенопротеинов (Dio1-3), осуществляющее дейодирование тиреоидных гормонов, таким образом повышая или понижая их метаболическую активность ( $T_4$  и  $T_3$  соответственно) (Köhrle et al., 2015), что свидетельствует о значительной роли селена в функционировании щитовидной железы. Так, неоднократно продемонстрирована ассоциация между нарушением обмена селена и дисфункцией щитовидной железы. Более того, применение селена повышает эффективность лечения тиреоидной патологии (Drutel et al., 2013).

*Селенопротеин Р*. Как уже отмечалось ранее, селенопротеин Р является транспортной формой селена в организме, доставляя селен из печени к тканям-мишеням, таким образом занимая ключевое место в регуляции гомеостаза селена в организме (Schweizer et al., 2016). В связи с этим большая часть селена плазмы находится в составе селенопротеина Р (Burk et al., 2003). Помимо транспортной функции, селенопротеин Р также обладает антиоксидантным эффектом (Burk, Hill, 2005).

В связи с широким спектром механизмов реализации биологического действия селена дефицит этого микроэлемента был ассоциирован с онкологическими заболеваниями различной локализации, сердечно-сосудистыми заболеваниями, эндокринной патологией, бес-

плодием и нарушением иммунитета (Fordyce, 2013). Наиболее выраженная связь была продемонстрирована между дефицитом селена и эндемичными заболеваниями, такими как болезнь Кешана (эндемическая кардиомиопатия) (Chen, 2012) и Кашина-Бека (эндемическая остеоартропатия) (Yao et al., 2011).

### **Токсичность**

Несмотря на значимую роль селена в функционировании организма, избыток данного элемента может сопровождаться реализацией токсического эффекта (Оберлис с соавт., 2008). Так, в частности, одним из механизмов может являться селен-зависимая генерация АФК, что было продемонстрировано для таких соединений, как селенит, селеноцистеин (Mézes, Balogh, 2009). При этом ряд недавних исследований показал взаимосвязь между избыточным поступлением селена в организм и развитием сахарного диабета 2 типа (Stranges et al., 2010), а также нейродегенеративных заболеваний (Vinceti et al., 2014).

## **Обмен селена у спортсменов**

### **Диета и прием селен-содержащих добавок**

С целью определения риска недостаточного поступления селена с пищей был проведен ряд работ, направленных на оценку содержания селена в рационе спортсменов. Установлено, что у тренированных спортсменов потребление селена с пищей характеризуется полиномиальной зависимостью от количества расходуемой энергии, при этом у лиц с максимальными затратами потребление селена также максимальное, что свидетельствует о повышении потребности в селене по мере увеличения физической активности. Также полиномиальная зависимость отмечена и между затратами энергии и сывороточной концентрацией селена. В то же время соотношение между сывороточным уровнем селена и потребляемой дозой микроэлемента характеризовалось обратной зависимостью от расхода энергии в процессе тренировки, тогда как активность ГПО не была достоверно взаимосвязана с уровнем селена и затратами энергии (Margaritis et al., 2005). Интересно, что у высококлассных канадских спортсменов количество поступающего с пищей селена достоверно превышало рекомендованные нормы практически в 2 раза вне зависимости от пола и специализации спортсменов (Lun et al., 2009).

Вместе с тем установлено, что натуральные продукты не позволяют полностью покрыть потребности спортсменов из Узбекистана в селене, что обосновывает необходимость применения соответствующих биологически активных добавок (Тухтаров, 2010).

В соответствии с данными опросников 1985 года спортсмены из Финляндии характеризовались достоверно более частым потреблением селен-содержащих биологически активных добавок (Kujala et al., 2003). Обследование спортсменов высокого уровня, проведенное в Германии, показало, что около 9% (15 из 164) применяли препараты селена. При этом употребление селена располагалось на 5 месте по частоте после магния, железа, кальция и витаминно-минеральных комплексов (Braun et al., 2009).

Таким образом, несмотря на наличие значительного количества исследований, посвященных изучению гомеостаза селена в организме спортсменов, можно лишь предположить факт повышения потребностей в данном элементе у лиц, подверженных интенсивной физической нагрузке, в то время как систематических указаний на данный факт не существует (Thomson et al., 2004).

### **Уровень селена в организме спортсменов**

При оценке элементного статуса спортсменов установлено, что существующие данные крайне вариабельны. Так, с одной стороны, ранее проведенное исследование показало, что концентрация селена в периферической крови гребцов превышала соответствующие значения у здоровых лиц и пациентов, находящихся на гемодиализе, на 58% и 108% соответственно (Кнар et al., 2009). При этом содержание селена в плазме и эритроцитах тренированных спортсменов характеризовалось большими значениями по сравнению с лицами с низким уровнем тренированности. Более того, концентрация селена в плазме характеризовалась достоверной прямой взаимосвязью с активностью ГПО у спортсменов. При использовании пограничных значений уровня селена 70 нг/мл, соответствующего полному насыщению ГПО селеном, установлено, что у 18% спортсменов отмечалось снижение концентрации селена ниже указанного уровня (Ling et al., 1996). Напротив, обследование спортсменов команды по парусному спорту показало, что концентрация селена у данных лиц была достоверно ниже контрольных значений на 17%, хотя и находилась в пределах референтных значений (Fogelholm, 1995).

Ранее нами было отмечено достоверное снижение уровня селена в волосах и моче, но не периферической крови у профессиональных футболистов (Скальный, 2005). Также было установлено снижение уровня селена в волосах лиц, занимающихся спортом. Так, уровень селена в волосах борцов греко-римского стиля характеризовался более чем 4-кратным снижением по сравнению с контрольными значениями (Радыш, Дулепова, 2006). Также интересно отметить, что спортсмены со стрессовыми переломами характеризуются выраженным снижением уровня селена (в 3,9 раза) в волосах, что существенно превышает наблюдаемые различия в отношении других элементов, что может свидетельствовать о повышении риска костно-суставной патологии у спортсменов с дефицитом селена (Радыш и др., 2007).

В то же время ряд исследований не выявил сколько-нибудь значимых изменений обеспеченности организма селеном у лиц с различной физической активностью. Так, в частности, уровень селена в сыворотке крови достоверно не различался в когортах датчан с низкой и высокой физической активностью (Rasmussen et al., 2009). Хотя в проведенных нами исследованиях не было выявлено достоверной зависимости между уровнем селена в волосах и физической активностью студентов (Zaitseva et al., 2015a), был установлен достоверный факт увеличения селена в цельной крови лиц с высокой физической активностью (Zaitseva et al., 2015b). В подтверждение данных наблюдений стоит упомянуть о высокой частоте (79%) дефицита селена у девочек, отстающих по показателям физического развития (Святова с соавт., 2015). При обследовании профессиональных футболистов нами было выявлено отсутствие достоверных различий в содержании селена в волосах спортсменов различной специализации (Орджоникдзе с соавт., 2003; Скальный, Катулин, 2005)

Важно отметить, что при выполнении 36 максимальных эксцентрических движений не ведущей рукой у мужчин базальный уровень селена характеризовался достоверной отрицательной взаимосвязью с активностью креатинкиназы и лактатдегидрогеназы сыворотки, а также углом сгибания руки (flexed arm angle), в то время как с максимальным изометрическим вращением (maximum isometric torque) и диапазоном движений (range of motion) наблюдалась положительная взаимосвязь, что позволяет предположить потенциальную роль субоптимального уровня или дефицита селена в снижении работоспособности спортсменов (Miliias et al., 2006).

Существенные противоречия в оценке обмена селена в организме спортсменов могут быть обусловлены в первую очередь различным уровнем селена в пище, поскольку в приведенных исследованиях не производилась оценка рациона.

### **Изменение уровня селена в ответ на физическую нагрузку**

Несмотря на то что оценка базального уровня обмена селена не выявила общих тенденций, ряд работ продемонстрировал снижение маркеров обмена селена в ответ на физическую нагрузку. Так, установлено, что аэробная нагрузка в виде челночного бега (20 м) сопровождалась достоверным 19% снижением уровня селена в периферической крови студентов (Seyfi et al., 2010). При обследовании мужчин, занимающихся футболом и тренирующихся с различной интенсивностью, максимальная физическая нагрузка вызывала достоверное 7% снижение сывороточной концентрации селена по сравнению с исходными показателями ( $89,44 \pm 5,52$  vs  $83,33 \pm 5,18$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), в то время как у лиц со средней и низкой интенсивностью тренировки достоверных различий выявлено не было. Стоит также отметить, что в данной группе мужчин концентрация селена в сыворотке крови отрицательно коррелировала с частотой сердечных сокращений (Emge et al., 2004). Недельный тренировочный цикл у баскетболистов приводил к достоверному снижению уровня селена в сыворотке крови на 16% по сравнению с исходными значениями (за неделю до тренировки). Вместе с тем возобновление тренировок сопровождалось некоторым увеличением сывороточной концентрации Se, при этом практически достигая исходных значений (Wang et al., 2012). При сравнительном анализе уровня селена у ориентировщиков из Швеции и Финляндии установлено, что первые характеризуются достоверно меньшей концентрацией Se в сыворотке крови. Более того, у 27% шведских ориентировщиков наблюдалось снижение данного параметра ниже 1,0 мкмоль/л, что может быть связано с низким содержанием селена в почвах Швеции и, как следствие, продуктах питания (Wang et al., 1995).

При этом ряд работ не выявил значительных флюктуаций селена в крови на фоне физической нагрузки. Так, серийная физическая нагрузка не приводила к достоверному увеличению сывороточной концентрации селена непосредственно по ее завершении. В то же время через 25 и 60 минут после завершения мышечной работы уровень селена характеризовался достоверным ( $p < 0,001$ ) увеличением по сравнению с исходным уровнем на 23% и 56% соответственно (Ghaf-

fari-Niaki et al., 2007). Детальный анализ состояния обмена селена в организме призывников в ходе армейской тренировочной программы показал, что на фоне нормального поступления селена с пищей концентрация селена в плазме и цельной крови находилась в пределах нормы и не характеризовалась достоверными различиями на разных этапах тренировочного процесса (начало, интенсивная тренировка, конец программы). Аналогично, не было выявлено достоверных различий в содержании селена в составе селенопротеина Р и ГПО, хотя и отмечалась тенденция к повышению активности ГПО (Pograjc et al., 2012).

Концентрация селена в периферической крови гребцов сборной Турции не характеризовалась достоверным увеличением в ответ на максимальную (75%) аэробную физическую нагрузку в виде 2000 м гребли на тренажере (Arslan, Arslan, 2016). Также не было выявлено достоверных различий в концентрации селена и активности ГПО у спортсменов после марафонского бега и через 2 часа после окончания нагрузки по сравнению с исходными параметрами (Rokitzki et al., 1993). В аналогичной модели эксперимента также не было выявлено достоверных изменений плазматической концентрации селена, хотя данный показатель характеризовался высокой вариабельностью (Logemann et al., 1989).

Предположительно, снижение уровня селена в ответ на интенсивную физическую нагрузку может являться одним из проявлений острой фазовой реакции (Maehira et al., 2002). При этом селен является регулятором NF- $\kappa$ B, в связи с чем снижение уровня селена в ходе реакции острой фазы приводит к увеличению продукции С-реактивного белка (Maehira et al., 2003). Таким образом, дефицит селена способен усиливать проявления воспаления в организме после интенсивной физической работы, что может существенно ограничивать работоспособность. Помимо этого, справедливо предположить, что снижение циркулирующего селена может являться следствием его распределения в ткани в ответ на повышенную потребность в данном элементе.

Проведенные нами экспериментальные исследования показали, что изменение уровня селена под влиянием физической нагрузки варьирует в зависимости от конкретной ткани. Так, в частности, у животных, подверженных физической нагрузке в виде бега на тредмиле, отмечалось достоверное снижение уровня селена в скелетной мышце (–8%), миокарде (–29%), а также паренхиме почек (–20%), в то время как в печени уровень металлоида лишь имел тенденцию к снижению. Одновременно на фоне снижения содержания селена во внутренних

органах было выявлено практически двукратное увеличение концентрации селена в сыворотке крови и достоверное 13% повышение его уровня в шерсти животных по сравнению с контрольными значениями (Skalny et al., 2016).

### **Активность глутатионпероксидазы (ГПО)**

В отличие от уровня селена в биоиндикаторных субстратах, активность глутатионпероксидазы, также отражающая обеспеченность организма селеном, характеризовалась повышением в большинстве исследований. Так, при динамической оценке активности ГПО в эритроцитах у гандболистов установлено, что активность данного селенопротеина характеризовалась достоверным увеличением в течение 8-недельного сезона (Marin et al., 2013). Также был изучен характер влияния кратковременной физической нагрузки высокой интенсивности на активность ГПО в сыворотке крови физически активных молодых людей. Физическая нагрузка в виде упражнений на велоэргометре (6 подходов по 30 с с 4-минутными перерывами), вызвала достоверное повышение активности ГПО в сыворотке крови. При этом максимальная активность селенопротеина была выявлена через 24 часа после нагрузки, характеризуясь некоторым снижением через 48 часов, оставаясь достоверно отличной от исходных показателей (Bogdanis et al., 2013). Установлено, что как аэробные, так и анаэробные упражнения в ходе тренировки вызвали достоверное более чем 4- и 5-кратное повышение активности ГПО в эритроцитах молодых футболистов (Liberali et al., 2016).

В то же время ряд работ не выявил изменений активности ГПО. Так, длительная нагрузка средней интенсивности не оказывала существенного влияния на сывороточную активность ГПО как у мужчин, так и у женщин (Rush, Sandiford, 2003). Отсутствие достоверных изменений активности ГПО также было выявлено у студентов, подверженных кратковременной истощающей физической нагрузке (Revan et al., 2010). Активность ГПО у футболистов также достоверно не отличалась от контрольных значений (Cazzola et al., 2003), равно как и не характеризовалась достоверными изменениями в течение сезона (Le Moal et al., 2016). Аналогично, отсутствие различий было установлено при обследовании девушек, занимающихся поло и футболом (Arsic et al., 2015). Интервальная тренировка и участие в чемпионате по тайскому боксу также не вызвали сколько-нибудь значимых изменений активности ГПО у молодых людей (Ugras, 2013).

Результаты клинических исследований подтверждаются экспериментальными работами. Так, животные, подверженные плаванию, характеризовались достоверным повышением активности ГПО в мезентериальных лимфатических узлах и селезенке, в то время как активность фермента в тимусе, а также поперечнополосатой мускулатуре достоверно снижалась (Pereira et al., 1994). Стоит при этом отметить, что активность ГПО в плазме АроЕ-нокаутированных лабораторных животных, подверженных физической нагрузке, достоверно коррелировала с физической активностью (Pialoux et al., 2015). Напротив, истощающая физическая нагрузка (плавание до полного утомления с грузом, составляющим 10% массы тела) приводила к более чем двукратному достоверному снижению активности ГПО в паренхиме почек лабораторных животных по сравнению с соответствующими значениями у крыс, подверженных плаванию без груза в течение 3–5 минут (Чигринский с соавт., 2014).

Несмотря на наличие свидетельств об отсутствии изменения активности ГПО, можно сказать, что повышение активности данного антиоксиданта является характерной реакцией организма на физическую нагрузку. Учитывая тот факт, что физическая нагрузка сопровождается градиентным развитием окислительного стресса (Powers et al., 2011), повышение активности ГПО может являться адаптивной реакцией, направленной на предотвращение окислительного повреждения макромолекул (Меерсон, 1993). В этом плане интересными представляются результаты исследования Margonis с соавторами. В частности, проведенный ими детальный анализ влияния тренировочного процесса, состоящего из 4 периодов (1 и 4 – низкой интенсивности, 2 – средней интенсивности, 3 – крайне интенсивная тренировка), продемонстрировал, что активность ГПО нарастала по мере увеличения интенсивности тренировки. В то же время после максимального напряжения, а также на протяжении 4 периода вплоть до окончания нагрузки отмечалось снижение активности ГПО, достигая исходного уровня (Margonis et al., 2007). Результаты данного исследования позволяют выявить тесную взаимосвязь между интенсивностью физической нагрузки и активностью ГПО, что может являться следствием активации процессов свободнорадикального окисления. Вместе с тем данные, указывающие на снижение активности ГПО у животных, подверженных истощающей физической нагрузке (Чигринский с соавт., 2014), свидетельствуют о развитии декомпенсации (Radak et al., 2008).

## **Применение селена**

Поскольку многочисленные исследования продемонстрировали роль селена и селенопротеинов в функционировании различных систем организма, соединения селена часто применяются в качестве биологически активных добавок.

## **Экспериментальные данные**

Учитывая особую роль селена в функционировании антиоксидантной системы организма, в первую очередь в экспериментальных исследованиях, проводилось изучение влияния введения селена на выраженность окислительного стресса и активность антиоксидантных ферментов на фоне физической нагрузки. Так, истощающая физическая нагрузка у животных с дефицитом селена и/или витамина Е приводила к достоверному увеличению интенсивности генерации свободных радикалов в легочной ткани, оцениваемой методом электронного спинового резонанса. В то же время применение селена и токоферола предотвращало подобное увеличение (Reddy et al., 1998). Внутривентриальное введение селенита натрия в дозе 600 мкг/кг/сут на фоне физической нагрузки приводило к достоверному увеличению концентрации селена в сыворотке, а также уровня восстановленного глутатиона (GSH) и активности СОД и ГПО на фоне снижения МДА. Стоит при этом отметить, что данные изменения сопровождались достоверным уменьшением лактатамии по сравнению с положительным контролем (физическая нагрузка), хотя и не достигало значений в покое (Akil et al., 2011).

Данные наблюдения также подтверждались результатами более поздних работ, свидетельствующих о снижении интенсивности перекисного окисления липидов (по уровню МДА) в паренхиме печени и легких животных, подверженных физической нагрузке (Akil et al., 2015). Интересно, что у лабораторных животных, подверженных физической нагрузке, отмечалось достоверное увеличение активности СОД, ГПО и глутатион-S-трансферазы в легочной ткани, в то время как введение в рацион селена и токоферола предотвращало подобное увеличение и, более того, снижало значения ниже контрольных. При этом наблюдаемые изменения были более выраженными при использовании комбинации селена и витамина Е (Veera et al., 1992). Вместе с тем ряд исследований не выявил существенного влияния применения селена на антиоксидантный статус животных на интенсивность перекисного окисления липидов, оцениваемого по концентрации МДА, на фоне истощающей физической нагрузки плаванием, хотя примене-

ние селена приводило к повышению активности ГПО (Brady et al., 1979).

Экспериментальные исследования также продемонстрировали про-тективный эффект введения селена в отношении нарушения углеводного обмена на фоне физической нагрузки. Так, пероральное введение 0,2 мкг/кг селена и витамина Е (400 мг/кг в виде токоферола ацетата) приводило к достоверному увеличению уровня данных нутриентов в печени и снижению уровня МДА и окисленно-модифицированных ЛПНП у животных с стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом на фоне физической нагрузки в виде бега (10 м/мин в течение 10 мин/сут). При этом в данной группе животных после физической нагрузки отмечалось достоверное снижение уровня глюкозы крови по сравнению с исходными показателями. В то же время статистически значимых изменений активности ГПО выявлено не было (Kim, 2005).

Дальнейшие исследования авторов показали, что тренировка и/или дополнительное поступление в организм животных с диабетом селена сопровождается снижением уровня глюкозы при проведении глюкозотолерантного теста, а также массы тела после 6 недель воздействия. Данные воздействия также сопровождалось достоверным увеличением содержания гликогена в *m. soleus* и *m. plantaris*, что было особенно выражено в группе сочетанного действия факторов. Более того, все факторы (в том числе и их сочетание) вызывали у крыс Goto-kakizaki снижение концентрации лактата, глюкозы, инсулина, НОМА-IR, а также общего холестерина в сыворотке крови (Kim et al., 2008). Позднее было продемонстрировано, что тренировка и дополнительное поступление в организм селена сопровождается положительной регуляцией метаболических путей, вовлеченных в метаболизм глюкозы (АМФ-активируемая киназа, 1 $\alpha$  коактиватор рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor coactivator 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ )), транспортер глюкозы 4 (ГлюТ4)), а также лактата (лактатдегидрогеназа, монокарбоксилатный транспортер 1 и 4, и цитохромоксидаза IV) у животных с сахарным диабетом. В то же время комбинированное воздействие факторов не оказывало более выраженного влияния по сравнению с действием тренировки и селена отдельно (Kim et al., 2011).

Учитывая тесную связь между окислительным стрессом и воспалением, изучение влияния введения селена на интенсивность воспалительной реакции представляет особый интерес. Так, продемонстрировано, что дополнительное введение в рацион 1 мкг/г

дифенилдиселенида на фоне физической нагрузки плаванием (20 мин/сут) в течение 4 недель приводило к достоверному повышению уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10), а также снижению концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$ ) как у особей среднего возраста (12 мес), так и старых (24 мес) животных (Leite et al., 2015).

Имеются экспериментальные данные, указывающие на влияние селена на процессы энергообеспечения в условиях физической нагрузки. В частности, интраперитонеальное введение 6 мг/кг/сут селенита натрия в организм крыс Sprague–Dawley также достоверно предотвращало снижение уровня гликогена в печени животных, подверженных острой нагрузке плаванием, хотя итоговые показатели не достигали контрольных значений (Akil et al., 2011). Также установлено, что селенодефицитные мыши характеризовались достоверным снижением активности  $\delta$ -аминолевулинат дегидратазы в печени и почках и сукцинатдегидрогеназы в скелетной и сердечной мышцах под влиянием физической нагрузки плаванием. Однако дополнительное введение в рацион селенита натрия предотвращало данные изменения вне существенной зависимости от дозы (1–40 мкг/г) (Soares et al., 2003).

Наконец, было продемонстрировано влияние дополнительного введения селена на распределение микроэлементов у животных под влиянием интенсивной физической нагрузки. Так, введение селена в форме селенита натрия 0,6 мг/кг/сут приводило к достоверному увеличению содержания селена и цинка в печени по сравнению с положительным (физическая нагрузка) и абсолютным контролем. В то же время распределение других химических элементов под влиянием физической нагрузки и селена было разнонаправленным (Sivrikaya et al., 2012).

### **Клинические данные**

Результаты клинического исследования эффектов селена в организме спортсменов отчетливо показали влияние приема данного микроэлемента на интенсивность окислительного стресса и активность антиоксидантных ферментов. Применение биологически активной добавки, содержащей в составе селен, а также витамины А, С, Е, на фоне нормальной и избыточной физической нагрузки приводило к повышению активности СОД после нормальной нагрузки, а также ГПО после нормальной и избыточной нагрузки, наряду со снижением активности креатинкиназы (Palazzetti et al., 2004). Эти результаты согласуются с ранее полученными данными о достоверном влиянии 2-недель-

ного применения селена на снижение уровня МДА в сыворотке крови после плавания в течение 2 часов (Drăgan et al., 1990). Применение 50 мкг/сут селена спортсменами с признаками утомления в период интенсивной физической нагрузки сопровождалось некоторым снижением уровня лактата и МДА в сыворотке крови, а также повышением активности глутатионпероксидазы и глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы на фоне увеличения концентрации глутатиона, по сравнению с лицами, не принимающими Se-содержащий препарат. Необходимо отметить, что достоверных изменений активности глутатиоредуктазы и СОД на фоне приема селена выявлено не было (Корнякова, 2015).

Интересно, что протективный эффект селена в отношении нагрузкаи-ндуцированного окислительного стресса может зависеть от антропометрических параметров организма. Так, прием селена приводил к достоверному снижению уровня гидроперекисей липидов в крови тотчас после физической нагрузки на тредмиле (30 минут 70%  $\text{VO}_{2\text{max}}$ ) у лиц с избыточной массой тела, но не у контрольных обследуемых с нормальными значениями ИМТ, в то время как существенного влияния на активность СОД, общий антиоксидантный статус и уровень GSH выявлено не было. При этом в период отдыха после физической нагрузки достоверно значимых отличий по сравнению с исходным уровнем не отмечалось вне зависимости от массы тела или применения селена (Savory et al., 2012). Недавно опубликованный обзор литературы также подтвердил факт повышения активности ГПО в ответ на прием селеносодержащих препаратов у лиц, подверженных физической нагрузке (Krzysztof et al., 2016).

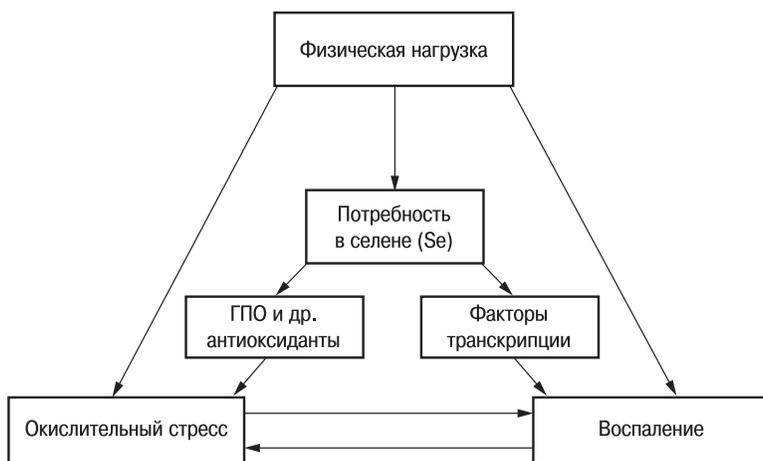
Установлено, что повышенное употребление селена не оказывало достоверного влияния на ассоциированное с нагрузкой повышение уровня общего и свободного тестостерона, а также концентрации лактата у велосипедистов (Neek et al., 2011).

Применение препарата «Селенактив» на фоне тренировочного процесса сопровождалось более выраженным увеличением интегральных показателей, отражающих физиологическое состояние организма, таких как коронарно-респираторный индекс Самко (КРИС), а также становая сила, по сравнению с соответствующими значениями у лиц, не получавших селеносодержащий препарат на фоне физической нагрузки (Бердников, Дьяченко, 2008). Более того, применение селеносодержащей добавки студентами, проживающими на селенодефицитной территории и, следовательно, имеющих высокий риск развития селенодефицита, приводило к достоверному увеличению физической

работоспособности по сравнению с контрольными обследуемыми, о чем свидетельствовали большие значения максимальной задержки дыхания, индекса Руфье, а также коэффициенты здоровья и выносливости (Бердников, Дьяченко, 2012).

Прием 180 мкг/сут селенометионина оказывал модулирующее влияние на изменение плотности и размера митохондрий мышечной ткани у лиц, подверженных физической нагрузке (Zamora et al., 1995), что также согласуется с результатами экспериментальных исследований, свидетельствующих о положительном влиянии селена на процессы энергообеспечения в условиях физической нагрузки.

Таким образом, клинические и экспериментальные исследования продемонстрировали роль приема селена в активации антиоксидантной системы, поддержании энергетического гомеостаза, а также иммунной системы, что может играть важную роль в мобилизации функциональных резервов в условиях интенсивной физической нагрузки. В условиях интенсивных нагрузок существенно повышается потребность в селене, что связано с необходимостью адаптации к развитию окислительного стресса за счет синтеза ГПО и, возможно, активации других механизмов антиоксидантной защиты (рис. 3.1) (Baltaci et al., 2016). В связи с этим поддержание адекватного баланса селена является важнейшей задачей. В то же время, учитывая возможность



**Рис. 3.1.** Потенциальные механизмы, обеспечивающие протективный эффект селена при интенсивной физической нагрузке

не только отсутствия эффекта, но и развития токсических явлений, прием препаратов селена спортсменами как с пищей, так и в составе биологически активных добавок должен проводиться на основании результатов диагностики особенностей обмена селена в организме.

### Литература:

1. Akil, M., Bicer, M., Kilic, M., Avunduk, M.C., Mogulkoc, R., & Baltaci, A.K. (2011). Effect of intraperitoneal selenium administration on liver glycogen levels in rats subjected to acute forced swimming. *Biological trace element research*, 139(3), 341–346.
2. Akil, M., Gurbuz, U., Bicer, M., Halifeoglu, I., Baltaci, A.K., & Mogulkoc, R. (2015). Selenium prevents lipid peroxidation in liver and lung tissues of rats in acute swimming exercise. *Bratislavske lekarske listy*, 116(4), 233–235.
3. Akil, M., Gurbuz, U., Bicer, M., Sivrikaya, A., Mogulkoc, R., & Baltaci, A.K. (2011). Effect of selenium supplementation on lipid peroxidation, antioxidant enzymes, and lactate levels in rats immediately after acute swimming exercise. *Biological trace element research*, 142(3), 651–659.
4. Arnér, E.S. (2011). History of selenium research. In *Selenium* (pp. 1–19). Springer New York.
5. Arsic, A., Vucic, V., Glibetic, M., Popovic, T., Debeljak-Martacic, J., Cubrilo, D., ... & Barudzic, N. (2016). Redox balance in elite female athletes: differences based on sport types. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 56(1–2), 1–8.
6. Arslan, H., & Arslan, F. (2016). The Effect of the Training to the Levels of Selenium and Chromium in Blood. *Gazi University Journal of Science*, 29(3), 559–563.
7. Baltaci, A.K., Mogulkoc, R., Akil, M., & Bicer, M. (2016). Selenium: Its metabolism and relation to exercise. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(5):1719–1725.
8. Bjørklund, G., Aaseth, J., Ajsuvakova, O.P., Nikonorov, A. A., Skalny, A.V., Skalnaya, M.G., & Tinkov, A.A. (2017). Molecular interaction between mercury and selenium in neurotoxicity. *Coordination Chemistry Reviews*, 332, 30–37.
9. Bogdanis, G.C., Stavrinou, P., Fatouros, I.G., Philippou, A., Chatzinikolaou, A., Draganidis, D., ... & Maridaki, M. (2013). Short-term high-intensity interval exercise training attenuates oxidative stress responses and improves antioxidant status in healthy humans. *Food and Chemical Toxicology*, 61, 171–177.
10. Brady, P.S., Brady, L.J., & Ullrey, D.E. (1979). Selenium, vitamin E and the response to swimming stress in the rat. *The Journal of nutrition*, 109(6), 1103–1109.

11. Braun, H., Koehler, K., Geyer, H., Kleinert, J., Mester, J., & Schänzer, W. (2009). Dietary supplement use among elite young German athletes. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 19(1), 97–109.
12. Brenneisen, P., Steinbrenner, H., & Sies, H. (2005). Selenium, oxidative stress, and health aspects. *Molecular aspects of medicine*, 26(4), 256–267.
13. Brigelius-Flohé, R., & Kipp, A. (2009). Glutathione peroxidases in different stages of carcinogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1790(11), 1555–1568.
14. Brigelius-Flohé, R., & Maiorino, M. (2013). Glutathione peroxidases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1830(5), 3289–3303.
15. Burk, R.F., & Hill, K.E. (2005). Selenoprotein P: an extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. *Annu. Rev. Nutr.*, 25, 215–235.
16. Burk, R.F., Hill, K.E., & Motley, A.K. (2003). Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein P. *The Journal of nutrition*, 133(5), 1517S–1520S.
17. Cazzola, R., Russo-Volpe, S., Cervato, G., & Cestaro, B. (2003). Biochemical assessments of oxidative stress, erythrocyte membrane fluidity and antioxidant status in professional soccer players and sedentary controls. *European journal of clinical investigation*, 33(10), 924–930.
18. Chen, J.S. (2012). An original discovery: selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease). *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 21(3), 320–326.
19. Drăgan, I., Dinu, V., Mohora, M., Cristea, E., Ploșteanu, E., & Stroescu, V. (1989). Studies regarding the antioxidant effects of selenium on top swimmers. *Revue roumaine de physiologie (Bucharest, Romania: 1990)*, 27(1), 15–20.
20. Drutel, A., Archambeaud, F., & Caron, P. (2013). Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clinical endocrinology*, 78(2), 155–164.
21. Emre, M.H., Düzova, H., Sancak, B., Polat, A., Erdoğan, H., & Yologlu, S. (2004). Serum selenium response to maximal anaerobic exercise among sportsmen trained at various levels. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 17(2), 93–100.
22. Fairweather-Tait, S.J., Bao, Y., Broadley, M.R., Collings, R., Ford, D., Hes-keth, J.E., & Hurst, R. (2011). Selenium in human health and disease. *Antioxidants & redox signaling*, 14(7), 1337–1383.
23. Fairweather-Tait, S.J., Collings, R., & Hurst, R. (2010). Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. *The American journal of clinical nutrition*, 91(5), 1484S–1491S.

24. Flohé, L. (2011). Glutathione peroxidases. In *Selenoproteins and mimics* (pp. 1–25). Springer Berlin Heidelberg.
25. Fogelholm, M. (1995). Indicators of vitamin and mineral status in athletes' blood: a review. *International journal of sport nutrition*, 5(4), 267–284.
26. Food Standards Agency. Survey on measurement of the concentrations of metals and other elements from the 2006 UK total diet study. Food Survey Information Sheet 01=09, 2009: pp. 16–17, 33, 37–45. Food Standards Agency, London. Date of publication: January 28, 2009. [www.food.gov.uk=multimedia=pdfs=fsis0109metals.pdf](http://www.food.gov.uk=multimedia=pdfs=fsis0109metals.pdf).
27. Fordyce, F.M. (2013). Selenium deficiency and toxicity in the environment. In *Essentials of medical geology* (pp. 375–416). Springer Netherlands.
28. Forman, H.J., Ursini, F., & Maiorino, M. (2014). An overview of mechanisms of redox signaling. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 73, 2–9.
29. Ghaffari-Niaki, A., Afshar-naderi, A., & Taibi, M. (2007). Serum Selenium, Lipoproteins and Testosterone Responses... College Students. *The International Journal of Humanities*, 14(3), 89–98.
30. Kim, H.T. (2005). Effect of the joint administration of selenium and vitamin E in combination with regular aerobic exercise on markers of lipid peroxidation and glutathione peroxidase in diabetic rats. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 15(3), 266–278.
31. Kim, H.Y. (2013). The methionine sulfoxide reduction system: selenium utilization and methionine sulfoxide reductase enzymes and their functions. *Antioxidants & redox signaling*, 19(9), 958–969.
32. Kim, S.S., Kang, E.B., Eum, H.S., Kim, B.S., Lim, Y.H., Park, J.Y., ... & Cho, J.Y. (2008). Effects of exercise training and selenium on MCT1 and MCT4 protein levels in skeletal muscles of diabetic Goto-Kakizaki rats. *Journal of Life Science*, 18(1), 1–8.
33. Kim, S.S., Koo, J.H., Kwon, I.S., Oh, Y.S., Lee, S.J., Kim, E.J., ... & Cho, J.Y. (2011). Exercise training and selenium or a combined treatment ameliorates aberrant expression of glucose and lactate metabolic proteins in skeletal muscle in a rodent model of diabetes. *Nutrition research and practice*, 5(3), 205–213.
34. Knap, B., Prezelj, M., Buturović-Ponikvar, J., Ponikvar, R., & Bren, A.F. (2009). Antioxidant enzymes show adaptation to oxidative stress in athletes and increased stress in hemodialysis patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 13(4), 300–305.
35. Köhrle, J. (2015). Selenium and the thyroid. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 22(5), 392–401.

36. Krzysztof, M.S., Natalia, K., Klaudia, P., & Michalina, S. (2016). Influence of selenium on oxidative stress in athletes. Review article. *Central European Journal of Sport Sciences and Medicine*, 14(2), 87–92.
37. Kujala, U.M., Sarna, S., & Kaprio, J. (2003). Use of medications and dietary supplements in later years among male former top-level athletes. *Archives of internal medicine*, 163(9), 1064–1068.
38. Le Moal, E., Groussard, C., Paillard, T., Chaory, K., Le Bris, R., Plantet, K., ... & Zouhal, H. (2016). Redox Status of Professional Soccer Players is Influenced by Training Load Throughout a Season. *International journal of sports medicine*, 37(09), 680–686.
39. Lee, B.C., & Gladyshev, V.N. (2011). The biological significance of methionine sulfoxide stereochemistry. *Free Radical Biology and Medicine*, 50(2), 221–227.
40. Leite, M.R., Cechella, J.L., Mantovani, A.C., Duarte, M.M., Nogueira, C.W., & Zeni, G. (2015). Swimming exercise and diphenyl diselenide-supplemented diet affect the serum levels of pro-and anti-inflammatory cytokines differently depending on the age of rats. *Cytokine*, 71(1), 119–123.
41. Liberali, R., Wilhelm Filho, D., & Petroski, E.L. (2016). Aerobic and anaerobic training sessions promote antioxidant changes in young male soccer players. *MedicalExpress*, 3(1).
42. Ling, W., Jidi, C., & Boji, C. (1996). Investigation on Se Status of National Elite Athletes [J]. *Chinese journal of sports medicine*, 1.
43. Logemann, E., Krützfeldt, B., & Rokitzki, L. (1988). Selenium determination in blood plasma samples of high performance athletes. *Beitrage zur gerichtlichen Medizin*, 47, 97–102.
44. Lu, J., & Holmgren, A. (2014). The thioredoxin antioxidant system. *Free Radical Biology and Medicine*, 66, 75–87.
45. Lun, V., Erdman, K.A., & Reimer, R.A. (2009). Evaluation of nutritional intake in Canadian high-performance athletes. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 19(5), 405–411.
46. Maehira, F., Luyo, G.A., Miyagi, I., Oshiro, M., Yamane, N., Kuba, M., & Nakazato, Y. (2002). Alterations of serum selenium concentrations in the acute phase of pathological conditions. *Clinica Chimica Acta*, 316(1), 137–146.
47. Maehira, F., Miyagi, I., & Eguchi, Y. (2003). Selenium regulates transcription factor NF- $\kappa$ B activation during the acute phase reaction. *Clinica chimica acta*, 334(1), 163–171.
48. Margaritis, I., Rousseau, A.S., Hininger, I., Palazzetti, S., Arnaud, J., & Rossel, A.M. (2005). Increase in selenium requirements with physical activity loads in well-trained athletes is not linear. *Biofactors*, 23(1), 45–55.

49. Margonis, K., Fatouros, I.G., Jamurtas, A.Z., Nikolaidis, M.G., Douroudos, I., Chatzinikolaou, A., ... & Kouretas, D. (2007). Oxidative stress biomarkers responses to physical overtraining: implications for diagnosis. *Free Radical Biology and Medicine*, 43(6), 901–910.
50. Marin, D.P., Bolin, A.P., Campoio, T.R., Guerra, B.A., & Otton, R. (2013). Oxidative stress and antioxidant status response of handball athletes: implications for sport training monitoring. *International immunopharmacology*, 17(2), 462–470.
51. Marshall, J.R., Burk, R.F., Ondracek, R.P., Hill, K.E., Perloff, M., Davis, W., ... & Bergan, R. (2017). Selenomethionine and methyl selenocysteine: multiple-dose pharmacokinetics in selenium-replete men. *Oncotarget*, 8(16), 26312.
52. Mézes, M., & Balogh, K. (2009). Prooxidant mechanisms of selenium toxicity—a review. *Acta Biologica Szegediensis*, 53(Suppl 1), 15–18.
53. Miliás, G.A., Nomikos, T., Fragopoulou, E., Athanasopoulos, S., & Antonopoulou, S. (2006). Effects of baseline serum levels of Se on markers of eccentric exercise-induced muscle injury. *Biofactors*, 26(3), 161–170.
54. Moskovitz, J. (2005). Methionine sulfoxide reductases: ubiquitous enzymes involved in antioxidant defense, protein regulation, and prevention of aging-associated diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1703(2), 213–219.
55. Neek, L.S., Gaeini, A.A., & Choobineh, S. (2011). Effect of zinc and selenium supplementation on serum testosterone and plasma lactate in cyclist after an exhaustive exercise bout. *Biological trace element research*, 144(1–3), 454–462.
56. Nickel, A., Kottra, G., Schmidt, G., Danier, J., Hofmann, T., & Daniel, H. (2009). Characteristics of transport of selenoamino acids by epithelial amino acid transporters. *Chemico-biological interactions*, 177(3), 234–241.
57. Palazzetti, S., Rousseau, A.S., Richard, M.J., Favier, A., & Margaritis, I. (2004). Antioxidant supplementation preserves antioxidant response in physical training and low antioxidant intake. *British journal of nutrition*, 91(01), 91–100.
58. Pereira, B.C.R.L.F., Rosa, L.C., Safi, D.A., Medeiros, M.H.G., Curi, R., & Bechara, E.J.H. (1994). Superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase activities in muscle and lymphoid organs of sedentary and exercise-trained rats. *Physiology & behavior*, 56(5), 1095–1099.
59. Pialoux, V., Chirico, E., Canet-Soulas, E., & Poulin, M.J. (2015). Cardio-respiratory fitness, exercise training, cerebrovascular function and oxidative stress in older adults/animals. In *Proceedings of The Physiological Society. The Physiological Society*, 33, SA05.
60. Pograjc, L., Stibilj, V., & Falnoga, I. (2012). Impact of intensive physical activity on selenium status. *Biological trace element research*, 145(3), 291–299.

61. Powers, S.K., Nelson, W.B., & Hudson, M.B. (2011). Exercise-induced oxidative stress in humans: cause and consequences. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(5), 942–950.
62. Radak, Z., Chung, H.Y., Koltai, E., Taylor, A.W., & Goto, S. (2008). Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing research reviews*, 7(1), 34–42.
63. Rasmussen, L.B., Hollenbach, B., Laurberg, P., Carlé, A., Hög, A., Jørgensen, T., ... & Schomburg, L. (2009). Serum selenium and selenoprotein P status in adult Danes—8-year followup. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 23(4), 265–271.
64. Rayman, M.P., Infante, H.G., & Sargent, M. (2008). Food-chain selenium and human health: spotlight on speciation. *British Journal of Nutrition*, 100(02), 238–253.
65. Reddy, K.V., Kumar, T.C., Prasad, M., & Reddanna, P. (1998). Pulmonary lipid peroxidation and antioxidant defenses during exhaustive physical exercise: the role of vitamin E and selenium. *Nutrition*, 14(5), 448–451.
66. Revan, S., Balci, S.S., Pepe, H., Kurtoglu, F., E Erol, A., & Akkus, H. (2010). Short duration exhaustive running exercise does not modify lipid hydroperoxide, glutathione peroxidase and catalase. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 50(2), 235.
67. Rokitzki, L., Logemann, E., & Keul, J. (1993). Selenium metabolism and glutathione peroxidase activity of endurance athletes in rest and under exertion. *Schweizerische Zeitschrift für Sportmedizin*, 41(1), 21–27.
68. Roman, M., Jitaru, P., & Barbante, C. (2014). Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics*, 6(1), 25–54.
69. Rush, J.W., & Sandiford, S.D. (2003). Plasma glutathione peroxidase in healthy young adults: influence of gender and physical activity. *Clinical biochemistry*, 36(5), 345–351.
70. Savory, L.A., Kerr, C.J., Whiting, P., Finer, N., McEneny, J., & Ashton, T. (2012). Selenium supplementation and exercise: effect on oxidant stress in overweight adults. *Obesity*, 20(4), 794–801.
71. Schneider, M., Förster, H., Boersma, A., Seiler, A., Wehnes, H., Sino-watz, F., ... & Wurst, W. (2009). Mitochondrial glutathione peroxidase 4 disruption causes male infertility. *The FASEB Journal*, 23(9), 3233–3242.
72. Schweizer, U., Schomburg, L., & Köhrle, J. (2016). Selenoprotein P and Selenium Distribution in Mammals. In *Selenium* (pp. 261–274). Springer International Publishing.
73. Seyfi, S., Okan, İ., AKSU, L., & Şenel, Ö. (2010). Change of blood Se levels after high level aerobic exercise. *Age (year)*, 22(1.92), 20–00.

74. Sivrikaya, A., Akil, M., Bicer, M., Kilic, M., Baltaci, A. K., & Mogulkoc, R. (2012). The effect of selenium supplementation on elements distribution in liver of rats subject to strenuous swimming. *Bratislavské lekárske listy*, 114(1), 12–14.
75. Skalný, A.A., Medvedeva, Y.S., Alchinova, I.B., Gatiatulina, E.R., Radysch, I.V., Karganov, M.Y., ... & Tinkov, A.A. (2016). Zinc supplementation modifies trace element status in exercised rats. *Journal of Applied Biomedicine*.
76. Soares, J.C., Folmer, V., & Rocha, J.B. (2003). Influence of dietary selenium supplementation and exercise on thiol-containing enzymes in mice. *Nutrition*, 19(7), 627–632.
77. Stranges, S., Sieri, S., Vinceti, M., Grioni, S., Guallar, E., Laclaustra, M., ... & Krogh, V. (2010). A prospective study of dietary selenium intake and risk of type 2 diabetes. *BMC Public Health*, 10(1), 564.
78. Suzuki, K.T. (2005). Metabolomics of selenium: Se metabolites based on speciation studies. *Journal of health science*, 51(2), 107–114.
79. Suzuki, Y., Hashiura, Y., Matsumura, K., Matsukawa, T., Shinohara, A., & Furuta, N. (2010). Dynamic pathways of selenium metabolism and excretion in mice under different selenium nutritional statuses. *Metallomics*, 2(2), 126–132.
80. Thomson, C.D. (2004). Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *European journal of clinical nutrition*, 58(3), 391–402.
81. Thomson, C.D. (2004). Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *European journal of clinical nutrition*, 58(3), 391–402.
82. Ufer, C., & Wang, C.C. (2011). The roles of glutathione peroxidases during embryo development. *Frontiers in molecular neuroscience*, 4, 12.
83. Ugras, A.F. (2013). Effect of high intensity interval training on elite athletes' antioxidant status. *Science & Sports*, 28(5), 253–259.
84. Veera, R.K., Charles, K.T., Prasad, M., & Reddanna, P. (1992). Exercise-induced oxidant stress in the lung tissue: role of dietary supplementation of vitamin E and selenium. *Biochemistry international*, 26(5), 863–871.
85. Vinceti, M., Mandrioli, J., Borella, P., Michalke, B., Tsatsakis, A., & Finkelstein, Y. (2014). Selenium neurotoxicity in humans: bridging laboratory and epidemiologic studies. *Toxicology letters*, 230(2), 295–303.
86. Wang, L., Zhang, J., Wang, J., He, W., & Huang, H. (2012). Effects of high-intensity training and resumed training on macroelement and microelement of elite basketball athletes. *Biological trace element research*, 149(2), 148–154.
87. Wang, W.C., Heinonen, O., Mäkelä, A.L., Mäkelä, P., Näntö, V., & Branth, S. (1995). Serum selenium, zinc and copper in Swedish and Finnish orienteers. A comparative study. *Analyst*, 120(3), 837–840.

88. Yao, Y., Pei, F., & Kang, P. (2011). Selenium, iodine, and the relation with Kashin-Beck disease. *Nutrition*, 27(11), 1095–1100.

89. Zaitseva, I.P., Skalny, A.A., Tinkov, A.A., Berezkina, E.S., Grabeklis, A.R., Nikonorov, A.A., & Skalny, A.V. (2015b). Blood essential trace elements and vitamins in students with different physical activity. *Pakistan Journal of Nutrition*, 14(10), 721.

90. Zaitseva, I.P., Skalny, A.A., Tinkov, A.A., Berezkina, E.S., Grabeklis, A.R., & Skalny, A.V. (2015a). The influence of physical activity on hair toxic and essential trace element content in male and female students. *Biological trace element research*, 163(1–2), 58–66.

91. Zamora, A.J., Tessier, F., Marconnet, P., Margaritis, I., & Marini, J.F. (1995). Mitochondria changes in human muscle after prolonged exercise, endurance training and selenium supplementation. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 71(6), 505–511.

92. Бердников, П.П., & Дьяченко, Ю.А. (2008). Селеновая биодобавка как средство коррекции физиологического состояния физкультурников. *Дальневосточный аграрный вестник*, (4 (8)): 31–34.

93. Бердников, П.П., & Дьяченко, Ю.А. (2012). Эколого-физиологические аспекты применения селеновой биодобавки студентами вуза в селенодефицитной провинции. *Вестник Красноярского государственного аграрного университета*, (8):105–108.

94. Голубкина, Н.А., Скальный, А.В., Соколов, Я.А., Щелкунов, Л.Ф. Селен в медицине и экологии. – М.: Изд-во КМК, 2002. – 134 с.

95. Громова, О.А., Скальный, А.В., Ефимов, А.В. Физиологическая роль селена и вариации его содержания в организме жителей северо-востока России // *Микроэлементы в медицине*. – 2001. – Т. 2. – Вып. 4. – С. 31–36.

96. Корнякова, В.В. (2015). Применение селена для коррекции метаболизма пуринов при утомлении у спортсменов циклических видов спорта. *Омский научный вестник*, (2 (144)).

97. Корнякова, В.В., & Конвай, В.Д. (2013). Нарушение пуринового обмена в кардиомиоцитах крыс при интенсивных физических нагрузках и его коррекция селенитом натрия. *Омский научный вестник*, (1 (118)):163–165.

98. Меерсон, Ф.З. (1993). Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Нурохиа Medical, 560, 331.

99. Орджоникидзе З.Г., Катюлин А.Н., Скальный А.В. Особенности элементного статуса волос профессиональных футболистов // *Микроэлементы в медицине*. – 2003. – Т. 4. – Вып. 4. – С. 25–29.

100. Радыш, И.И. (2007). Элементный статус у спортсменов при стрессовых переломах. *Здоровье и образование в XXI веке*, 9(2).

101. *Радыш, И.И., & Дулепова, И.И. (2006).* Особенности элементного состава волос у борцов греко-римского стиля. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина, 1(33):28–33.

102. *Святова, Н.В., Абдулин, И.Ф., Иванцова, Е.Ю., & Сидорова, М.Н. (2015).* Физическое развитие и состояние сердечно-сосудистой системы девочек младшего школьного возраста на фоне содержания селена в организме. *Фундаментальные исследования*, (2): 4914–4918.

103. *Скальный, А.В.* Физиологические аспекты применения макро- и микроэлементов в спорте. ИПК ГОУ ОГУ – Оренбург. – 2005. – 210 с.

104. *Скальный, А.В., Орджоникидзе, З.Г., Катулин, А.Н.* Элементный статус профессиональных футболистов и его коррекция. Оренбург: ИПК ГОУ ОГУ. – 2005. – 127 с.

105. *Тухтаров, Б.Э.* Сравнительная оценка биологической ценности среднесуточных рационов питания профессиональных спортсменов Узбекистана / Б.Э. Тухтаров, Гиг Сан – 2010. – № 2. – С. 65–67.

106. *Чигринский, Е.А., Конвай, В.Д., Ефременко, Е.С., & Соснин, М.И. (2014).* Активность ферментов системы глутатиона в почках крыс при чрезмерных физических нагрузках. *Современные проблемы науки и образования*, (4).

## ГЛАВА 4. ЦИНК

---

# Zn

Цинк является эссенциальным микроэлементом, участвующим в большом количестве метаболических путей, в связи с чем дефицит этого металла сопровождается развитием патологических состояний и заболеваний. Впервые эссенциальность цинка была продемонстрирована в 1934 году Todd с соавторами (Todd et al., 1934), в то время как клинический дефицит цинка был описан в 1961 году проф. Ananda Prasad при обследовании мужчин, проживающих в Южном Иране, характеризующихся низким потреблением животного белка с пищей (в основном бездрожжевой хлеб, картофель и молоко). Синдром включал в себя наличие анемии, низкорослость, а также гипогонадизм (Prasad et al., 1961). Впоследствии данный синдром, также включающий гепатоспленомегалию, геофагию и поражения кожи, был назван синдромом Прасада (Karaca et al., 2007).

Содержание цинка в организме человека составляет в среднем 2–3 г (Plum et al., 2010). Важность данного элемента также подтверждается тем фактом, что около 10% всех белков организма способны связывать ионы цинка (Andreini et al., 2006).

При этом, как и остальные микроэлементы, цинк неравномерно распределен между тканями (табл. 4.1). Главными депо цинка в организме являются костная и мышечная ткани (Golden et al., 1989). Несмотря на то что ткани внутренних органов содержат большее количество цинка в расчете на единицу массы (Оберлис с соавт., 2009), за счет большой мышечной массы суммарное содержание цинка в мышцах является наиболее высоким.

## Содержание цинка в тканях организма

Ткань	Цинк, % от общего уровня	Концентрация цинка
Костная ткань	30%	66 мкг/г
Мышцы	60%	48 мкг/г
Кожа, жировая ткань и т.д.	10%	–

Вместе с тем в данных тканях цинк прочно связан с белками и не может быть мобилизован при развитии дефицита цинка. Тканями с высоким содержанием цинка, способными принимать участие в регуляции обмена цинка в срочном режиме, являются простата, поджелудочная железа, кора почек (Jeejeebhoy et al., 2009). Так, содержание цинка в простате превышает таковое в других мягких тканях в среднем в 3 раза (150 мкг/г vs 20–50 мкг/г), в то время как секрет простаты содержит более чем в 200 раз больше цинка по сравнению с плазмой крови (500 мкг/мл vs 1–2 мкг/мл) (Kelleher et al., 2011). В то же время, несмотря на максимальное содержание цинка в ткани предстательной железы, предполагается, что ее роль в поддержании мобильного пула цинка невелика (Оберлис с соавт., 2008).

### Усвоение

Будучи эссенциальным микроэлементом, цинк должен входить в состав рациона человека вне зависимости от функциональной активности организма, однако суточные нормы потребления цинка при этом существенно варьируют в связи с возрастом, полом, беременностью или лактацией (табл. 4.2).

Цинк всасывается в двенадцатиперстной и тощей кишке (Оберлис с соавт., 2008). Биодоступность цинка существенно варьирует в зависимости от содержания металла в рационе, типа диеты, а также обеспеченности организма цинком. Так, установлено, что всасывание цинка в организме натошак из растворов составляет 60–70%, в то время как данный показатель в случае сложных диет зависит от конкретного состава. В то же время средний показатель абсорбции цинка у человека составляет 33% (Roohani et al., 2013). Эффективность всасывания цинка в ЖКТ на 80% определяется 2 факторами: содержанием цинка, а также уровнем фитатов в рационе (Hambidge et al., 2010).

Таблица 4.2

## Рекомендованные суточные нормы потребления цинка (мг/сут)

Возраст, лет	США (Institute of Medicine, 2001)		Австралия (Сарга, 2006)	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
0–6 мес	2	2	2	2
7–12 мес	3	3	3	3
1–3	3	3	3	3
4–8	5	5	4	4
9–13	8	8	6	6
14–18	11	9	13	7
Беременность	–	12	–	10
Лактация	–	13	–	11
19+	11	8	14	8
Беременность	–	11	–	11
Лактация	–	12	–	11
31–50	–	–	–	–
Беременность	–	–	–	11
Лактация	–	–	–	12

Влияние количества цинка в пище на величину его абсорбции обусловлено тем фактом, что транспорт металла осуществляется посредством функционирования белков-транспортеров и является насыщаемым (Cousins, 2010). В связи с этим увеличение содержания цинка в пище после определенного уровня сопровождается снижением фракционной абсорбции металла. При этом сохраняющаяся диффузия не оказывает существенного влияния на всасывание цинка на общем фоне (Ollig et al., 2016). Также стоит отметить, что различные соединения цинка характеризуются различной биодоступностью. Так, органические соединения цинка всасываются значительно лучше, чем неорганические (см. ниже). При этом из неорганических соединений сульфат цинка ( $ZnSO_4$ ) характеризуется существенно большей биодоступностью, чем оксид цинка ( $ZnO$ ) (Ollig et al., 2016).

Фитаты, соли фитиновой кислоты (инозитолгексафосфат), связываются с ионами цинка, предотвращая таким образом их абсорбцию (Sandstead, Freeland-Graves, 2014). Стоит при этом отметить, что прочность связывания цинка фитатами является второй после меди. Так, прочность комплексов убывает в следующем ряду:  $Cu^{2+} > Zn^{2+} > Ni^{2+} >$

$\text{Co}^{2+} > \text{Mn}^{2+} > \text{Fe}^{3+} > \text{Ca}^{2+}$  (Silva et al., 2016). Учитывая столь выраженное влияние фитатов на всасывание цинка, молярное соотношение фитаты/цинк может быть использовано в качестве интегральной оценки биодоступности цинка в рационе (Ho et al., 2016). Так, согласно формуле расчета молярного отношения:

$$\frac{[\text{г фитатов} / 660]}{[\text{г цинка} / 65,4]}$$

соотношение 10:1 и менее рассматривается как благоприятное, обеспечивающее нормальное всасывание цинка в ЖКТ (Оберлис с соавт., 2008).

Наряду с фитатами целый ряд компонентов пищи может оказывать существенное влияние на всасывание цинка:

- Кальций как таковой не оказывает влияния на всасывание цинка в ЖКТ. В то же время влияние этого металла представляется весьма существенным в присутствии фитатов. Так, кальций образует нерастворимые комплексы с цинком и фитатами (Lönnerdal, 2000).
- Ионы двухвалентных эссенциальных металлов (железо, медь) рассматриваются в качестве потенциальных факторов, тормозящих всасывание цинка (Jeejeebhoy et al., 2009). В то же время существенное влияние данных факторов в условиях нормального содержания цинка в рационе маловероятно (Lönnerdal, 2000).
- Токсичные металлы, такие как кадмий (Lönnerdal, 2000; Matović et al., 2011), свинец (Jeejeebhoy, 2009), олово (Ollig et al., 2016) тормозят всасывание цинка в кишечнике.
- Белок и аминокислоты оказывают положительное влияние на всасывание цинка, поскольку аминокислоты связывают ионы цинка, предотвращая их участие в комплексообразовании с фитатами (Roohani et al., 2013).
- Другие органические кислоты также могут повышать биодоступность цинка из рациона (Lönnerdal, 2000).

Поскольку фитаты присутствуют в растительной пище, биодоступность цинка из рациона, основанного на животных продуктах, существенно выше. Так, наиболее богатыми цинком продуктами являются животные продукты (мясо, печень, рыба). При этом молоко, молочные продукты и яйца относятся к продуктам со средним уровнем цинка. Несмотря на то что нерафинированные зерновые, орехи и бобовые характеризуются достаточно высоким содержанием цинка, за счет присутствия большого количества фитатов, биодоступность цинка

в этих продуктах невысока. В свою очередь, рафинированные зерновые, а также фрукты и овощи содержат незначительное количество цинка (Krebs, 2013).

В качестве примера считаем необходимым привести классификацию диет по биодоступности цинка, принятую Всемирной организацией здравоохранения и Продовольственной и сельскохозяйственной организацией ООН (WHO, 2004) (табл. 4.3).

*Таблица 4.3*

**Классификация диет по степени биодоступности цинка**

<b>Биодоступность</b>	<b>Характеристика</b>
Высокая биодоступность	Рафинированные диеты с низким содержанием злаковых волокон, фитатов, с соотношением фитаты/цинк менее 5, адекватным уровнем белка преимущественно из животных источников, в том числе и полусинтетические формулы, основанные на животном белке
Средняя биодоступность	Смешанные диеты, содержащие белок животных и рыб. Лакто-ово, ово-вегетарианские или веганские диеты. Соотношение фитаты/цинк в пределах от 5 до 15 или не превышает 10 при условии, что более 50% энергии поступает за счет неферментированных, неочищенных зерновых и диета фортифицирована неорганическими соединениями кальция (более 1 г кальция/сут). Биодоступность цинка повышается, когда диета включает животный белок или молочные продукты
Низкая биодоступность	Диета богата неочищенными нерафинированными и непророщенными зерновыми, особенно при условии фортификации солями кальция и незначительном поступлении животного белка. Соотношение фитаты/цинк превышает 15. Продукты с высоким уровнем сои и фитатов являются основным источником белка. Диеты, в которых примерно 50% калоража представлено продуктами с высоким содержанием фитатов: пшеница, рис, кукуруза, зерно и мука, овсяная каша, просо, сорго, бобовые и т.д. Высокий уровень неорганических соединений кальция в пище, или в качестве добавок, потенцирует тормозный эффект

Помимо непосредственно пищевых факторов, биодоступность цинка определяется физиологическими факторами:

- рН желудочного сока. Высокая кислотность желудочного сока способствует большей растворимости соединений цинка, даже слаборастворимых гидроксидов. При этом факторы, снижающие кислотность желудочного сока (ахлоргидрия, прием антацидов и т.д.), тормозят всасывание соединений цинка (Ollig et al., 2016).
- Беременность сопровождается увеличением биодоступности цинка (по крайней мере в эксперименте) (Chaffee, King, 2012).
- Повышенный уровень кортикостероидов также может оказывать стимулирующее влияние на интенсивность всасывания цинка в организме (Jeejeebhoy et al., 2009).

### **Механизмы абсорбции цинка в желудочно-кишечном тракте**

Как отмечалось ранее, транспорт цинка через апикальную мембрану энтероцита и далее через базолатеральную мембрану является насыщаемым процессом, поскольку опосредован функционированием специфических переносчиков. Так, в энтероците экспрессируется значительное количество белков-транспортеров цинка: ZnT1, ZnT2, ZnT4, ZnT5, ZnT6, ZnT7, Zip4, Zip5 (Wang, Zhou, 2010). Каждый из белков обладает определенной функцией, которые описаны в ряде исчерпывающих обзоров (Eide et al., 2006; Kambe et al., 2015).

Кратце механизмы всасывания цинка в кишечнике могут быть представлены следующим образом. Основным переносчиком, располагающимся на апикальной мембране, является Zip4 (Cousins, 2010). Важность данного переносчика также подтверждается тем фактом, что дефицит Zip4 сопровождается развитием энтеропатического акродерматита (Bin et al., 2016). На апикальной мембране также располагается Znt5B, переносчик, способный осуществлять транспорт цинка в двух направлениях – как из, так и внутрь клетки (Valentine et al., 2007). Предполагается, что данный белок выполняет буферную функцию (Cousins, 2010). Zip14, расположенный как на апикальной, так и базолатеральной мембране, а также экспрессируемый в печени, стимулируется под влиянием эндотоксинемии и последующего воспаления (Guthrie et al., 2015). Более того, было продемонстрировано, что гиперпродукция ИЛ-6 в условиях воспаления стимулирует Zip14, сопровождаясь повышением уровня цинка в печени, а также гипоцинкемией. Предполагается, что именно данный механизм задейство-

ван в развитии гипоцинкемии острофазовой реакции (Luzzi et al., 2005). Помимо этого, Zip14 также регулирует проницаемость кишечника (Guthrie et al., 2015) посредством стимуляции экспрессии белков межклеточного взаимодействия (Guthrie et al., 2012). Zip11 расположен на всем протяжении ЖКТ, причем важно отметить, что активность данного переносчика стимулируется дефицитом цинка (Martin et al., 2013).

По мере поступления цинка в цитоплазму энтероцита, металл распределяется по внутриклеточным органеллам посредством ZnT2, ZnT4-7. Общая функция указанных переносчиков заключается в снижении внутриклеточной концентрации цинка либо путем его экскреции, либо путем депонирования Zn в различных везикулах, аппарате Гольджи, секреторных гранулах (Wang, Zhou, 2010).

Экскреция ионов цинка из энтероцита опосредована функционированием переносчиков, расположенных на базолатеральной мембране. Основным транспортером при этом является ZnT1, снижение активности которого приводит к торможению поступления цинка в системную циркуляцию (Cousins, 2010). Стоит при этом отметить, что данный транспортер подвержен влиянию уровня цинка. Так, в частности, дополнительное введение цинка сопровождалось индукцией ZnT1 как на уровне гРНК, так и на уровне белка (Wang, Zhou, 2010), причем данное влияние было опосредовано металл-чувствительным фактором транскрипции (MTF-1) (Hardyman et al., 2016). Стоит отметить, что на базолатеральной мембране также располагается Zip5, который осуществляет обратный транспорт цинка из кровотока в энтероцит. Предполагается, что целью обратного транспорта цинка, осуществляемого данным белком, является снижение уровня цинка в организме при его избытке посредством выведения в энтероцит с последующим выделением экзоцитозом (Geiser et al., 2013).

## **Экскреция**

Основным путем экскреции цинка является его выделение с желчью и кишечным соком через желудочно-кишечный тракт, однако большинство цинка реабсорбируется (Roohani et al., 2013). В то же время большая часть цинка кала представлена неабсорбированным цинком пищи, в связи с чем количество цинка в кале находится в прямой зависимости от содержания металла в рационе (Jeejeebhoy, 2009). Другие пути выделения цинка включают в себя экскрецию почками и поверхностные потери, такие как слущивание эпидермиса, потовые выделе-

ния, волосы (Roohani et al., 2013). Стоит отметить, что уровень цинка в моче не зависит напрямую от количества цинка в пище (Jeejeebhoy, 2009). В среднем, после существенного изменения поступления цинка с пищей как в сторону повышения, так и понижения, интенсивность экскреции изменяется в течение 6–12 дней (King et al., 2000).

### **Эссенциальность**

Физиологические функции цинка обусловлены его структурной и каталитической ролью в составе более чем 300 ферментов (Оберлис с соавт., 2015), а также вовлечением в значительное количество сигнальных путей.

- Карбоксипептидаза А и В – цинк-содержащие металлоферменты, включающие 1 атом цинка и осуществляющие гидролитическое отщепление С-концевых аминокислот белков и полипептидов (Sapio, Fricker, 2014).
- Cu, Zn-СОД – фермент антиоксидантной защиты, осуществляющий дисмутацию супероксид анион радикала до перекиси водорода (см. раздел о физиологии обмена меди).
- Карбоангидраза – фермент, катализирующий обратимую гидратацию диоксида углерода (Supuran, 2013), что играет важную роль в осуществлении дыхания, регуляции кислотно-основного равновесия, ремоделировании кости и т.д. (Chegwidden et al., 2000).
- Щелочная фосфатаза – цинк-содержащий фермент, катализирующий гидролитическое отщепление фосфатной группы от молекулы субстрата (Millan, 2006). Основной функцией фермента является участие в минерализации кости, хотя для ряда изоферментов могут быть выделены и другие функции, такие как участие в эмбриональном развитии (Millan, 2006). Так, показано, что прием дополнительных доз цинка приводит к стимуляции остеогенеза, в том числе и за счет повышения активности щелочной фосфатазы (Seo et al., 2010).
- ДНК/РНК полимеразы – полимеризация нуклеотидов в ДНК/РНК, что обуславливает роль цинка в поддержании геномной стабильности (наряду с его ролью в регуляции репарации нуклеиновых кислот) (Sharif et al., 2012).
- Матриксные металлопротеиназы (матриксины) – протеолитические белки, содержащие атом цинка, основной функцией которых является деградация межклеточного матрикса, участвующие в эмбриональном развитии, органогенезе, ремоделировании тканей и т.д.

(Nagase, 2013). В то же время функции отдельных гомологов существенно отличаются (Loffek et al., 2011).

- Белки цинковые пальцы – одни из наиболее распространенных белков эукариотического генома, участвующие в узнавании ДНК, регуляции транскрипции, апоптоза, фолдинга белков и т.д. (Laity et al., 2001).

Помимо этого, цинк вовлечен в целый ряд метаболических путей, участие в которых проблематично описать лишь воздействием на один фермент:

- Метаболизм углеводов – воздействие цинка приводит к снижению уровня глюкозы в крови, улучшает чувствительность к инсулину у пациентов с диабетом и модельных животных (Tinkov et al., 2015). Подобное влияние связано с цинк-индуцированной активацией фосфатидилинозитол-3-киназы, протеинкиназы В, а также увеличением фосфорилирования  $\beta$ -субъединицы инсулинового рецептора (Tang et al., 2001) посредством ингибирования тирозин фосфатаз (Vardatsikos et al., 2013).
- Редокс (окислительно-восстановительный) баланс – цинк, обладая антиоксидантными свойствами, тормозит генерацию активных форм кислорода, предотвращая таким образом развитие окислительного стресса. Антиоксидантный эффект цинка опосредован как его непосредственным связыванием с тиоловыми группами белков, что предотвращает их окисление, так и его ролью в регуляции активности антиоксидантных ферментов, а также индукцией синтеза металлотионеина – белка, богатого сульфгидрильными группами, осуществляющего связывание ионов токсичных металлов (Oteiza et al., 2012).
- Иммуитет и воспаление – цинк участвует в регуляции как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Так, цинк регулирует пролиферацию и функциональную активность различных клеток, включая моноциты, нейтрофилы, натуральные киллеры, Т и В клетки. Хотя цинк необходим для нормального функционирования иммунной системы, он обладает противовоспалительным эффектом (Bonaventura et al., 2015).

## **Токсичность**

Несмотря на то что цинк является эссенциальным металлом, избыточное его поступление может сопровождаться явлениями токсично-

сти (Глущенко, Скальный, 2010), хотя частота развития токсических эффектов цинка существенно ниже, чем в случае дефицита. Возможные причины развития токсического действия цинка:

- профессиональное воздействие (цинк-содержащая пыль);
- неконтролируемое использование цинк-содержащих препаратов;
- нарушение регуляции обмена цинка.

Негативные эффекты избытка цинка в том числе опосредованы нарушением метаболизма меди. Системные проявления избытка цинка также характеризуются нарушением функции лейкоцитов (Plum et al., 2010). Наиболее выраженные проявления токсического действия цинка отмечаются в центральной нервной системе. Механизмы нейротоксичности цинка включают в себя индукцию окислительного стресса, токсичность возбуждающих нейромедиаторов, нарушение митохондриальной функции и, как следствие, энергообеспечения (Morris, Levenson, 2012), а также индукцию апоптоза (Sensi et al., 2011). Патогенетическая роль локального избытка цинка продемонстрирована в случае травматического повреждения мозга, эпилепсии, ишемических состояний (Morris, Levenson, 2012).

### **Дефицит цинка**

Причинами дефицита цинка являются:

- Алиментарный дефицит (бедная цинком диета, диета с низкой биодоступностью цинка).
- Повышенная потребность организма (интенсивный рост, физическая нагрузка, хронический стресс).
- Интенсивные потери (при профузной диарее, массивной кровопотере, паразитарной инвазии).
- Нарушения всасывания.
- Избыточное поступление в организм металлов антагонистов.

Клинические проявления дефицита цинка крайне вариабельны в связи с его ролью в различных метаболических путях: нарушение аппетита, наличие аллергических заболеваний, нарушение роста волос, рассеянность (Оберлис с соавт., 2015), причем выраженность симптомов зависит от тяжести дефицита. Основными проявлениями выраженного дефицита цинка (особенно в детском и подростковом возрасте) (Одинаева с соавт., 2002) являются задержка роста и снижение иммунитета (Prasad, 2014).

Ассоциированными с дефицитом цинка заболеваниями являются (Оберлис с соавт., 2015):

- Энтеропатический акродерматит – нарушение всасывания цинка в кишечнике вследствие дефицита Zip4 (Bin et al., 2016).
- Сахарный диабет – дефицит цинка ассоциирован с развитием инсулинорезистентности (Skalnaya et al., 2016), повышением риска развития сахарного диабета (Rutter et al., 2016).
- Простудные заболевания – результатами мета-анализа продемонстрировано, что прием цинка может сокращать длительность течения простудных заболеваний вследствие его иммуностимулирующей активности (Nemilä et al., 2016).
- Ревматоидный артрит также ассоциирован с выраженным дефицитом цинка на фоне повышения уровня меди (Xin et al., 2015).
- Анемия также может быть связана с развитием дефицита цинка (Kelkitli et al., 2016), что может быть обусловлено, по крайней мере частично, взаимодействием цинка и железа в процессе метаболизма (Bjørklund et al., 2017).
- Алкоголизм и алкогольная эмбриофетопатия характеризуется развитием дефицита цинка, причем дефицит цинка может являться одним из механизмов развития взаимосвязи между алкоголизмом матери и патологией плода (Скальный, 1990; Скальный с соавт., 2008). Более того, был продемонстрирован потенциал применения цинка для коррекции метаболических нарушений при алкогольной интоксикации (Григорьева с соавт., 1989).

## **Состояние обмена цинка у спортсменов**

Ранее нами было отмечено, что повышение потребности организма в цинке, в том числе и вследствие интенсивных физических нагрузок, может сопровождаться развитием дефицита данного металла. В связи с этим состояние обмена цинка у лиц, подверженных интенсивной физической нагрузке, является предметом многочисленных исследований.

### **Диета**

При оценке возможных механизмов влияния физической нагрузки на обмен цинка в организме в первую очередь внимание привлекает количество поступающего с пищей цинка, что в большинстве случаев

предопределяет обеспеченность организма микроэлементами. Так, данные об относительном дефиците цинка у спортсменов согласуются со свидетельствами о недостаточном поступлении цинка с пищей в организм лиц с высокой физической активностью. Установлено, что спортсменки – члены юношеской сборной Греции по волейболу, равно как и игроки национального чемпионата, характеризуются недостаточным употреблением цинка с пищей, составляющим 50 и 58% от рекомендованной суточной дозы соответственно (Papadopoulou et al., 2002). Аналогично, у 44% морских пехотинцев США, также характеризующихся высокими физическими нагрузками, было выявлено недостаточное потребление цинка с пищей (Singh et al., 1989). То же самое отмечалось и у футболистов юношеской команды (87% от рекомендованного), в то время как у старших спортсменов содержание цинка в рационе было адекватным (Hickson et al., 1987). Практически аналогичные показатели соответствия суточным нормам были получены при обследовании иранских борцов (79%) (Daneshvar et al., 2013). У 49% баскетболистов-юниоров содержание цинка в рационе было ниже нормы, в то время как у сверстников с низкой физической активностью распространённость недостаточного потребления цинка составляла 30% (Nikić et al., 2013).

Целым рядом исследователей также была выявлена гендерная вариабельность. Обследование 146 спортсменов, занимающихся силовыми видами спорта, показало, что 29,6% мужчин и 71,1% обследуемых женщин характеризовались недостаточным потреблением цинка с пищей по сравнению с рекомендованным уровнем. Напротив, во время соревновательного периода недостаточное потребление цинка было выявлено для большинства мужчин (более 80% обследуемых), но не женщин (Burkhart, Pelly, 2016). В то же время достоверного влияния возраста на данный показатель выявлено не было (Baranauskas et al., 2015).

При этом ранее проведенные исследования позволили предположить низкую приверженность к рациону с высоким содержанием животных белков в качестве возможной причины недостаточного поступления цинка в организм (Dressendorfer, Sockolov, 1980). Стоит также отметить, что детальное исследование влияния типа жирных кислот в рационе выявило снижение депонирования цинка в организме под влиянием повышенного содержания полиненасыщенных жирных кислот в рационе, что может быть связано усиленным выведением данного микроэлемента с калом (Lukaski et al., 2001). Приведенные наблю-

дения, по крайней мере косвенно, согласуются с ранее отмеченной необходимостью потребления дополнительных доз цинка спортсменам с низким потреблением калорий (Economos et al., 1993). Так или иначе, повышенный риск недостаточного потребления цинка с пищей может являться следствием несбалансированного рациона спортсменов, являющегося достаточно частой проблемой, особенно в период соревнований.

В то же время отдельные исследования показали нормальное или даже повышенное потребление цинка с пищей спортсменами. Так, оценка рациона показала, что женщины-волейболистки, выступающие в 1 дивизионе, характеризуются повышенным поступлением цинка с пищей (по сравнению с рекомендованными суточными нормами) (Cortez et al., 2011).

Таким образом, большинство исследований продемонстрировали риск низкого поступления цинка в организм спортсменов с пищей. Стоит, однако, принимать во внимание результаты комплексного обследования 78 женщин, занимающихся спортом, и 65 женщин с низкой физической активностью, которые показали, что уровень цинка в сыворотке крови не характеризуется зависимостью от уровня потребления цинка или же вида спорта (Nuviola et al., 1999), свидетельствуя о влиянии сторонних факторов.

## **Экскреция**

Важнейшим фактором, определяющим формирование баланса микроэлемента в организме, является интенсивность его экскреции. Поскольку экскреция цинка с мочой под влиянием физической нагрузки будет рассмотрена ниже, в данном разделе имеет смысл остановиться на возможности избыточной потери цинка с потом, особенно учитывая интенсивное потоотделение во время реализации физической работы. Так, в частности, было показано, что при выполнении физической работы выделение цинка с потом у мужчин и женщин было эквивалентно 9% и 8% суточной потребности (DeRuisseau et al., 2002). При этом концентрация цинка в образцах пота боксеров составляла  $44 \pm 6$  мкг/дл, что позволяет авторам предположить достаточно существенную роль потоотделения и потери цинка с потом в развитии дефицита цинка в условиях интенсивной физической нагрузки (Saraumen et al., 2003). Вместе с тем несмотря на разницу в интенсивности потоотделения в жарких ( $+35^\circ\text{C}$ ) и нормальных ( $+25^\circ\text{C}$ ) условиях, общий уровень экскреции цинка с потом был одинаков. При этом максималь-

ный уровень цинка в поте содержался в первой половине нагрузочного периода, практически вдвое превышая таковой во второй половине. Несмотря на относительно низкую концентрацию цинка в поте, авторы делают заключение о возможном увеличении потерь цинка при физической нагрузке (Tipton et al., 1993).

### **Уровень цинка в организме спортсменов**

Оценка обеспеченности организма спортсменов цинком на основании определения его уровня в различных биоиндикаторных субстратах являлась целью многочисленных исследований. Однако их результаты не позволяют говорить о каких-то характерных изменениях обмена цинка на фоне физической нагрузки вследствие имеющихся противоречий. Так, существующие работы, оценивающие и базальный уровень цинка в организме спортсменов и его реакцию на интенсивную физическую нагрузку, продемонстрировали как снижение, так и повышение или отсутствие достоверных изменений данного параметра (табл. 4.4).

#### *Снижение*

Значительная часть работ выявила недостаточную обеспеченность организма спортсменов цинком. Так, при обследовании 160 спортсменов в спокойном состоянии (утром до тренировки) выявлено снижение уровня цинка в сыворотке ниже принятой нормы (11,5 мкмоль/л) у 23,3% лиц мужского и 43% лиц женского пола. При этом уровень цинка у контрольных обследуемых находился в пределах нормы (Nagambie, 1981). Обследование подростков, занимающихся спортом, проведенное в Корее, показало, что несмотря на отсутствие достоверных различий в потреблении цинка с пищей, юные спортсмены характеризуются более низкими значениями уровня цинка в сыворотке по сравнению с их сверстниками, не вовлеченными в спортивную деятельность (Lee et al., 2005). При этом проведение длительного девятимесячного исследования показало, что снижение уровня цинка в сыворотке крови отмечалось на 5 месяце интенсивного тренировочного процесса, причем данное снижение было не связано с изменением рациона, концентрации белка в крови, воспалительным или инфекционным процессом (Couzy et al., 1990). Подобные результаты не согласуются с данными, свидетельствующими о ведущей роли мягкой острофазовой реакции в снижении уровня цинка в сыворотке крови (Aguoma et al., 1999).

При этом марафонский бег на 28,2 мили приводил к достоверному снижению содержания цинка в эритроцитах женщин-бегунов, тогда

как большинство исследуемых химических элементов имело тенденцию к повышению (Deuster et al., 1991). Результаты исследования согласуются с данными, полученными Русиным с соавторами (1980), свидетельствующими о снижении концентрации цинка в эритроцитах при физических нагрузках, на фоне интенсификации экскреции данного микроэлемента с калом и лишь отчасти (по сравнению с количеством, выделяемым с калом) – с мочой (Русин с соавт., 1980). Аналогичное влияние острой нагрузки было выявлено при обследовании боксеров, характеризующихся 9% снижением уровня цинка в плазме после однократной интенсивной тренировки (Karakuksu et al., 2013).

У пловцов, выступающих на национальном уровне, было отмечено снижение уровня цинка в плазме крови ниже референтных значений на всех этапах тренировочного процесса, включая исходный уровень, подготовительный период, а также период закрепления навыков. При этом концентрация этого металла в эритроцитах, моче и слюне также находилась на пограничном уровне (De Carvalho et al., 2012).

Интересные данные были получены при обследовании кадетов, проходящих курс тренировки на специализированных тренажерах, включающих гироскоп, воздушное колесо, а также выполнение упражнения «петля» (20 тренировок в течение 70 дней). Установлено, что сывороточная концентрация цинка характеризовалась достоверным снижением после одной и двух серий тренировок, но не после трёх, у кадетов, тренирующихся как по специальной (усиленной) программе, так и стандартной. Стоит при этом подчеркнуть, что у лиц, тренирующихся по специальной (усиленной) программе, снижение соотношения Zn/Cu отмечалось только после первой серии, тогда как после третьей серии фиксировалось увеличение данного показателя. Напротив, у кадетов, тренирующихся по стандарту, снижение соотношения Zn/Cu, отражающего функциональный антагонизм между указанными металлами и рассматривающийся в качестве одного из факторов метаболического риска (при его снижении) (Mezzetti et al., 1998), характеризовался достоверным снижением после всех 3 серий специальных упражнений (Wochynski, Sobiech, 2014).

При обследовании футболистов установлено, что после матча концентрация цинка в плазме крови характеризуется достоверным 11% снижением по сравнению с предматчевыми показателями. Вместе с тем статистически значимых изменений в уровне Zn в эритроцитах выявлено не было (Silva et al., 2014). Обследование самбистов в тре-

нировочный и соревновательный периоды также позволило установить достоверное снижение плазматической концентрации цинка после привычной нагрузки (3 схватки × 5 минут с 10-минутным интервалом) (Похачевский с соавт., 2011).

Наряду с этим было выявлено влияние пола на взаимосвязь между физической активностью и обменом цинка. Так, плазматическая концентрация цинка у женщин с высокой физической активностью была достоверно ниже таковой у лиц с низкой физической активностью на 15%. В то же время у мужчин отмечалась обратная зависимость (Malara et al., 2012).

Таким образом, данные исследования продемонстрировали снижение уровня цинка в организме как непосредственно после физической нагрузки, так и в целом у спортсменов по сравнению с существующими нормами. С одной стороны, данное снижение может являться следствием перераспределения цинка из лабильного пула крови в ткани для выполнения пластической, каталитической и регуляторной функции в связи с повышенными потребностями в данном элементе. С другой стороны, справедливо предположить, что снижение уровня цинка в организме спортсменов является следствием стимуляции Zip14, повышающего содержание уровня цинка в печени и снижающего его концентрацию в крови. При этом сигналом к повышению экспрессии является увеличение концентрации ИЛ-6 (Luzzi et al., 2005), происходящее вследствие интенсивной мышечной работы. Данное обстоятельство сходно с характером изменения метаболизма железа при интенсивных физических нагрузках, когда ИЛ-6-индуцированная экспрессия гепсидина сопровождается секвестрацией железа в тканях и гипоферремией (см. главу «Железо»).

#### *Отсутствие изменений*

Ряд исследований выявил отсутствие достоверных изменений в содержании цинка в исследуемых биосубстратах под влиянием физической нагрузки. Так, при обследовании пловцов Lukaski и соавторы (1990) не выявили снижения уровня цинка в плазме крови, причем показатели находились в пределах нормальных значений (Lukaski et al., 1990). Аналогичные результаты были получены при обследовании спортсменов различной модальности из Финляндии на фоне повышенного потребления цинка с пищей (Fogelholm et al., 1992a). Обследование высококлассных норвежских лыжников также не установило достоверных отличий в концентрации цинка в сыворотке крови по

сравнению с контролем (Fogelholm et al., 1992b). Обследование 25 дзюдоистов в возрасте от 14 до 19 лет также не выявило достоверных различий в концентрации цинка в сыворотке и эритроцитах по сравнению с соответствующими контрольными значениями (Sepúlveda De Andrade et al., 2010). Обследование дзюдоистов после выполнения нагрузки на тредмиле ( $75\% \text{VO}_{2\text{max}} - 20$  мин) также не выявило достоверных изменений в концентрации цинка в плазме крови, хотя у лиц с низкой физической активностью аналогичное упражнение приводило к 8% увеличению данного показателя (Eroglu, Daglioglu, 2013).

Комплексное обследование тренированных спортсменов после теста на велоэргометре не выявило достоверных изменений концентрации цинка в плазме крови, а также удельного веса мочи, что может, по крайней мере косвенно, свидетельствовать об отсутствии существенной интенсификации экскреции микроэлементов с мочой. Вместе с тем плазматическая концентрация цинка характеризовалась слабой, но в то же время достоверной, положительной взаимосвязью с уровнем лактата ( $r = 0,332$ ), но не интенсивностью окисления липидов, углеводов, а также расхода энергии за счет данных биосубстратов (González-Haro et al., 2011).

Ранее проведенные нами исследования не выявили достоверных различий в содержании цинка в волосах как нетренированных лиц и профессиональных футболистов, так и футболистов различной специализации (вратарь, защитник, полузащитник, нападающий). В то же время спортсмены характеризовались более высокими показателями соотношения Cu/Zn (Скальный, 2005).

При градации студентов по степени физической активности нами не было выявлено достоверных различий в содержании цинка в волосах между группами с низкой, средней и высокой активностью, хотя среди девушек отмечалась некоторая тенденция к увеличению данного параметра ( $p$  тренда = 0,097) (Zaitseva et al., 2015a). При анализе цельной крови в указанных группах студентов сколько-нибудь значимых тенденций в изменении уровня цинка выявлено не было (Zaitseva et al., 2015b).

Отсутствие изменений уровня цинка в ряде работ может быть следствием либо компенсации механизмов регуляции гомеостаза цинка, когда физическая нагрузка не вызывает существенного нарушения (спортсмены-любители), либо адаптации к физическим нагрузкам (профессиональные спортсмены). Единственным исследованием, свидетельствующим об отсутствии изменения уровня цинка в крови, является работа Gleeson с соавторами, которые не выявили достовер-

ных изменений плазматической концентрации цинка у тренированных обследуемых после интенсивной эксцентрической физической нагрузки на изокинетическом динамометре, сопровождающейся признаками повреждения мышцы и активации воспалительной реакции (Gleeson et al., 1998).

### *Повышение*

Значительное количество исследований выявило повышение уровня цинка в индикаторных биосубстратах на фоне физической нагрузки. В частности, концентрация цинка в плазме спортсменов (17–21 год) характеризовалась достоверным повышением после физической нагрузки в виде бега по сравнению с исходными значениями (Cinar et al., 2009). Полученные данные согласуются с результатами сравнительного анализа влияния физической нагрузки на концентрацию цинка в сыворотке крови лиц с различной степенью тренированности. Так, вне зависимости от тренированности пловцов отмечалось достоверное увеличение сывороточной концентрации цинка после завершения заплыва (Döker et al., 2013; Mielgo Ayuso et al., 2015). Аналогично, челночный бег (20 м, 9–13 мин) приводил к достоверному 21% увеличению концентрации цинка в сыворотке крови у девушек, занимающихся фитнесом (Baydil et al., 2013).

При обследовании спортсменов также установлено, что плазматическая концентрация цинка характеризуется постепенным достоверным увеличением по мере повышения нагрузки на велоэргометре, а также остается на данном уровне в течение 3–7 мин после окончания упражнения. При этом концентрация цинка в плазме достоверно коррелирует с уровнем адреналина ( $r = 0,884$ ), норадреналина ( $r = 0,871$ ) и кортизола ( $r = 0,808$ ), а также лактата ( $r = 0,743$ ), но не с концентрацией глюкогена или глюкозы (Soria et al., 2015).

Концентрация цинка в слюне подростков, занимающихся плаванием и хоккеем на траве, практически в 2 и 4 раза превышала соответствующие показатели у подростков контрольной группы (Троегубова, Рылова, 2016).

Интересно, что при обследовании спортсменов различной квалификации установлено, что у бегунов на дальние дистанции отмечалась более высокая концентрация цинка в эритроцитах по сравнению с таковой у пловцов на короткие дистанции. При этом уровень цинка коррелировал с активностью СОД, а также концентрацией металлопротеина в эритроцитах (Koury et al., 2004). Сходные данные были

получены при сравнительном анализе содержания цинка в волосах спортсменов различной специализации. Так, уровень Zn в волосах занимающихся боевыми искусствами превышал соответствующие показатели у лиц, занимающихся силовыми и игровыми видами спорта на 40% ( $p = 0,014$ ) и 31% ( $p = 0,056$ ) соответственно (Milasius et al., 2016).

Результаты упомянутых наблюдений согласуются с данными недавно проведенного мета-анализа. Так, на основании анализа 34 опубликованных работ установлено, что аэробная нагрузка сопровождается достоверным увеличением концентрации цинка в сыворотке по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,001$ ). Причем оно было более выраженным у нетренированных лиц ( $p = 0,001$ ), а также после физической нагрузки в виде бега ( $p = 0,006$ ) или нагрузки максимальной интенсивности ( $p < 0,001$ ) (Chu et al., 2016). В то же время результаты последующего мета-анализа, включающего 12 работ (18 групп сравнений), свидетельствуют о том, что восстановление после физической нагрузки сопровождается достоверным снижением уровня цинка в сыворотке крови по сравнению с исходными показателями. При этом величина расчетного снижения данного показателя составляет  $1,31 \pm 0,22$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными значениями до нагрузки (Chu et al., 2017).

Наблюдаемое у спортсменов и лиц, подверженных воздействию интенсивной физической нагрузки, повышение уровня цинка в крови вероятнее всего является следствием выхода цинка из депо, которым является скелетная мускулатура, в кровь с целью последующего перераспределения или экскреции. Данное предположение по крайней мере частично согласуется с результатами классического исследования Fell с соавторами, которые продемонстрировали увеличение концентрации цинка в моче при катаболических процессах в скелетной мышце (Fell et al., 1973).

### *Различия в субстратах*

Наблюдаемые противоречия в результатах оценки гомеостаза цинка у лиц, подверженных интенсивной физической нагрузке, могут также являться следствием различной индикаторной способности биосубстратов, являющейся следствием особенностей кинетики данного микроэлемента в организме и различий в характере его распределения в тканях. Так, результаты детального исследования Ohno с соавторами продемонстрировали разнонаправленность изменения концентрации маркеров гомеостаза цинка в организме спортсменов после физиче-

ской нагрузки. Так, непосредственно после физической нагрузки на велоэргометре отмечалось снижение как общего, так и связанного с карбоангидразой I цинка в эритроцитах, хотя данные изменения были подвержены обратному развитию через 30 мин после окончания нагрузки. В то же время уровень цинка, связанного с карбоангидразой II не был подвержен существенным колебаниям. Напротив, общий уровень цинка, равно как и фракция, связанная с  $\alpha 2$ -макроглобулином, характеризовалась достоверным увеличением после физической нагрузки. При этом активность щелочной фосфатазы коррелировала с плазматической концентрацией цинка. Полученные данные позволили авторам предположить возможность мобилизации цинка из депо в плазму (Ohno et al., 1985).

Приведенные наблюдения подтверждаются результатами более поздних работ. В частности, несмотря на отсутствие достоверных различий в сывороточной концентрации цинка, уровень данного металла в эритроцитах спортсменов достоверно превышал контрольные значения, тогда как потребление цинка с пищей соответствовало или даже превышало соответствующие нормативы, установленные для Скандинавии (Fogelholm et al., 1991). При обследовании футболистов, представляющих группы с высокой и низкой работоспособностью, нами установлено, что первые характеризуются меньшим уровнем цинка в волосах и моче, в то время как достоверных различий в концентрации Zn в периферической крови выявлено не было (Скальный, 2005).

Таким образом, существующие литературные данные касательно состояния обмена цинка у лиц под влиянием физической нагрузки достаточно противоречивы. Помимо этого, возможной причиной подобной ситуации наряду с использованием различных субстратов в ходе анализа может являться достаточная гетерогенность обследуемых групп, поскольку справедливо предположить возможность различного влияния нагрузки высокой и средней интенсивности на механизмы регуляции гомеостаза цинка. В то же время увеличение содержания цинка в периферической крови лиц на фоне интенсивной физической нагрузки (тренировка, серия упражнений, соревнования) скорее является не показателем обеспеченности организма цинком, а отражает факт его мобилизации из депо. Таким образом, при оценке уровня цинка в организме спортсменов и интерпретации полученных результатов необходимо критически учитывать целый комплекс факторов. И хотя, как и было отмечено ранее, нельзя постулировать какие-либо универсальные влияния физической активности на гомеостаз

цинка в организме, при разработке рационов для спортсменов, особенно высокого уровня, необходимо иметь в виду высокий риск развития дисбаланса цинка, который может превалировать в картине нарушения элементного статуса у спортсменов (Скальный, 2005).

Таблица 4.4

**Характеристика обмена цинка у спортсменов и лиц, подверженных интенсивной физической нагрузке**

Объект	Субстрат	Нагрузка	Изменения	Характеристика	Ссылка
<i>Повышение</i>					
Спортсмены ♂ ♀	Сыворотка	–	↓ ↓	< 11,5 мкмоль/л	Haralambie, 1981
Подростки-спортсмены	Сыворотка	–	↓	От контроля	Lee et al., 2005
Физически активные лица ♂ ♀	Плазма	–	↓ ↔/↑	От контроля	Malara et al., 2012
Спортсмены	Сыворотка	Тренировка (9 мес)	↓ (с 5 мес)	От исходного	Couzy et al., 1990
Бегуны	Эритроциты	Бег (28,2 миль)	↓	От исходного	Deuster et al., 1991
Боксеры	Плазма	Тренировка	↓	От исходного	Karakukcu et al., 2013
Пловцы	Плазма	Тренировка	↓	От исходного	De Carvalho et al., 2012
Кадеты	Сыворотка	Тренировка	↓	От исходного	Wochynski, Sobiech, 2014
Футболисты	Плазма Эритроциты	Матч	↓ ↔	От исходного	Silva et al., 2014
Самбисты	Плазма	Борьба	↓	От исходного	Похачевский с соавт., 2011

Объект	Субстрат	Нагрузка	Изменения	Характеристика	Ссылка
<i>Отсутствие изменений</i>					
Пловцы	Плазма	–	↔	От референт	Lukaski et al., 1990
Лыжники	Сыворотка	–	↔	От контроля	Fogelholm et al., 1992b
Дзюдоисты	Сыворотка Эритроциты	–	↔	От контроля	Sepúlveda De Andrade et al., 2010
Футболисты	Волосы	–	↔	От контроля	Скальный, 2005
Физически активные лица ♂ ♀	Волосы Кровь	–		От контроля	Zaitseva et al., 2015a Zaitseva et al., 2015b
			↔		
Спортсмены	Плазма	Эксцентрисическая	↔	От исходного	Gleeson et al., 1998
Дзюдоисты	Плазма	Тредмил-тест	↔ ↓	От исходного	Eroglu, Daglioglu, 2013
Спортсмены	Плазма	велозрго-метре	↔	От исходного	González-Haro et al., 2011
<i>Повышение</i>					
Подростки-спортсмены	Слюна	–	↑	От контроля	Троегубова, Рылова, 2016
Спортсмены	Плазма	Бег	↑	От исходного	Cinar et al., 2009
Пловцы	Сыворотка	Плавание	↑ ↑	От исходного	Döker et al., 2013 Mielgo Ayuso et al., 2015
Фитнес	Сыворотка	Челночный бег	↑	От исходного	Baydil et al., 2013
Спортсмены	Плазма	Велозрго-метр	↑	От исходного	Soria et al., 2015

## **Связь обмена цинка с физиологическими показателями у спортсменов**

Учитывая многочисленные биологические функции цинка, ряд авторов связывает отдельные физиологические изменения, возникающие в организме спортсменов при физической нагрузке, с нарушением баланса цинка (Cordova, Alvarez-Mon, 1995). Так, имеются указания на связь нарушения обмена цинка у спортсменов с изменениями иммунной реактивности при физической нагрузке (König et al., 1998). В частности, у бегунов, характеризующихся более низкими показателями концентрации цинка в плазме крови, данный показатель характеризовался отрицательной корреляцией с общим количеством лейкоцитов в крови на 6-й неделе тренировки, а также тесной обратной взаимосвязью с приростом количества лейкоцитов в ответ на стимуляцию препаратами лаконоса американского (*Phytolacca americana*) (Peake et al., 2003).

При обследовании дзюдоистов выявлена достоверная отрицательная взаимосвязь между уровнем цинка в сыворотке крови и массой жировой ткани в организме; одновременно отмечалась положительная корреляция с концентрацией лептина (Kourgy et al., 2007). Более того, при сравнении указанных выше показателей у лиц с различным уровнем физической нагрузки выявлено, что высококлассные штангисты характеризовались более низкими значениями концентрации как цинка, так и лептина в сыворотке крови (Arikan et al., 2008). Результаты недавнего исследования также продемонстрировали тесную положительную взаимосвязь между уровнем цинка в плазме крови высококлассных баскетболистов и концентрацией лептина ( $r = 0,746$ ), а также активностью Cu,Zn-СОД ( $r = 0,827$ ), в то время как с процентом жировой ткани была выявлена отрицательная корреляция ( $r = -0,598$ ) (Zhao et al., 2015).

Стоит при этом отметить, что в отдельных исследованиях установлена положительная корреляция между уровнем цинка и лептина в крови только у спортсменов мужского пола (Casimiro-Lopes et al., 2009). В то же время исследования Rosa с соавторами не выявили достоверных изменений уровня цинка в сыворотке крови здоровых мужчин, выполняющих последовательно (с перерывом в 5 дней) 2 серии упражнений, включающих силовую тренировку и нагрузку на велоэргометре в различной последовательности. При этом концентрация цинка характеризовалась достоверной обратной взаимосвязью с сывороточным уровнем лептина только в исходном

состоянии (до начала серий нагрузок), что может свидетельствовать о модифицирующем влиянии физической нагрузки на взаимосвязь метаболизма цинка и состояния жировой ткани, оцениваемого по уровню лептина, отражающему количество жировой ткани в организме (Rosa et al., 2011).

Нелишне подчеркнуть, что среди девушек-гимнасток, характеризующихся 26% снижением уровня цинка в сыворотке крови по сравнению с контролем, концентрация этого металла достоверно коррелировала с изометрической силой приводящей мышцы, что свидетельствует о возможной роли дефицита цинка в снижении физической работоспособности (Brun et al., 1995).

### **Влияние физической нагрузки на обмен цинка в эксперименте**

Экспериментальные исследования также показали существенное влияние физической нагрузки на метаболизм цинка. Так, в частности, у животных было выявлено увеличение экспрессии мРНК транспортеров цинка ZnT-2, ZnT-4, ZnT-5, ZnT-6, ZnT-7, транспортера двухвалентных металлов 1 (DMT-1), Zrt-Irt-подобных белков-7, а также металлотионеинов 1 и 3 в гиппокампе в ответ на физическую нагрузку (Ni et al., 2011). Интересно, что физическая нагрузка оказывала существенное влияние на возраст-ассоциированные изменения в распределении цинка в организме. В частности, плавание предотвращало достоверное снижение содержания цинка в почках старых животных (21 месяц), равно как и увеличение депонирования данного металла в *m. soleus*, причем значения в обоих случаях были приближены к таковым у молодых животных (9 месяцев) (Kuru et al., 2003). Также важно отметить, что физическая нагрузка на фоне дефицита цинка сопровождалась развитием окислительного повреждения ДНК в тканях простаты, в то время как при воздействии отдельных факторов подобных изменений выявлено не было (Song et al., 2010). Значительная часть экспериментальных работ, указывающих на характер изменения баланса цинка под влиянием физической нагрузки будет рассмотрена ниже в аспекте возможности коррекции данных изменений дополнительным введением в рацион цинк-содержащих добавок.

## **Влияние эффекта препаратов цинка на организм в условиях физической нагрузки**

Биологические эффекты цинка, а также многочисленные указания на положительное влияние его применения в качестве биологически активной добавки повысили интерес к данному элементу в качестве одного из возможных средств для повышения результатов у спортсменов (Schwenk, Costley, 2002). Так, частота употребления цинк-содержащих препаратов среди финских спортсменов в 2002 г. составляла 6,5%, хотя и характеризовалась снижением в 2009 г. до 3,2% (Heikkinen et al., 2011). При этом недавно проведенный мета-анализ установил среднюю частоту употребления препаратов цинка на уровне 7% (Knapik et al., 2016). Стоит при этом отметить, что вопрос актуальности использования цинка в спортивном питании более выражен по сравнению с другими микроэлементами (за исключением железа) (Vincent, Neggers, 2013).

### **Экспериментальные исследования**

Значительное количество экспериментальных работ позволило установить возможные механизмы влияния цинка на организм в условиях физической нагрузки. Так, установлено, что Zn-дефицитные крысы, подверженные плаванию, характеризовались достоверно более низкими показателями уровня глутатиона (GSH) в тканях, а также увеличением концентрации малонового диальдегида (МДА), являющегося рутинным показателем редокс среды, тогда как физическая нагрузка также вызывала существенное снижение содержания восстановленного глутатиона в эритроцитах. При этом введение в организм животных цинка на фоне физической нагрузки предотвращало подобные изменения (Ozturk et al., 2003). Аналогичный эффект был отмечен при применении наночастиц оксида цинка. В частности, внутрибрюшинное введение наночастиц цинка в дозе 1 мг/кг/сут в течение 8 недель на фоне 60-минутной физической нагрузки предотвращало индуцированные интенсивной работой гистологические изменения семенников, а также снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО), наряду с возрастанием уровня МДА (Malekshahi et al., 2012).

Также показано, что интенсивная физическая нагрузка на фоне дефицита цинка вызывала достоверно более выраженное снижение уровня цинка в периферической крови лабораторных животных по

сравнению с крысами с низкой физической активностью. Аналогичная тенденция отмечалась и в отношении концентрации лептина в плазме крови и содержания гликогена в печени животных. Вместе с тем сочетанное действие данных факторов приводило к достоверному увеличению концентрации глюкозы и лактата в плазме крови по сравнению с соответствующими значениями в группах с изолированным дефицитом цинка и физической нагрузкой на фоне нормального содержания цинка в организме. При этом дополнительное введение цинка предотвращало развитие изменений, индуцированных интенсивной физической нагрузкой и дефицитом микроэлемента (Baltaci et al., 2003). Внутривентрикулярное введение цинка в дозе 6 мг/кг/сут в течение 4 недель также препятствовало резкому снижению содержания гликогена в печени животных, вызванному интенсивной физической нагрузкой в виде длительного плавания. Также интересно, что индукция диабета посредством введения стрептозотоцина нивелировала протективное действие цинка (Bicer et al., 2011).

Учитывая выраженное взаимное влияние микроэлементов в процессе метаболизма, ряд исследований был посвящен изучению вопроса влияния цинка на элементный статус организма в условиях физической нагрузки. Так, у животных с дефицитом цинка на фоне физической нагрузки отмечалось заметное повышение сывороточной концентрации меди и железа, которое, однако, являлось менее выраженным по сравнению с таковым в группе Zn-дефицитных крыс, не подверженных физической нагрузке. При этом сочетанное воздействие дефицита цинка и физической нагрузки приводило к более выраженной гипофосфатемии (Baltaci et al., 2010). В то же время интраперитонеальное введение сульфата цинка крысам линии Sprague–Dawley, подверженным 30-минутному плаванию, предотвращало увеличение содержания ряда металлов в паренхиме почек. Так, установлено, что содержание молибдена, железа и селена в почках животных, получавших цинк на фоне физической нагрузки, достоверно снижено по сравнению с контролем (плавание) на 56%, 45% и 46% соответственно (Sivrikaya et al., 2012). Нами было установлено, что введение цинка на фоне физической нагрузки предотвращает снижение уровня кобальта в тканях животных, а также повышает содержание в организме железа и селена, что, по крайней мере частично, может опосредовать положительный эффект приема цинка на организм в условиях интенсивной физической нагрузки (Skalny et al., 2017).

В экспериментальных исследованиях также продемонстрировано влияние цинка на структуру костной ткани животных. Так, дополнительное введение в рацион 20% цинка предотвращало снижение содержания минеральных веществ и плотности костной ткани в бедренной кости и пятом поясничном позвонке, индуцированное физической нагрузкой на тредмилле в течение 11 недель (5 дней/нед.) (Seco et al., 1998).

Наконец, имеются данные, свидетельствующие о повышении работоспособности на фоне приема цинка. Так, дополнительное введение в рацион крыс цинка в составе батончиков, предназначенных для спортивного питания, и содержащих 0,06 и 0,08 мг цинка, приводило к дозозависимому повышению работоспособности во время теста с плаванием (Priyadarsini et al., 2016). Проведенные нами ранее исследования также показали положительное влияние внутрижелудочного введения сульфата цинка в дозах 5 и 15 мг/кг/сут на показатели мышечной деятельности лабораторных животных, подверженных интенсивной физической нагрузке. Так, поступление в организм крыс сульфата цинка (15 мг/кг/сут) на фоне физической нагрузки приводит к достоверному снижению концентрации лактата и креатинина по сравнению с положительным контролем (только физическая нагрузка) на 100% и 24% соответственно. В то же время достоверное снижение активности креатинкиназы у животных на фоне бега на тредмиле было выявлено при применении дозы 5 мг/кг/сут цинка сульфата (Скальный с соавт., 2015).

### **Клинические исследования**

Клинические исследования также выявили существенное влияние применения цинк-содержащих добавок на метаболизм спортсменов и лиц, подверженных интенсивной физической нагрузке.

#### *Гематология*

Ежедневное употребление цинка (3 мг/кг/сут) в течение 4 недель спортсменами, занимающимися борьбой, предотвращало снижение количества эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, а также концентрации гемоглобина, вызванное интенсивными тренировками (90–120 мин × 5 дней/нед). Стоит при этом отметить, что итоговые показатели в группе спортсменов, получающих цинк, достоверно не отличались от контрольных значений (Kilic et al., 2004b). Дальнейшие исследования свидетельствовали, что применение цинка на фоне фи-

зической нагрузки приводило к достоверному увеличению количества эритроцитов, а также их размера (MCV) по сравнению с соответствующими контрольными группами (Polat, 2011). При этом недельное применение 20 мг/сут цинка здоровыми волонтерами приводило к менее выраженному повышению вязкости крови, а также улучшению деформируемости эритроцитов после субмаксимальной физической нагрузки (Khaled et al., 1999).

### *Иммунитет*

Применение комбинированной добавки, содержащей 25 мг Zn и 1,5 мг Cu, приводило к достоверному снижению избыточной продукции активных форм кислорода мононуклеарами бегунов, индуцированной физической нагрузкой до истощения (Singh et al., 1994). В то же время применение препаратов цинка в течение 8 недель спортсменами и нетренированными волонтерами приводило к достоверному увеличению концентрации ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , а также ИЛ-2 по сравнению с лицами, не получающими дополнительные дозы цинка вне зависимости от тренированности (Kara et al., 2011b).

### *Антиоксидантная система*

Употребление цинка борцами сопровождалось достоверно более высокими уровнями восстановленного глутатиона, а также активностью ГПО и СОД после физической нагрузки по сравнению с соответствующими показателями у спортсменов и нетренированных лиц, не принимающих Zn-содержащие добавки. Стоит при этом отметить, что на фоне поступления цинка у спортсменов отмечалось достоверное снижение уровня МДА (Kara et al., 2010). Дальнейшие исследования подтвердили полученные данные (Özal et al., 2011).

### *Гормональный фон*

В связи с тесной связью гомеостаза цинка и функционированием эндокринной системы рядом исследователей изучался вопрос о влиянии приема Zn-содержащих препаратов на эндокринный статус спортсменов. Так, 4-недельное применение сульфата цинка в дозе 3 мг/кг/сут предотвращало снижение уровня тиреоидных гормонов (ТТГ, а также Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>, как общей, так и свободной форм) и тестостерона, индуцированное истощающей физической нагрузкой у профессиональных лицензированных спортсменов, занимающихся борьбой не менее 6 лет (Kilic et al., 2005). Стоит отметить, что несмотря на отсутствие досто-

верных различий в постнагрузочном уровне тестостерона у спортсменов, получающих цинк и плацебо, общий уровень тестостерона на фоне приема цинка превышал соответствующие значения в группе, получающей селен (Neek et al., 2011).

Интересно, что в ходе исследования Marques с соавторами (2011) не выявили сколько-нибудь значимого влияния приема цинка на концентрацию тиреоидных гормонов в крови велосипедистов, однако поступление в организм цинка сопровождалось достоверным увеличением уровня инсулина и значений HOMA2-IR. Таким образом, авторы делают заключение о возможной роли избыточного поступления в организм цинка в нарушении обмена углеводов у высококлассных спортсменов (Marques et al., 2011), хотя данное предположение противоречит ранее описанной физиологической роли цинка в регуляции углеводного обмена.

Проведен ряд исследований, посвященных изучению влияния комплекса цинк-магний на гормональный фон спортсменов. Так, установлено, что применение комплекса цинк-магний-аспартат приводило к достоверному увеличению цинка в плазме крови и сопровождалось достоверным повышением концентрации свободного и общего тестостерона, а также инсулиноподобного фактора роста-1 (Brilla, Conte, 2000). В то же время результаты данного исследования противоречат позднее опубликованным свидетельствам об отсутствии достоверного влияния употребления комплекса цинк-магний-аспартат на гормональный фон спортсменов (Wilborn et al., 2004). Также не было выявлено достоверного влияния применения данного комплекса на сыровоточный уровень тестостерона и экскрецию метаболитов стероидных гормонов у мужчин с нормальной обеспеченностью цинком (Koehler et al., 2009). Уровень кортизола, равно как и соотношение тестостерона и кортизола также не характеризовались существенными изменениями в ответ на прием данного цинк-содержащего комплекса (Moezzi et al., 2013). Отсутствие влияния данного комплекса также подтвердилось в исследованиях отечественных авторов (Алешин с соавт., 2012).

### *Элементный статус*

Как и в случае экспериментальных работ, ряд исследований продемонстрировал влияние дополнительного введения цинка на элементный статус организма в условиях физической нагрузки. Ранее нами было продемонстрировано влияние препарата «Ацизол» на повыше-

ние функциональных резервов и нормализацию элементного статуса военнослужащих, подверженных интенсивным физическим и психоэмоциональным нагрузкам (Скальный с соавт., 2011). Так, в группе боксеров, тренирующихся по стандартной схеме в течение 4 недель, отмечалось достоверное увеличение концентрации кальция в плазме (+3%) и снижение уровня цинка (-29%). Одновременно употребление 50 мг цинка на фоне 4-недельной тренировочной программы у боксеров предотвращало уменьшение плазматической концентрации металла, приводило к достоверному увеличению плазматической концентрации кальция (3%), фосфора (+3%), железа (+29%), а также снижению меди и магния на 27% и 7% соответственно. В другом исследовании прием 220 мг сульфата цинка в течение 4 недель на фоне истощающей физической нагрузки (20 м челночный бег) приводил к достоверному снижению уровня селена в моче по мере увеличения концентрации цинка вследствие его приема. Стоит также отметить, что прием цинка оказывал модулирующее действие на обмен меди. Так, до приема  $ZnSO_4$  физическая нагрузка способствовала снижению концентрации меди в моче, в то время как после приема препарата цинка уровень меди в моче имел тенденцию к увеличению в ответ на физическую нагрузку (Eskici et al., 2016).

Интересные данные были получены при использовании влияния ацизола и кобазола, представляющих собой комплексы солей цинка с 1-винилимидазолом. Несмотря на то что применение схемы коррекции не оказывало существенного влияния на обмен цинка, выявлено снижение частоты дефицитов йода, кобальта, магния, фосфора, кальция, натрия, магния (Луговая, Бабаниязов, 2011). Вместе с тем следует подчеркнуть, что наблюдаемые эффекты могут являться результатом как цинка, так и кобальта, также оказывающего существенное влияние на организм в условиях повышенной физической нагрузки (см. главу «Кобальт»).

#### *Влияние на работоспособность и маркеры мышечной деятельности*

Несмотря на ранее описанные положительные эффекты цинка в отношении различных сторон метаболизма на фоне физической нагрузки, данных, непосредственно указывающих на положительное влияние приема цинка на работоспособность, недостаточно. Так, прием 30 мг/сут глюконата цинка на фоне интенсивного режима тренировок сопровождался более выраженным увеличением максимального

потребления кислорода тренирующимися футболистами по сравнению с приемом цинка и интенсивным режимом тренировок отдельно. В частности, увеличение  $VO_{2max}$  в группах Цинк, Интенсивный режим тренировок, а также Интенсивный режим тренировок + Цинк составило 4%, 4% и 9% соответственно, в то время как у футболистов, получающих плацебо, увеличения данного показателя выявлено не было (Saeedy et al., 2016). Стоит при этом отметить: у футболистов данных групп прием цинка не приводил к снижению уровня креатинкиназы, что свидетельствует об отсутствии протективного действия цинка в данной дозе в отношении повреждения мышц, индуцированного интенсивной физической нагрузкой (Saeedy et al., 2017), что свидетельствует об участии других механизмов реализации положительного эффекта цинка. В то же время прием цинка в дозе 25 мг/сут в течение 8 недель девушками, учащими на факультете физической культуры, не сопровождалось достоверным увеличением силы трицепса и четырехглавой мышцы, а также нормализацией липидного спектра крови (Neayat et al., 2010). Нельзя не отметить, что дополнение рациона спортсменов сульфатом цинка в дозе 220 и 440 мг/сут в течение 4 недель приводило к дозозависимому снижению концентрации лактата после однократного челночного бега на 20 м (на фоне продолжения регулярного тренировочного курса 6/7 дней) (Eskici et al., 2016).

Таким образом, очевидно, что поддержание адекватной обеспеченности организма цинком необходимо если не для повышения физической работоспособности, данные о чем недостаточны, то для поддержания оптимального функционирования систем организма (иммунная, эндокринная) в условиях интенсивной физической нагрузки. Соответственно, высокий риск развития дефицита цинка у спортсменов может являться одной из причин снижения работоспособности. Интересно отметить, что дефицит цинка у профессиональных спортсменов также может являться одной из причин высокой частоты развития алкоголизма у спортсменов после завершения карьеры (Скальный с соавт., 2004; Keen et al., 2010).

#### **Литература:**

1. Andreini, C., Banci, L., Bertini, I., Rosato, A. (2006). Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *Journal of proteome research*, 5(1), 196–201.
2. Arıkan, S., Akkus, H., Halifeoglu, I., & Baltacı, A.K. (2008). Comparison of plasma leptin and zinc levels in elite athletes and sedentary people. *Cell biochemistry and function*, 26(6), 655–658.

3. *Aruoma, O.I., Reilly, T., MacLaren, D., & Halliwell, B. (1988).* Iron, copper and zinc concentrations in human sweat and plasma; the effect of exercise. *Clinica chimica acta*, 177(1), 81–87.
4. *Baltaci, A.K., Gokbel, H., Mogulkoc, R., Okudan, N., Ucok, K., & Halifeoglu, I. (2010).* The effects of exercise and zinc deficiency on some elements in rats. *Biological trace element research*, 134(1), 79–83.
5. *Baltaci, A.K., Ozyurek, K., Mogulkoc, R., Kurtoglu, E., Ozkan, Y., & Celik, I. (2003).* Effects of zinc deficiency and supplementation on the glycogen contents of liver and plasma lactate and leptin levels of rats performing acute exercise. *Biological trace element research*, 96(1–3), 227–236.
6. *Baranauskas, M., Stukas, R., Tubelis, L., Žagminas, K., Šurkienė, G., Švedas, E., ... & Abaravičius, J.A. (2015).* Nutritional habits among high-performance endurance athletes. *Medicina*, 51(6), 351–362.
7. *Baydil, B. (2013).* Serum macro-micro element responses to acute maximal physical exercise. *World Applied Sciences Journal*, 23(7), 945–949.
8. *Bicer, M., Gunay, M., Akil, M., Avunduk, M. C., Mogulkoc, R., & Baltaci, A.K. (2011).* Effect of long-term intraperitoneal zinc administration on liver glycogen levels in diabetic rats subjected to acute forced swimming. *Biological trace element research*, 139(3), 317–324.
9. *Bin, B.H., Bhin, J., Kim, N.H., Lee, S.H., Jung, H.S., Seo, J., ... & Lee, T.R. (2016).* An acrodermatitis enteropathica-associated Zn transporter, ZIP4, regulates human epidermal homeostasis. *Journal of Investigative Dermatology*.
10. *Björklund, G., Aaseth, J., Skalny, A.V., Suliburska, J., Skalnaya, M.G., Nikonov, A.A., & Tinkov, A.A. (2017).* Interactions of iron with manganese, zinc, chromium, and selenium as related to prophylaxis and treatment of iron deficiency. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*.
11. *Bonaventura, P., Benedetti, G., Albarède, F., & Miossec, P. (2015).* Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmunity reviews*, 14(4), 277–285.
12. *Brilla, L.R., & Conte, V. (2000).* Effects of a novel zinc-magnesium formulation on hormones and strength. *J Exerc Physiol Online*, 3(4), 26–36.
13. *Brun, J.F., Dieu-Cambrezy, C., Charpiat, A., Fons, C., Fedou, C., Micallef, J.P., ... & Orsetti, A. (1995).* Serum zinc in highly trained adolescent gymnasts. *Biological trace element research*, 47(1), 273–278.
14. *Burkhart, S.J., & Pelly, F.E. (2016).* Dietary Intake of Athletes Seeking Nutrition Advice at a Major International Competition. *Nutrients*, 8(10), 638.
15. *Capra, S. (2006).* Nutrient reference values for Australia and New Zealand: Including recommended dietary intakes.
16. *Casimiro-Lopes, G., de Oliveira-Junior, A.V., Portella, E.S., Lisboa, P.C., Donangelo, C.M., de Moura, E.G., & Koury, J.C. (2009).* Plasma leptin, plasma

zinc, and plasma copper are associated in elite female and male judo athletes. Biological trace element research, 127(2), 109–115.

17. *Chaffee, B.W., & King, J.C. (2012)*. Effect of zinc supplementation on pregnancy and infant outcomes: a systematic review. Paediatric and perinatal epidemiology, 26(s1), 118–137.

18. *Chegwidden, W.R., Carter, N.D., & Edwards, Y.H. (Eds.). (2000)*. The carbonic anhydrases: new horizons (Vol. 90). Birkhäuser.

19. *Chu, A., Petocz, P., & Samman, S. (2016)*. Acute effects of aerobic exercise on serum zinc concentration—A systematic review and meta-analysis. Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism, 4, 6.

20. *Chu, A., Petocz, P., & Samman, S. (2017)*. Plasma/Serum Zinc Status During Aerobic Exercise Recovery: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sports Medicine, 47(1), 127–134.

21. *Cinar, V., Baltaci, A.K., & Mogulkoc, R. (2009)*. Effect of exhausting exercise and calcium supplementation on potassium, magnesium, copper, zinc and calcium levels in athletes. Pak J Med Sci April-June, 25(2), 238–242.

22. *Cordova, A., & Alvarez-Mon, M. (1995)*. Behaviour of zinc in physical exercise: a special reference to immunity and fatigue. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 19(3), 439–445.

23. *Cortez, D., Krebs-Holm, L., Gish, D., & Wildman, R. (2011)*. Anthropometric measures and nutrition intake, habits and perceptions of Division I women's volleyball players. Journal of the International Society of Sports Nutrition, 8(S1), P8.

24. *Cousins, R.J. (2010)*. Gastrointestinal factors influencing zinc absorption and homeostasis. International Journal for Vitamin and Nutrition Research, 80(4), 243.

25. *Cousins, R.J. (2010)*. Gastrointestinal factors influencing zinc absorption and homeostasis. International Journal for Vitamin and Nutrition Research, 80(4), 243.

26. *Couzy, F., Lafargue, P., & Guezennec, C.Y. (1990)*. Zinc metabolism in the athlete: influence of training, nutrition and other factors. International journal of sports medicine, 11(04), 263–266.

27. *Daneshvar, P., Hariri, M., Ghiasvand, R., Askari, G., Darvishi, L., Iraj, B., & Mashhadi, N.S. (2013)*. Dietary behaviors and nutritional assessment of young male isfahani wrestlers. International journal of preventive medicine, 4(Suppl 1), S48.

28. *De Carvalho, F.G., Rosa, F.T., Suen, V.M.M., Freitas, E.C., Padovan, G.J., & Marchini, J.S. (2012)*. Evidence of zinc deficiency in competitive swimmers. Nutrition, 28(11), 1127–1131.

29. *De Ruisseau, K.C., Cheuvront, S.N., Haymes, E.M., & Sharp, R.G. (2002).* Sweat iron and zinc losses during prolonged exercise. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 12(4), 428–437.
30. *Deuster, P.A., Kyle, S.B., Singh, A., Moser, P.B., Bernier, L.L., Yu-Yahiro, J.A., & Schoemaker, E.B. (1991).* Exercise-induced changes in blood minerals, associated proteins and hormones in women athletes. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 31(4), 552–560.
31. *Döker, S., Hazar, M., Uslu, M., Okan, İ., Kafkas, E., & Boşgelmez, İ.İ. (2014).* Influence of training frequency on serum concentrations of some essential trace elements and electrolytes in male swimmers. *Biological trace element research*, 158(1), 15–21.
32. *Dressendorfer, R.H., & Sockolov, R. (1980).* Hypozincemia in runners. *The Physician and Sportsmedicine*, 8(4), 97–100.
33. *Economos, C.D., Bortz, S.S., & Nelson, M.E. (1993).* Nutritional practices of elite athletes. *Sports Medicine*, 16(6), 381–399.
34. *Eide, D.J. (2006).* Zinc transporters and the cellular trafficking of zinc. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1763(7), 711–722.
35. *Eroglu, Y., & Daglioglu, O. (2013).* The effect of submaximal exercise on oxidant and antioxidant mechanisms in judokas and sedentary. *Int J Sport Std*, 3(5), 480–6.
36. *Eskici, G., Gunay, M., Baltaci, A.K., & Mogulkoc, R. (2016).* The effect of different doses of zinc supplementation on serum element and lactate levels in elite volleyball athletes. *Journal of Applied Biomedicine*.
37. *Eskici, G., Gunay, M., Baltaci, A.K., & Mogulkoc, R. (2016).* The effect of zinc supplementation on the urinary excretion of elements in female athletes. *Pak J Pharm Sci*, 29, 125–129.
38. *Fell, G.S., Cuthbertson, D.P., Morrison, C., Fleck, A., Queen, K., Besant, R.G., & Husain, S.L. (1973).* Urinary zinc levels as an indication of muscle catabolism. *The Lancet*, 301(7798), 280–282.
39. *Fogelholm, G.M., Himberg, J.J., Alopaeus, K., Gref, C.G., Laakso, J.T., Lehto, J.J., & Mussalo-Rauhamaa, H. (1992a).* Dietary and biochemical indices of nutritional status in male athletes and controls. *J Am Coll Nutr*, 11(2), 181–91.
40. *Fogelholm, M., Laakso, J., Lehto, J., & Ruokonen, I. (1991).* Dietary intake and indicators of magnesium and zinc status in male athletes. *Nutrition research*, 11(10), 1111–1118.
41. *Fogelholm, M., Rehunen, S., Gref, C.G., Laakso, J.T., Lehto, J., Ruokonen, L., & Himberg, J.J. (1992b).* Dietary intake and thiamin, iron, and zinc status in elite Nordic skiers during different training periods. *International journal of sport nutrition*, 2(4), 351–365.

42. Geiser, J., De Lisle, R.C., & Andrews, G.K. (2013). The zinc transporter Zip5 (Slc39a5) regulates intestinal zinc excretion and protects the pancreas against zinc toxicity. *PloS one*, 8(11), e82149.
43. Gleeson, M., Walsh, N.P., Blannin, A.K., Robson, P.J., Cook, L., Donnelly, A.E., & Day, S.H. (1998). The effect of severe eccentric exercise-induced muscle damage on plasma elastase, glutamine and zinc concentrations. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 77(6), 543–546.
44. Golden, B.E. (1989). Zinc in cell division and tissue growth: physiological aspects. In *Zinc in human biology* (pp. 119–128). Springer London.
45. González-Haro, C., Soria, M., López-Colón, J.L., Llorente, M.T., & Escanero, J.F. (2011). Plasma trace elements levels are not altered by submaximal exercise intensities in well-trained endurance euhydrated athletes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 25, S54–S58.
46. Guthrie, G.J., Aydemir, T.B., Troche, C., Martin, A.B., Chang, S.M., & Cousins, R.J. (2015). Influence of ZIP14 (slc39A14) on intestinal zinc processing and barrier function. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 308(3), G171–G178.
47. Guthrie, G.J., Beker-Adeymir, T., & Cousins, R.J. (2012). ZIP14 regulates tight junction protein expression in response to LPS. *The FASEB Journal*, 26(1 Supplement), 647–16.
48. Hambidge, K.M., Miller, L.V., Westcott, J.E., Sheng, X., & Krebs, N.F. (2010). Zinc bioavailability and homeostasis. *The American journal of clinical nutrition*, 91(5), 1478–1483S.
49. Haralambie, G. (1981). Serum zinc in athletes in training. *International Journal of Sports Medicine*, 2(03), 135–138.
50. Hardyman, J.E.J., Tyson, J., Jackson, K.A., Aldridge, C., Cockell, S.J., Waking, L.A., ... & Ford, D. (2016). Zinc sensing by metal-responsive transcription factor 1 (MTF1) controls metallothionein and ZnT1 expression to buffer the sensitivity of the transcriptome response to zinc. *Metallomics*, 8(3), 337–343.
51. Heikkinen, A., Alaranta, A., Helenius, I., & Vasankari, T. (2011). Dietary supplementation habits and perceptions of supplement use among elite Finnish athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 21(4), 271–279.
52. Hemilä, H., Petrus, E.J., Fitzgerald, J.T., & Prasad, A. (2016). Zinc acetate lozenges for treating the common cold: an individual patient data meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology*, 82(5), 1393–1398.
53. Heyat, F., Ali, P.N., Golkhoo, S., Hanachi, P., & Hadipour, M. (2010). Effect of zinc supplement on strength and serum lipid profile on active women. *British Journal of Sports Medicine*, 44(Suppl 1), i42–i42.

54. *Hickson Jr, J.F., Duke, M.A., Risser, W.L., Johnson, C.W., Palmer, R., & Stockton, J.E. (1987).* Nutritional intake from food sources of high school football athletes. *Journal of the American Dietetic Association*, 87(12), 1656–1659.
55. *Ho, M., Baur, L.A., Cowell, C.T., Samman, S., & Garnett, S.P. (2016).* Zinc status, dietary zinc intake and metabolic risk in Australian children and adolescents; Nepean Longitudinal Study. *European Journal of Nutrition*, 1–8.
56. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc external link disclaimer.* Washington, DC: National Academy Press, 2001.
57. *Jeejeebhoy, K. (2009).* Zinc: an essential trace element for parenteral nutrition. *Gastroenterology*, 137(5), S7–S12.
58. *Kambe, T., Tsuji, T., Hashimoto, A., & Itsumura, N. (2015).* The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism. *Physiological reviews*, 95(3), 749–784.
59. *Kara, E., Gunay, M., Cicioglu, İ., Ozal, M., Kilic, M., Mogulkoc, R., & Baltaci, A.K. (2010).* Effect of zinc supplementation on antioxidant activity in young wrestlers. *Biological trace element research*, 134(1), 55–63.
60. *Kara, E., Ozal, M., Gunay, M., Kilic, M., Baltaci, A. K., & Mogulkoc, R. (2011b).* Effects of exercise and zinc supplementation on cytokine release in young wrestlers. *Biological trace element research*, 143(3), 1435–1440.
61. *Karaca, Z., Tanriverdi, F., Kurtoglu, S., Tokalioglu, S., Unluhizarci, K., & Kelestimur, F. (2007).* Pubertal arrest due to Zn deficiency. The effect of zinc supplementation. *HORMONES-ATHENS-*, 6(1), 71.
62. *Karakukcu, C.I.G. D.E.M., Polat, Y., Torun, Y.A., & Pac, A.K. (2013).* The effects of acute and regular exercise on calcium, phosphorus and trace elements in young amateur boxers. *Clin Lab*, 59(5–6), 557–62.
63. *Keen, C.L., Uriu-Adams, J.Y., Skalny, A., Grabeklis, A., Grabeklis, S., Green, K., ... & Chambers, C.D. (2010).* The plausibility of maternal nutritional status being a contributing factor to the risk for fetal alcohol spectrum disorders: the potential influence of zinc status as an example. *Biofactors*, 36(2), 125–135.
64. *Kelkitli, E., Ozturk, N., Aslan, N.A., Kilic-Baygutaalp, N., Bayraktutan, Z., Kurt, N., ... & Bakan, E. (2016).* Serum zinc levels in patients with iron deficiency anemia and its association with symptoms of iron deficiency anemia. *Annals of hematology*, 95(5), 751–756.
65. *Kelleher, S.L., McCormick, N.H., Velasquez, V., & Lopez, V. (2011).* Zinc in specialized secretory tissues: roles in the pancreas, prostate, and mammary gland. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 2(2), 101–111.

66. Khaled, S., Brun, J.F., Cassanas, G., Bardet, L., & Orsetti, A. (1999). Effects of zinc supplementation on blood rheology during exercise. *Clinical hemorheology and microcirculation*, 20(1), 1–10.
67. Kilic, M., Baltaci, A.K., & Gunay, M. (2004b). Effect of zinc supplementation on hematological parameters in athletes. *Biological trace element research*, 100(1), 31.
68. Kilic, M., Baltaci, A.K., Gunay, M., Gökbek, H., Okudan, N., & Cicioglu, I. (2005). The effect of exhaustion exercise on thyroid hormones and testosterone levels of elite athletes receiving oral zinc. *Neuro endocrinology letters*, 27(1–2), 247–252.
69. King, J.C., Shames, D.M., Woodhouse, L.R. Zinc homeostasis in humans. *J Nutr* 2000;130:1360S 6S.
70. Knapik, J.J., Steelman, R.A., Hoedebecke, S.S., Austin, K.G., Farina, E.K., & Lieberman, H.R. (2016). Prevalence of dietary supplement use by athletes: Systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, 46(1), 103–123.
71. Koehler, K., Parr, M.K., Geyer, H., Mester, J., & Schänzer, W. (2009). Serum testosterone and urinary excretion of steroid hormone metabolites after administration of a high-dose zinc supplement. *European journal of clinical nutrition*, 63(1), 65–70.
72. König, D., Weinstock, C., Keul, J., Northoff, H., & Berg, A. (1997). Zinc, iron, and magnesium status in athletes-influence on the regulation of exercise-induced stress and immune function. *Exercise immunology review*, 4, 2–21.
73. Koury, J.C., de Oliveira Jr, A.V., Portella, E.S., de Oliveira, C.F., Lopes, G.C., & Donangelo, C.M. (2004). Zinc and copper biochemical indices of antioxidant status in elite athletes of different modalities. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 14(3), 358–372.
74. Koury, J.C., De Oliveira, K.D.J.F., Lopes, G.C., De Oliveira, A.V., Portella, E.S., De Moura, E.G., & Donangelo, C.M. (2007). Plasma zinc, copper, leptin, and body composition are associated in elite female judo athletes. *Biological trace element research*, 115(1), 23–30.
75. Krebs, N.F. (2013). Zinc Homeostasis, Whole Body. In *Encyclopedia of Metalloproteins* (pp. 2428–2432). Springer New York.
76. Kuru, O., Sentürk, Ü.K., Gündüz, F., Aktekin, B., & Aktekin, M.R. (2003). Effect of long-term swimming exercise on zinc, magnesium, and copper distribution in aged rats. *Biological trace element research*, 93(1–3), 105–111.
77. Laity, J.H., Lee, B.M., & Wright, P.E. (2001). Zinc finger proteins: new insights into structural and functional diversity. *Current opinion in structural biology*, 11(1), 39–46.

78. Lee, J.S., Kim, M.H., Bae, Y.J., Choe, Y.H., & Sung, C.J. (2005). A study of dietary habits, nutrition intake status and serum copper and zinc concentrations of adolescent athletes. *Korean Journal of Nutrition*, 38(6), 465–474.
79. Liuzzi, J.P., Lichten, L.A., Rivera, S., Blanchard, R.K., Aydemir, T.B., Knutson, M.D., ... & Cousins, R.J. (2005). Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(19), 6843–6848.
80. Löffek, S., Schilling, O., & Franzke, C.W. (2011). Biological role of matrix metalloproteinases: a critical balance. *European Respiratory Journal*, 38(1), 191–208.
81. Lönnerdal, B.O. (2000). Dietary factors influencing zinc absorption. *The Journal of nutrition*, 130(5), 1378S–1383S.
82. Lukaski, H.C., Bolonchuk, W.W., Klevay, L.M., Milne, D.B., & Sandstead, H.H. (2001). Interactions among dietary fat, mineral status, and performance of endurance athletes: a case study. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 11(2), 186–198.
83. Lukaski, H.C., Hoverson, B.S., Gallagher, S.K., & Bolonchuk, W.W. (1990). Physical training and copper, iron, and zinc status of swimmers. *The American journal of clinical nutrition*, 51(6), 1093–1099.
84. MacDonell, S., Miller, J., Harper, M., Reid, M., Haszard, J., Gibson, R., & Houghton, L. (2017). Multiple Micronutrient Deficiencies Exist in Aged-care Residents, with Serum Zinc, not Iron, Being a Major Predictor of Anemia. *The FASEB Journal*, 31(1 Supplement), 460–2.
85. Malara, M., Hübner-Woźniak, E., & Kurczyńska, A. (2012). Concentrations of retinol,  $\alpha$ -tocopherol, copper, zinc and iron in plasma of young subjects differing in their engagement in motor activities. *Biomedical Human Kinetics*, 4, 1–5.
86. Malekshahi, N.H., Teymuri, Z.H., Dorostghoal, M., Kesmati, M., & Najafzadeh, V.H. (2012). Effects of nano zinc oxide supplementation on testicular oxidative stress in adult male rats exposed to endurance exercise.
87. Marques, L.F.J., Donangelo, C.M., Franco, J.G., Pires, L., Luna, A.S., Casimiro-Lopes, G., ... & Koury, J.C. (2011). Plasma zinc, copper, and serum thyroid hormones and insulin levels after zinc supplementation followed by placebo in competitive athletes. *Biological trace element research*, 142(3), 415–423.
88. Martin, A.B., Aydemir, T.B., Guthrie, G.J., Samuelson, D.A., Chang, S.M., & Cousins, R.J. (2013). Gastric and colonic zinc transporter ZIP11 (Slc39a11) in mice responds to dietary zinc and exhibits nuclear localization. *The Journal of nutrition*, 143(12), 1882–1888.

89. *Matović, V., Buha, A., Bulat, Z., & Đukić-Čosić, D. (2011).* Cadmium toxicity revisited: focus on oxidative stress induction and interactions with zinc and magnesium. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 62(1), 65–75.
90. *Mezzetti, A., Pierdomenico, S.D., Costantini, F., Romano, F., De Cesare, D., Cuccurullo, F., ... & Fellin, R. (1998).* Copper/zinc ratio and systemic oxidant load: effect of aging and aging-related degenerative diseases. *Free Radical Biology and Medicine*, 25(6), 676–681.
91. *Mielgo Ayuso, J., Maroto Sánchez, B., Luzardo Socorro, R., Palacios Le Blé, G., Palacios Gil Antuñano, N., & Gonzalez Gross, M.M. (2015).* Evaluation of nutritional status and energy expenditure in athletes. *Nutricion hospitalaria*, 31(Supl. 3), 227–236.
92. *Milasius, K., Peciukoniene, M., Loseva, L., Tzivunchyk, O., Krupskaya, T., Anufrik, S., & Maksimovich, V. (2016).* Influence of Physical Activity on Concentration of Macro-and Microelements in Physically Active Students' Hair. *Journal of Sports Science*, 4, 189–196.
93. *Millán, J.L. (2006).* Alkaline phosphatases. *Purinergic signalling*, 2(2), 335.
94. *Moezzi, N., Peeri, M., & Homaei, H.M. (2013).* Effects of zinc, magnesium and vitamin B6 supplementation on hormones and performance in weightlifters. *Annals of Biological research*, 4(8), 163–168.
95. *Morris, D.R., & Levenson, C.W. (2012).* Ion channels and zinc: mechanisms of neurotoxicity and neurodegeneration. *Journal of toxicology*, 2012.
96. *Nagase, H. (2013).* Zinc Matrix Metalloproteinases and TIMPs. *Encyclopedia of Metalloproteins*, 2454–2465.
97. *Neek, L.S., Gaeini, A.A., & Choobineh, S. (2011).* Effect of zinc and selenium supplementation on serum testosterone and plasma lactate in cyclist after an exhaustive exercise bout. *Biological trace element research*, 144(1–3), 454–462.
98. *Ni, H., Li, C., Feng, X., & Cen, J.N. (2011).* Effects of forced running exercise on cognitive function and its relation to zinc homeostasis-related gene expression in rat hippocampus. *Biological trace element research*, 142(3), 704–712.
99. *Nikić, M., Pedišić, Ž., Šatalić, Z., Jakovljević, S., & Venus, D. (2014).* Adequacy of nutrient intakes in elite junior basketball players. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 24(5), 516–523.
100. *Nuviala, R.J., Lapieza, M.G., & Bernal, E. (1999).* Magnesium, zinc, and copper status in women involved in different sports. *International journal of sport nutrition*, 9(3), 295–309.
101. *Ohno, H.I.D.E.K.I., Yamashita, K.O.H.K.I., Doi, R.I.K.U.O., Yamamura, K.O.H.T.A.R.O.H., Kondo, T.A.K.A.H.I.T.O., & Taniguchi, N.A.O.Y.U.K.I. (1985).* Exercise-induced changes in blood zinc and related proteins in humans. *Journal of Applied Physiology*, 58(5), 1453–1458.

102. Ollig, J., Kloubert, V., Weßels, I., Haase, H., & Rink, L. (2016). Parameters influencing zinc in experimental systems in vivo and in vitro. *Metals*, 6(3), 71.
103. Özal, M., Kara, E., Gökdemir, K., Akıl, M., Kılıç, M., Moğulkoç, R., & Baltacı, A.K. (2011). The effect of zinc supplementation on antioxidant activity in elite wrestlers. *Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilim Dergisi*, 13(1), 82–86.
104. Ozturk, A., Baltaci, A.K., Mogulkoc, R., Oztekin, E., Sivrikaya, A., Kurtoglu, E., & Kul, A. (2003). Effects of zinc deficiency and supplementation on malondialdehyde and glutathione levels in blood and tissues of rats performing swimming exercise. *Biological trace element research*, 94(2), 157–166.
105. Papadopoulou, S.K., Papadopoulou, S.D., & Gallos, G.K. (2002). Macro and micro-nutrient intake of adolescent Greek female volleyball players. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 12(1), 73–80.
106. Peake, J.M., Gerrard, D.F., & Griffin, J.F.T. (2003). Plasma zinc and immune markers in runners in response to a moderate increase in training volume. *International journal of sports medicine*, 24(03), 212–216.
107. Plum, L.M., Rink, L., & Haase, H. (2010). The essential toxin: impact of zinc on human health. *International journal of environmental research and public health*, 7(4), 1342–1365.
108. Polat, Y. (2011). Effects of zinc supplementation on hematological parameters of high performance athletes. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(12), 1436–1440.
109. Prasad, A.S. (2014). Zinc in humans: health disorders and therapeutic effects. *Микроэлементы в медицине*, 15(1), 3–12.
110. Prasad, A.S., Halsted, J.A., & Nadimi, M. (1961). Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *The American journal of medicine*, 31(4), 532–546.
111. Priyadarsini, A., Ramaswamy, L., Prasanth, K.G., & Rao, B.S. (2016). Effect of Zinc Rich Sesame Nutribar on the Physical Activity of Rats. *The Indian Journal of Nutrition and Dietetics*, 53(3), 311–320.
112. Roohani, N., Hurrell, R., Kelishadi, R., & Schulin, R. (2013). Zinc and its importance for human health: An integrative review. *Journal of Research in Medical Sciences*, 18(2), 144–157.
113. Rosa, G., Dantas, E.H., & Mello, D.B. (2011). The response of serum leptin, cortisol and zinc concentrations to concurrent training. *Hormones*, 10(3), 215–221.
114. Rutter, G.A., Chabosseau, P., Bellomo, E.A., Maret, W., Mitchell, R.K., Hodson, D.J., ... & Hu, M. (2016). Intracellular zinc in insulin secretion and action: a determinant of diabetes risk?. *Proceedings of the Nutrition Society*, 75(01), 61–72.

115. *Saeedy, M., Bijeh, N., & Moazzami, M. (2016)*. The effect of six weeks of high-intensity interval training with and without zinc supplementation on aerobic power and anaerobic power in female futsal players. *International journal of applied exercise physiology*, 5(1), 1–10.
116. *Saeedy, M., Bijeh, N., & Shourideh, Z. (2017)*. The Effect of six weeks of high intensity interval training and zinc-supplement on serum-creatinine kinase and uric acid levels in futsal players. *International Journal of Applied Exercise Physiology*, 5(4), 19–27.
117. *Sandstead, H.H., & Freeland-Graves, J.H. (2014)*. Dietary phytate, zinc and hidden zinc deficiency. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 28(4), 414–417.
118. *Sapio, M.R., & Fricker, L.D. (2014)*. Carboxypeptidases in disease: insights from peptidomic studies. *PROTEOMICS-Clinical Applications*, 8(5–6), 327–337.
119. *Saraymen, R., Kilic, E., Yazar, S., & Saraymen, B. (2003)*. Magnesium, copper, zinc, iron and chromium levels in sweat of boxers. *Inonu Universitesi Tip Fakultesi Dergisi*, 10(3), 121–125.
120. *Schwenk, T.L., & Costley, C.D. (2002)*. When food becomes a drug: non-nabolic nutritional supplement use in athletes. *The American journal of sports medicine*, 30(6), 907–916.
121. *Seco, C., Revilla, M., Hernández, E.R., Gervás, J., González-Riola, J., Villa, L.F., & Rico, H. (1998)*. Effects of zinc supplementation on vertebral and femoral bone mass in rats on strenuous treadmill training exercise. *Journal of Bone and Mineral Research*, 13(3), 508–512.
122. *Sensi, S.L., Paoletti, P., Koh, J.Y., Aizenman, E., Bush, A.I., & Hershfinkel, M. (2011)*. The neurophysiology and pathology of brain zinc. *Journal of Neuroscience*, 31(45), 16076–16085.
123. *Seo, H.J., Cho, Y.E., Kim, T., Shin, H.I., & Kwun, I.S. (2010)*. Zinc may increase bone formation through stimulating cell proliferation, alkaline phosphatase activity and collagen synthesis in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Nutrition research and practice*, 4(5), 356–361.
124. *Sepúlveda De Andrade, L., Batista De Sousa Lima, V., Francisca De Sousa, A., Do Nascimento Nogueira, N., Florêncio De Moura Filho, O., & Do Nascimento Marreiro, D. (2010)*. Nutritional status zinc in adolescent judo athletes. *Fitness & Performance Journal (Online Edition)*, 9(2).
125. *Sharif, R., Thomas, P., Zalewski, P., & Fenech, M. (2012)*. The role of zinc in genomic stability. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 733(1), 111–121.

126. *Silva, E.O., & Bracarense, A.P.F. (2016).* Phytic Acid: From Antinutritional to Multiple Protection Factor of Organic Systems. *Journal of food science*, 81(6), R1357–R1362.

127. *Silva, M.M.D., Lima, V.B.D.S., Cavalcante, N.A.A., Coelho, D.B., Silami-Garcia, E., Silva, A.M.D.O., ... & Marreiro, D.D.N. (2014).* Biochemical parameters of zinc and markers of oxidative stress in soccer players. *R. Bras. Ci. e Mov.* 2014; 22(1): 45–50.

128. *Singh, A.N.I.T.A., Failla, M.L., & Deuster, P.A. (1994).* Exercise-induced changes in immune function: effects of zinc supplementation. *Journal of Applied Physiology*, 76(6), 2298–2303.

129. *Singh, A., Day, B.A., DeBolt, J.E., Trostmann, U.H., Bernier, L.L., & Deuster, P.A. (1989).* Magnesium, zinc, and copper status of US Navy SEAL trainees. *The American journal of clinical nutrition*, 49(4), 695–700.

130. *Sivrikaya, A., Bicer, M., Akil, M., Baltaci, A.K., & Mogulkoc, R. (2012).* Effects of zinc supplementation on the element distribution in kidney tissue of diabetic rats subjected to acute swimming. *Biological trace element research*, 147(1–3), 195–199.

131. *Skalnaya, M.G., Skalny, A.V., Yurasov, V.V., Demidov, V.A., Grabeklis, A.R., Radysh, I.V., & Tinkov, A.A. (2016).* Serum Trace Elements and Electrolytes Are Associated with Fasting Plasma Glucose and HbA1c in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Biological Trace Element Research*, 1–8.

132. *Skalny, A.A., Medvedeva, Y.S., Alchinova, I.B., Gatiatulina, E.R., Radysh, I.V., Karganov, M.Y., ... & Tinkov, A.A. (2017).* Zinc supplementation modifies trace element status in exercised rats. *Journal of Applied Biomedicine*. Volume 15, Issue 1, January 2017, Pages 39–47.

133. *Song, Y., Elias, V., Loban, A., Scrimgeour, A.G., & Ho, E. (2010).* Marginal zinc deficiency increases oxidative DNA damage in the prostate after chronic exercise. *Free Radical Biology and Medicine*, 48(1), 82–88.

134. *Soria, M., González-Haro, C., Ansón, M., López-Colón, J.L., & Escanero, J.F. (2015).* Plasma levels of trace elements and exercise induced stress hormones in well-trained athletes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 31, 113–119.

135. *Supuran, C.T. (2013).* Carbonic anhydrases: from biomedical applications of the inhibitors and activators to biotechnological use for CO<sub>2</sub> capture. 28, 2013 – Issue 2.

136. *Tang, X., Shay, N.F.* Zinc has an insulin-like effect on glucose transport mediated by phosphoinositol-3-kinase and Akt in 3T3-L1 fibroblasts and adipocytes. *J Nutr* 2001; 131: 1414–20.

137. *Tinkov, A.A., Popova, E.V., Polyakova, V.S., Kwan, O.V., Skalny, A.V., & Nikonorov, A.A. (2015).* Adipose tissue chromium and vanadium disbalance in high-fat fed Wistar rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 29, 176–181.
138. *Tipton, K., Green, N.R., Haymes, E.M., & Waller, M. (1993).* Zinc loss in sweat of athletes exercising in hot and neutral temperatures. *International journal of sport nutrition*, 3(3), 261–271.
139. *Todd, W.R., Elvehjem, C.A., & Hart, E.B. (1934).* Zinc in the nutrition of the rat. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 107(1), 146–156.
140. *Valentine, R.A., Jackson, K.A., Christie, G.R., Mathers, J.C., Taylor, P.M., & Ford, D. (2007).* ZnT5 variant B is a bidirectional zinc transporter and mediates zinc uptake in human intestinal Caco-2 cells. *Journal of biological chemistry*, 282(19), 14389–14393.
141. *Vardatsikos, G., Pandey, N.R., Srivastava, A.K.* Insulino-mimetic and anti-diabetic effects of zinc. *J Inorg Biochem* 2013; 120: 8–17.
142. *Vincent, J.B., & Negggers, Y. (2013).* Roles of Chromium (III), Vanadium, and Zinc in Sports Nutrition. *Nutrition and enhanced sports performance*, 447.
143. *Wang X., Zhou B., Dietary.* Zinc Absorption: A Play of Zips and ZnTs in the Gut. *IUBMB Life*, 62(3): 176–182, March 2010.
144. *Wilborn, C.D., Kerksick, C.M., Campbell, B.I., Taylor, L.W., Marcello, B.M., Rasmussen, C.J., ... & Kreider, R.B. (2004).* Effects of zinc magnesium aspartate (ZMA) supplementation on training adaptations and markers of anabolism and catabolism. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 1(2), 12.
145. *Wochynski, Z., & Sobiech, K.A. (2014).* Effect of exercise on Special Aviation Gymnastics Instruments on blood serum levels of selected biochemical indices in cadets. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 21(1):106–111.
146. World Health Organization. (2004). *Vitamin and mineral requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO expert consultation*, Bangkok, Thailand, 21–30 September 1998 (No. Ed. 2). World Health Organization.
147. *Xin, L., Yang, X., Cai, G., Fan, D., Xia, Q., Liu, L., ... & Li, X. (2015).* Serum levels of copper and zinc in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Biological trace element research*, 168(1), 1–10.
148. *Zaitseva, I.P., Skalny, A.A., Tinkov, A.A., Berezkina, E.S., Grabeklis, A.R., Nikonorov, A.A., & Skalny, A.V. (2015b).* Blood essential trace elements and vitamins in students with different physical activity. *Pakistan Journal of Nutrition*, 14(10), 721.
149. *Zaitseva, I.P., Skalny, A.A., Tinkov, A.A., Berezkina, E. S., Grabeklis, A.R., & Skalny, A.V. (2015a).* The influence of physical activity on hair toxic and essential

trace element content in male and female students. *Biological trace element research*, 163(1–2), 58–66.

150. *Zamboni, C.B., Kovacs, L., Metairon, S., Azevedo, M.R.A., Furholz, C.F., & Uchida, M.C. (2016)*. Blood elements concentration in cyclists investigated by instrumental neutron activation analysis. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 309(1), 45–51.

151. *Zhao, J., Fan, B., Wu, Z., Xu, M., & Luo, Y. (2015)*. Serum zinc is associated with plasma leptin and Cu–Zn SOD in elite male basketball athletes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 30, 49–53.

152. *Алешин, А.Л., Исаев, А.П., & Ненашева, А.В. (2012)*. Опыт использования спортивных биологически активных добавок (БАД) «ЗМА» (цинк, магний и пиридоксин) в конькобежном спорте. *Человек. Спорт. Медицина*, (21 (280)).

153. *Глуценко, Н.Н., Скальный, А.В.* Токсичность наночастиц цинка и его биологические свойства // *Актуальные проблемы транспортной медицины (Украина, Одесса)*. – 2010. – № 3 (21). – С. 118–121.

154. *Григорьева, А.С., Скальный, А.В., Конахович, Н.Ф., Криси, Е.Е., Мохорт, Н.А., Бударин, Л.И.* Коррекция соединениями цинка метаболических расстройств при алкогольной интоксикации // *Фармакология и токсикология*. – Киев: Здоровье, 1989. – Вып. 24. – С. 118–124.

155. *Луговая, Е.А., & Бабаниязов, Х.Х. (2011)*. Влияние ацизола и кобазола на элементный статус организма жителей Магадана, занимающихся спортом. *Вестник Оренбургского государственного университета*, (15 (134)):82–85.

156. *Оберлис, Д., Скальный, А., Скальная, М., Никоноров, А., & Никонорова, Е. (2015)*. Патофизиология микроэлементов. Сообщение 2. Цинк. Патогенез, 13(4), 9–17.

157. *Одинаева, Н.Д., Яцык, Г.В., Скальный, А.В.* Цинк и здоровье детей раннего возраста. Пособие для врачей, утв. МЗ РФ 16.04.2002. – М., 2002. – 32 с.

158. *Похачевский, А.Л., Петров, А.Б., & Анкудинов, Н.В. (2011)*. Динамика минерального обмена у борцов-самбистов при выполнении соревновательной нагрузки. *Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта*, 82(12):133–137.

159. *Русин, В.Я., Насолодин, В.В., Воробьев, В.А.* Обмен железа, меди, марганца и цинка в организме спортсменов при больших физических напряжениях // *Вопросы питания*. 1980. № 4. С. 15–19.

160. *Скальный, А.В.* Исследование влияния хронической алкогольной интоксикации на обмен цинка, меди и лития в организме. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1990.

161. *Скальный, А.В., Грабеклис, А.Р., Фесюн, А.Д., Ивашкив, И.И., Скальный, А.А.* Влияние препарата цинка «Ацизол» на элементный статус и уровень

функциональных резервов в условиях повышенных психоэмоциональных и физических нагрузок // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2011. – № 6. – С. 47–55.

162. *Скальный, А.А.* Состояние гомеостаза цинка и показатели мышечной деятельности при экспериментальной дозированной физической нагрузке на фоне введения аспарагината цинка / А.А. Скальный, А.А. Тиньков, Ю.С. Медведева, И.Б. Алчинова, Е.Ю. Бонитенко, М.Ю. Карганов, Никоноров А.А. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2015. – № 4. – С. 58–65.

163. *Скальный, А.В. (2004).* Химические элементы в физиологии и экологии человека. – М.: Оникс, 21, 210.

164. *Скальный, А.В. (2005).* Физиологические аспекты применения макро- и микроэлементов в спорте. – Оренбург: ИПК ОГУ. – 210 с.

165. *Скальный, А.В., Курчашова, С.Ю., & Вятчанина, Е.С. (2008).* Изучение влияния дисбаланса цинка и других микроэлементов в патогенезе алкоголизма и алкогольной эмбриофетопатии в России. Наркология, 7(5), 26–33.

## ГЛАВА 5. КОБАЛЬТ

---



Кобальт является эссенциальным микроэлементом, большинство физиологических функций которого обусловлено его биологически активной формой – витамином В<sub>12</sub> (Yamada, 2013). В связи с этим особенности обмена кобальта и витамина В<sub>12</sub> будут рассмотрены нами отдельно.

### Основные аспекты кинетики кобальта

Организм взрослого человека содержит 1,1–1,5 мг кобальта, причем на печень приходится около 10% (0,11 мг) содержания металла (WHO, 2006; Оберлис с соавт., 2008). Установлено, что в ходе хронического воздействия кобальта данный металл депонируется в основном в паренхиме печени и почек (Leggett, 2008). При этом понимание кинетики кобальта после его однократного или же хронического применения необходимо для адекватной оценки результатов анализов мониторинга воздействия (Unice et al., 2012), особенно ввиду наличия данного металла в листе ВАДА (см. ниже).

Всасывание водорастворимых соединений кобальта в желудочно-кишечном тракте характеризуется существенной вариабельностью в зависимости от химической формы, количества, отношения к приему пищи и т.д. (Harrison et al., 2001; Leggett, 2008). В связи с большим количеством влияющих факторов эффективность всасывания кобальта варьирует от 18 до 97% (WHO, 2006). Предполагается, что всасывание

кобальта в ЖКТ происходит сходными с железом механизмами (Barany et al., 2005), что подтверждается повышением абсорбции железа и кобальта в условиях железодефицитных состояний (Leggett, 2008), а также торможением всасывания железа на фоне введения высоких доз кобальта (Оберлис с соавт., 2008). Предполагается, что возможным механизмом транспорта может являться транспортер двухвалентных металлов 1 (DMT1). В частности, продемонстрировано, что средство кобальта к DMT1 достаточно выражено, хотя и ниже такового для железа (убывание в ряду  $Cd^{2+} > Fe^{2+} > Co^{2+}, Mn^{2+} > Ni^{2+}, VO^{2+}, Zn^{2+}$ ) (Illing et al., 2012). Более того, недавние исследования показали, что транспортер железа на базолатеральной мембране (в случае энтероцитов) – ферропортин также стимулирует экспорт кобальта из клетки. Роль данного белка в транспорте кобальта подтверждается его торможением под влиянием гепсидина, тормозящего активность ферропортина (Mitchell et al., 2014).

В сыворотке кобальт в основном транспортируется в комплексе с альбумином, в то время как свободная фракция составляет 5–12% (Simonsen et al., 2012). Поступление металла в эритроциты при этом характеризуется тесной связью с обменом кальция (Simonsen et al., 2011). АТФазы P1B типа также участвуют в транспорте кобальта (Zielazinski et al., 2012).

Основным механизмом выведения кобальта из организма человека является его экскреция с мочой (Оберлис с соавт., 2008). При этом интенсивность выведения кобальта нелинейна, будучи интенсивной в ранний период после воздействия (несколько дней), существенно замедляясь впоследствии (несколько недель) (Simonsen et al., 2012). Данное обстоятельство имеет существенное значение для мониторинга воздействия кобальта, в том числе у спортсменов, поскольку позволяет выявлять факт его поступления даже через сравнительно длительные промежутки времени после приема.

## **Механизм физиологического действия**

Кобальт рассматривается как миметик гипоксии благодаря своему свойству активировать гипоксия-индуцибельный фактор (HIF) в нормоксических условиях (Simonsen et al., 2012). HIF является ключевым регулятором метаболических реакций в ответ на гипоксию, активируя транскрипцию ряда генов, в том числе и эритропоэтина (Wang, Semenza, 1993). Так, кислород-независимая активация HIF выступает в каче-

стве одного из многообещающих средств защиты тканей и органов от повреждения (Bernhardt et al., 2007).

Ранее проведенными исследованиями было продемонстрировано, что дополнительное пероральное введение хлорида кобальта приводит к повышению толерантности мозга к гипоксии (Shrivastava et al., 2008b). В частности, кобальт-индуцированная активация HIF с последующей продукцией эритропоэтина астроцитами оказывает выраженное защитное действие на нейроны в условиях выраженного кислородного и углеводного голодания (Jones et al., 2013). Пероральное введение кобальта животным сопровождалось повышением показателей контрактильной функции миокарда по сравнению с контрольными значениями в условиях ишемии-реоксигенации. Данные эффекты также сопровождалась увеличением экспрессии ГлюТ1 и сосудистого фактора роста (vascular endothelial growth factor) (Endoh et al., 2000). Последнее наблюдение, в частности, согласуется с позднее выявленным фактом HIF-зависимой индукции ангиогенеза в почечной ткани под влиянием кобальта (Tanaka et al., 2005). При этом одним из механизмов протективного эффекта кобальта в условиях гипоксии является снижение продукции активных форм кислорода и азота за счет поддержания высокого уровня гемоксигеназы-1 и металлотионеина, опосредованного активацией HIF-зависимых сигнальных путей (Shrivastava et al., 2008a). Также продемонстрирована способность ионов кобальта ингибировать активацию NF-kB с последующим торможением провоспалительных реакций (Oh et al., 2014).

Наряду с повышением продукции эритропоэтина и повышением толерантности тканей к гипоксии часть биологических эффектов кобальта напрямую реализуется в скелетной мускулатуре. Так, было показано, что предварительное применение кобальта лабораторными животными сопровождается более чем двукратным (без нагрузки) и трехкратным (на фоне тренировки) повышением физической работоспособности по сравнению с контрольными животными. Вместе с тем в скелетной мышце была выявлена активация ферментов цикла трикарбоновых кислот, гликолиза, цитохромоксидазы, а также повышение экспрессии ГлюТ1, что свидетельствует об активации аэробного окисления глюкозы. Помимо этого в мышцах была выявлена активация биогенеза митохондрий, что может быть связано с повышением продукции оксида азота (Saxena et al., 2012). При этом повышение работоспособности под влиянием солей кобальта характеризовалось определенной дозозависимостью. Так, тренированные животные

характеризовались практически 3-кратным увеличением времени до истощения по сравнению с контрольными. Применение кобальта на фоне тренировок в дозе 2,5 и 5 мг/кг не оказывало достоверного влияния на выносливость животных. В то же время введение 10 и 25 мг/кг сопровождалось увеличением времени до истощения практически на 30% и 50% по сравнению с показателями у тренированных животных. При дальнейшем увеличении дозы кобальта отмечалась тенденция к снижению оцениваемого параметра (Saxena et al., 2010).

Интересно, что одним из возможных механизмов физиологического действия кобальта через индукцию HIF-1 является модуляция обмена железа. Так, в частности, продемонстрировано, что кобальт-индуцированная активация HIF-1 может приводить к повышению экспрессии трансферринового рецептора (Tacchini et al., 1999), а также ферритина (Huang et al., 2014). Наконец, учитывая тот факт, что DMT-1 также является HIF-1-индуцибельным геном (Qian et al., 2011), воздействие кобальта может сопровождаться увеличением экспрессии данного белка транспортера, повышая интенсивность всасывания железа.

Таким образом, справедливо предположить, что дополнительное поступление кобальта в организм (в нетоксических дозах) может оказывать гипоксия-подобный эффект, сопровождающийся рядом функциональных изменений, характерных для адаптации к гипоксии.

## **Токсичность**

Несмотря на его эссенциальность, острое воздействие в больших дозах, либо хроническое воздействие кобальта может приводить к реализации токсических эффектов металла. Установлено, что кобальт может индуцировать окислительный стресс посредством как непосредственно прооксидантного действия, заключающегося в генерации активных форм кислорода, так и посредством снижения пула антиоксидантов, таких как восстановленный глутатион и аскорбат (Jomova, Valko, 2011), что в конечном итоге приводит к окислительному повреждению макромолекул, в том числе и ДНК (Alarifi et al., 2013). Также отмечается, что избыточное воздействие кобальта, особенно в комбинации с токсичными металлами, сопровождается нарушением механизма репарации ДНК (Hengstler et al., 2003). Средство кобальта к сульфгидрильным группам белков может сопровождаться ингибированием ряда ферментов, в том числе тканевого дыхания (Simonsen et al., 2012). Одновременно была продемонстрирована способность кобальта индуцировать апоптотические сигналы (Akbar et al., 2011).

Наряду с индукцией окислительного стресса была установлена способность кобальта стимулировать развитие воспалительной реакции, сопровождающейся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и миграцией иммунокомпетентных клеток посредством активации Toll-подобных рецепторов 4 (TLR4) (Lawrence et al., 2016). Несмотря на то что воздействие кобальта на HIF-1, являющийся редокс- и металл-чувствительным фактором транскрипции, рассматривается в качестве основного механизма реализации положительного эффекта кобальта, данный процесс также может опосредовать ряд токсических эффектов металла (Maxwell, Salnikow, 2004). В частности, была показана роль активации HIF-1 в реализации провоспалительного и цитотоксического действия металла (Nyga et al., 2015).

Таким образом, при рассмотрении положительного физиологического эффекта кобальта и реализации его токсичности становится очевидным, что в обоих случаях задействованы сходные механизмы, что в очередной раз подчеркивает необходимость мониторинга обеспеченности организма кобальтом.

### **Кобальт как допинг**

В связи с описанными выше биологическими эффектами кобальта возрастает интерес к использованию препаратов кобальта в качестве допинга (Lippi et al., 2006b). Наряду с выраженным эффектом, препараты кобальта являются дешевыми и доступными, что также повышает риск их использования в качестве допинга (Jelkmann, Lundby, 2011). Более того, при детальном исследовании образцов добавок для стимуляции эритропоэза, широко представленных в сети Интернет, установлено, что большая часть из них содержит неописанные соли кобальта и никеля (Thevis et al., 2016). Учитывая это, кобальт, наряду с другими стабилизаторами (молибдустат) и активаторами HIF (аргон, ксенон), был добавлен в список официально запрещенных к использованию спортсменами веществ ВАДА (WADA Prohibited list 2017). В то же время в последней правке (2017) списка запрещенных веществ отмечается, что витамин В<sub>12</sub>, содержащий в структуре кобальт, не является запрещенным (Major Changes – 2017 WADA Prohibited List).

Несмотря на тот факт, что препараты кобальта были недавно добавлены в список официально запрещенных к использованию спортсменами веществ (WADA Prohibited list 2017), методы для определения факта приема хлорида кобальта, например в моче (Minakata et al., 2008; Krug et al., 2014), разрабатываются уже в течение длительного времени,

поскольку вопрос отнесения кобальта к допингу поднимался уже давно (Lippi et al., 2006).

Таким образом, в связи с узким «безопасным» интервалом при избыточном использовании препаратов кобальта может отмечаться выраженный негативный эффект, включающий повреждение органов преимущественно желудочно-кишечного тракта, сердца, щитовидной железы, сенсорных систем, что должно останавливать спортсменов от использования препаратов кобальта в качестве допинга (Ebert, Jelkmann, 2014). Так, при концентрации кобальта в крови менее 300 мкг/л не отмечается негативных эффектов для здоровья. При этом в интервале 300–700 мкг/л может иметь место нарушение гематологических показателей, полицитемия, нарушение поступления йода в щитовидную железу с последующими нарушениями, в то время как при превышении концентрации в 700 мкг/л могут отмечаться неврологические, репродуктивные и кардиальные нарушения (Finley et al., 2012).

### **Обмен кобальта у спортсменов**

Несмотря на описанный ранее биологический эффект кобальта, его потенциал в повышении работоспособности спортсменов и его включение в список запрещенных к употреблению спортсменами веществ, данных, указывающих на состояние обмена кобальта в условиях физической нагрузки, крайне недостаточно.

Так, при обследовании бегунов установлено, что интенсивная физическая нагрузка в виде марафонского бега не сопровождается достоверным снижением концентрации кобальта в цельной крови спортсменов по сравнению с исходными значениями (Berger et al., 2002). Аналогично, физическая нагрузка различной интенсивности не оказывала существенного влияния на плазматическую концентрацию кобальта. Не было выявлено достоверных изменений и в течение 7 мин после окончания нагрузки (Soria et al., 2016). Вместе с тем оценка уровня металла после физической нагрузки может не отражать его содержание в организме, поскольку зачастую физическая нагрузка индуцирует перераспределение микроэлементов (равно как и некоторых других биологически активных веществ) между тканями организма.

Изучение элементного состава волос профессиональных футболистов показало, что уровень кобальта у спортсменов достоверно превышает контрольные показатели на 57%. В то же время у футболистов с низким уровнем PWC<sub>170</sub> содержание кобальта в волосах было ниже,

чем у спортсменов с высокими показателями, более чем в 2 раза (Скальный, 2005). При обследовании борцов греко-римского стиля выявлено более чем 8-кратное снижение уровня кобальта в волосах по сравнению с контрольными значениями (Радыш, Дулепова, 2006).

Ранее нами было показано, что у девушек отмечалась достоверная положительная зависимость ( $r$  тренда = 0,042) между уровнем физической активности и содержанием кобальта в волосах, тогда как у юношей подобная взаимосвязь лишь приближалась к достоверной ( $r$  тренда = 0,066), хотя у лиц с низкой физической активностью уровень  $Co$  в волосах был ниже такового у юношей с высокой активностью более чем в 2 раза (Zaitseva et al., 2015b). Однако как у юношей, так и девушек с различным уровнем физической активности не было выявлено достоверных групповых различий в концентрации кобальта в образцах цельной крови (Zaitseva et al., 2015a).

Нами был установлен факт дефицита кобальта у детей с низким уровнем функциональных резервов (Детков с соавт., 2013). Схожий результат был получен у девочек в возрасте 7–8 лет, отстающих в физическом развитии от сверстниц, у которых выявлена высокая частота дефицита кобальта (Святова с соавт., 2015).

Экспериментальные исследования показали, что физическая нагрузка в виде бега на тредмиле сопровождается достоверным 28% снижением уровня кобальта в печени и сыворотке крови по сравнению с контрольными значениями соответственно. В то же время содержание металла в других тканях, таких как скелетная и сердечная мускулатура, паренхима печени, шерсть, достоверно не изменялась (Skalny et al., 2017).

Интересные данные были получены при исследовании препарата «Кобазол», представляющего собой тетравинилимидазол кобальтдихлорид, оказывающего существенное протективное действие в условиях гипоксии разных типов (Бабаниязова, 2010). Так, животные, получающие кобазол характеризовались большей работоспособностью в тестах с бегом и плаванием как в нормальных условиях, так и в условиях гипоксии (Лебедева с соавт., 2010).

Таким образом, несмотря на внесение кобальта в список запрещенных препаратов WADA, данные о состоянии обмена кобальта в организме спортсменов недостаточны. В то же время имеющаяся теоретическая база позволяет предположить истощение депо кобальта в организме при интенсивных физических нагрузках, а также связь данного процесса со снижением работоспособности организма.

## **Витамин В<sub>12</sub>**

Несмотря на то что ионы кобальта обладают биологической активностью, механизмы которой описаны ранее, основной биологически активной кобальт-содержащей молекулой является витамин В<sub>12</sub> (цианкобаламин). В этой связи считаем необходимым, по крайней мере поверхностно, остановиться на обсуждении особенностей обмена данного витамина в организме в условиях интенсивной физической нагрузки.

### *Диета*

В связи с тем, что цианкобаламин является водорастворимым витамином, отсутствует возможность накопления его в больших количествах, что обуславливает необходимость постоянного поддержания нормального поступления витамина В<sub>12</sub> (равно как и других водорастворимых витаминов) с пищей. В то же время имеющиеся данные о содержании витамина В<sub>12</sub> в рационах спортсменов крайне противоречивы, варьируя от крайне распространенного недостатка и несоответствия существующим нормам потребления до многократного избытка.

В частности, при обследовании футболистов и легкоатлетов установлено крайне низкое поступление в организм витаминов группы В, и витамина В<sub>12</sub> в частности, что может являться причиной повышения уровня гомоцистеина у обследуемых (Di Mauro et al., 2014). Аналогично, среди гребцов лишь 80% обследуемых характеризовались нормальным поступлением витамина В<sub>12</sub> с пищей в соответствии с суточными нормами (Jonnalagadda, 2002). Вместе с тем было продемонстрировано, что специализация спортсменов, равно как и пол, также оказывает существенное влияние на потребление витамина В<sub>12</sub>. Так, при сравнительном анализе выявлено, что спортсменки, члены олимпийской сборной Греции по волейболу, характеризовались низким потреблением витамина В<sub>12</sub> с пищей, в то время как у баскетболисток национальной команды потребление витамина соответствовало нормам (Papadopoulou et al., 2008). При этом поступление витамина В<sub>12</sub> с пищей у мужчин, профессионально занимающихся водными видами спорта, существенно превышало таковое у женщин-спортсменок (Farajian et al., 2004). Несмотря на достаточно высокое потребление витамина В<sub>12</sub> футболистками (превышение рекомендованных суточных значений на 50%), у значительного числа спортсменок (21,2%) было выявлено недостаточное поступление данного витамина с рационом (Gibson et al., 2011).

Напротив, при обследовании двух групп бегунов и велосипедистов, принимающих и не принимающих биологически активные добавки, выявлено выраженное, более чем 7- и 2-кратное превышение суточных норм употребления витамина В<sub>12</sub> (Beshgetoor, Nichols, 2003). В то же время на фоне многочисленных указаний на алиментарную недостаточность витамина В<sub>12</sub>, скорее всего, данные результаты являются следствием специфики рациона обследуемой когорты.

Результаты обследования польских спортсменов, выявившие недостаточное потребление витамина В<sub>12</sub> спортсменами, свидетельствуют о необходимости дополнительного приема данного витамина лицами в условиях избыточных физических нагрузок (Lebiedzińska et al., 2006). Стоит отметить, что витамин В<sub>12</sub> относится к категории часто принимаемых спортсменами добавок. При этом частота применения витамина В<sub>12</sub> в составе монопрепаратов составляла 18% среди всех случаев приема витаминов юными спортсменами в Германии. Только витамин С (77%) и витамин Е (20%) употреблялись чаще в качестве монодобавок (Braun et al., 2009).

#### *Обмен витамина В<sub>12</sub> при физической нагрузке*

Равно как и в случае кобальта, данные об обеспеченности спортсменов витамином В<sub>12</sub> недостаточны и переменны, таким образом соответствуя данным о его содержании в рационах спортсменов.

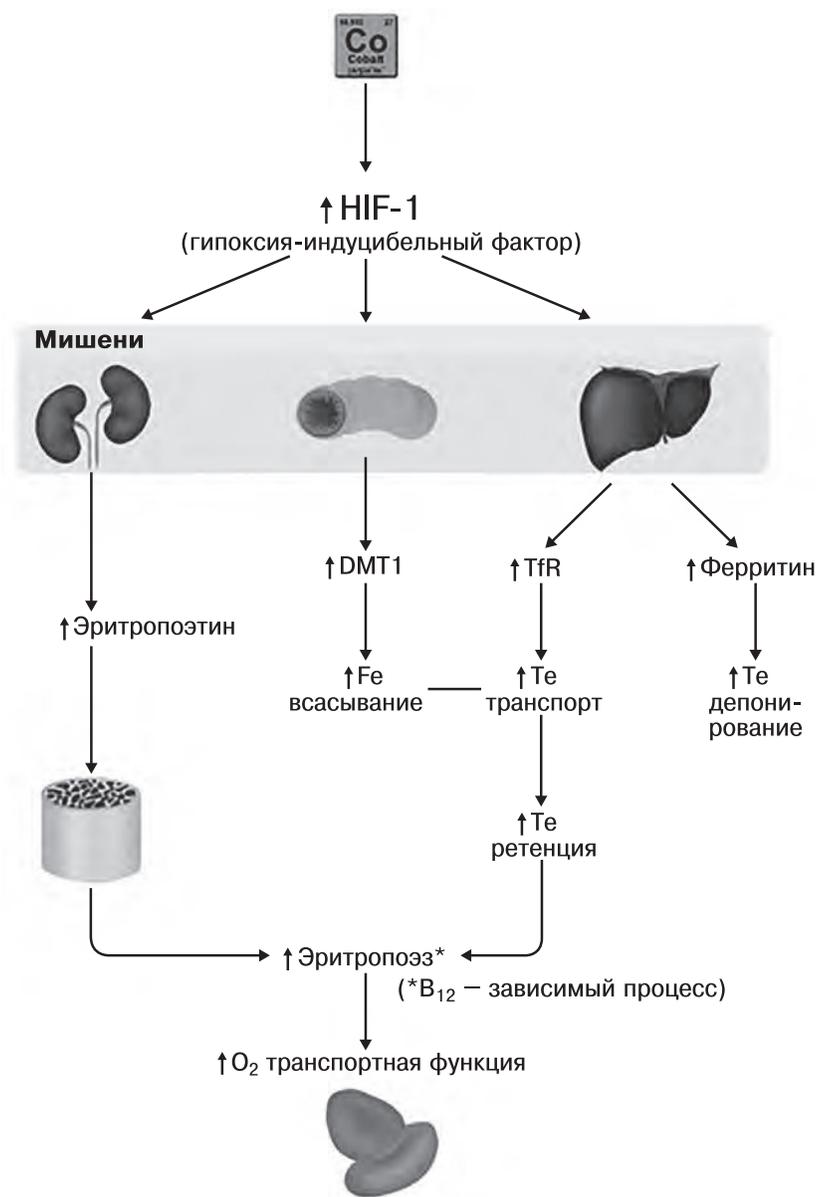
Несмотря на тенденцию к увеличению уровня метилмалоновой кислоты, являющейся индикатором дефицита витамина В<sub>12</sub> (Klee, 2000), а также холотранскобаламина у спортсменов по сравнению с контрольными обследуемыми, отсутствие обратной корреляции между уровнем холотранскобаламина и метилмалоновой кислоты (наблюдаемой в контроле) свидетельствовало о нарушении метаболизма витамина В<sub>12</sub> у спортсменов (Heigmann et al., 2005). Предполагается, что причиной функциональной недостаточности витамина В<sub>12</sub> в организме может являться активация процессов свободнорадикального окисления и формирование окислительного стресса (Solomon, 2015). Учитывая ранее обозначенную роль окислительного стресса в индуцированном интенсивной физической нагрузкой повреждении тканей, (Bessa et al., 2016), данный механизм может, по крайней мере частично, объяснить нарушение метаболизма витамина В<sub>12</sub> у спортсменов. В соответствии с этим имеются отдельные указания на положительный эффект приема витамина В<sub>12</sub> на работоспособность спортсменов (Xiong et al., 2012). В то же время ряд авторов отмечает, что

положительные эффекты витамина В<sub>12</sub> на работоспособность спортсменов могут иметь место лишь в условиях предшествующего дефицита кобаламина (Jelkmann, 2012).

При обследовании детей и подростков с различной физической активностью достоверных групповых различий в концентрации кобаламина выявлено не было. Вместе с тем отмечалась тенденция к снижению данного показателя у обследуемых по мере увеличения физической активности (Huemer et al., 2006).

Острая физическая нагрузка сопровождалась достоверным 20% увеличением уровня В<sub>12</sub> в плазме футболистов (Deminice et al., 2014). Сывороточная концентрация витамина В<sub>12</sub> также характеризовалась достоверным повышением у физически активных молодых людей в ответ на физическую нагрузку на тредмиле как в максимальном, так и субмаксимальном режиме (Maroto-Sanchez et al., 2012). Сходные данные были получены при обследовании польских спортсменов различной специализации (Murawska-Cialowicz, 2012). Обращает на себя внимание, что наблюдаемое в ряде исследований повышение уровня витамина В<sub>12</sub> в ответ на физическую нагрузку может являться следствием мобилизации данного витамина из печеночного депо для включения в необходимые метаболические пути (Kim, 2016).

Как и в случае кобальта, невозможно отчетливо выделить какие-то особенные характеристики обеспеченности спортсменов витамином В<sub>12</sub>. Однако свидетельства о возможном риске развития дефицита кобальта и цианкобаламина, в том числе и функционального, должны привлекать внимание не только и не столько спортсменов, сколько спортивных врачей и диетологов. Таким образом, учитывая физиологическую роль данных микронутриентов (рис. 5.1), а также свидетельства о недостаточности их поступления и нарушении метаболических процессов, уровень кобальта, цианкобаламина, а также метаболитов последнего должен находиться под тщательным контролем.



**Рис. 5.1.** Возможные механизмы влияния кобальта на работоспособность спортсменов посредством влияния на кислород-транспортную функцию

## Литература:

1. *Tacchini, L., Bianchi, L., Bernelli-Zazzera, A., Cairo, G., 1999.* Transferrin receptor induction by hypoxia. HIF-1-mediated transcriptional activation and cell-specific post-transcriptional regulation. *J. Biol. Chem.*, 274, 24142–24146.
2. *Qian, Z. M., Mei Wu, X., Fan, M., Yang, L., Du, F., Yung, W. H., Ke, Y., 2011.* Divalent metal transporter 1 is a hypoxia-inducible gene. *J. Cell. Physiol.* 226(6), 1596–1603.
3. *Huang, B.W., Miyazawa, M., Tsuji, Y., 2014.* Distinct regulatory mechanisms of the human ferritin gene by hypoxia and hypoxia mimetic cobalt chloride at the transcriptional and post-transcriptional levels. *Cell. Signal.* 26(12), 2702–2709.
4. *Akbar, M., Brewer, J.M., & Grant, M.H. (2011).* Effect of chromium and cobalt ions on primary human lymphocytes in vitro. *Journal of immunotoxicology*, 8(2), 140–149.
5. *Alarifi, S., Ali, D., A.O.Y., A.M., Siddiqui, M.A., & Al-Khedhairi, A.A. (2013).* Oxidative stress contributes to cobalt oxide nanoparticles-induced cytotoxicity and DNA damage in human hepatocarcinoma cells. *Int J Nanomedicine*, 8(189), 99.
6. *Barany, E., Bergdahl, I.A., Bratteby, L.E., Lundh, T., Samuelson, G., Skerfving, S., & Oskarsson, A. (2005).* Iron status influences trace element levels in human blood and serum. *Environmental Research*, 98(2), 215–223.
7. *Berger, C.E., Kröner, A., Kluger, R., Baron, R., Steffan, I., & Engel, A. (2002).* Effects of marathon running on the trace minerals chromium, cobalt, nickel, and molybdenum. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 15(4), 201–209.
8. *Bernhardt, W.M., Warnecke, C., Willam, C., Tanaka, T., Wiesener, M.S., & Eckardt, K.U. (2007).* Organ Protection by Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factors. *Methods in enzymology*, 435, 219–245.
9. *Beshgetoor, D., & Nichols, J.F. (2003).* Dietary intake and supplement use in female master cyclists and runners. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 13(2), 166–172.
10. *Bessa, A.L., Oliveira, V.N., Agostini, G.G., Oliveira, R.J., Oliveira, A.C., White, G.E., ... & Espindola, F.S. (2016).* Exercise Intensity and Recovery: Biomarkers of Injury, Inflammation, and Oxidative Stress. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 30(2), 311–319.
11. *Braun, H., Koehler, K., Geyer, H., Kleinert, J., Mester, J., & Schänzer, W. (2009).* Dietary supplement use among elite young German athletes. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 19(1), 97–109.
12. *Deminice, R., Rosa, F.T., Franco, G.S., da Cunha, S.F.C., de Freitas, E.C., & Jordao, A.A. (2014).* Short-term creatine supplementation does not reduce in-

creased homocysteine concentration induced by acute exercise in humans. *European journal of nutrition*, 53(6), 1355–1361.

13. *Di Mauro, D., Currò, M., D'Amico, F., Vecchio, M., Caccamo, D., Ientile, R., ... & Trimarchi, F. (2014)*. Monitoring of cardiovascular risk factors in competitive athletes. *Italian Journal of Anatomy and Embryology*, 119(1), 67.

14. *Ebert, B., & Jelkmann, W. (2014)*. Intolerability of cobalt salt as erythropoietic agent. *Drug testing and analysis*, 6(3), 185–189.

15. *Endoh, H., Kaneko, T., Nakamura, H., Doi, K., & Takahashi, E. (2000)*. Improved cardiac contractile functions in hypoxia-reoxygenation in rats treated with low concentration  $\text{Co}^{2+}$ . *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 279(6), H2713–H2719.

16. *Farajian, P., Kavouras, S.A., Yannakoulia, M., & Sidossis, L.S. (2004)*. Dietary intake and nutritional practices of elite Greek aquatic athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 14(5), 574–585.

17. *Finley, B.L., Monnot, A.D., Gaffney, S.H., & Paustenbach, D.J. (2012)*. Dose-response relationships for blood cobalt concentrations and health effects: a review of the literature and application of a biokinetic model. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 15(8), 493–523.

18. *Gibson, J.C., Stuart-Hill, L., Martin, S., & Gaul, C. (2011)*. Nutrition status of junior elite Canadian female soccer athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 21(6), 507–514.

19. *Harrison, J.D., Metivier, H., Leggett, R.W., Nosske, D., Paquet, F., Phipps, A., et al.* Reliability of the ICRP's dose coefficients for members of the public. II. Uncertainties in the absorption of ingested radionuclides and the effect on dose estimates. *Radiat Prot Dosim* 2001; 95:295–308.

20. *Hengstler, J.G., Bolm-Audorff, U., Faldum, A., Janssen, K., Reifenrath, M., Götte, W., ... & Bienfait, H.G. (2003)*. Occupational exposure to heavy metals: DNA damage induction and DNA repair inhibition prove co-exposures to cadmium, cobalt and lead as more dangerous than hitherto expected. *Carcinogenesis*, 24(1), 63–73.

21. *Herrmann, M., Obeid, R., Scharhag, J., Kindermann, W., & Herrmann, W. (2005)*. Altered vitamin B12 status in recreational endurance athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 15(4), 433–441.

22. *Huemer, M., Vonblon, K., Födinger, M., Krumpholz, R., Hubmann, M., Ulmer, H., & Simma, B. (2006)*. Total homocysteine, folate, and cobalamin, and their relation to genetic polymorphisms, lifestyle and body mass index in healthy children and adolescents. *Pediatric research*, 60(6), 764–769.

23. *Illing, A.C., Shawki, A., Cunningham, C.L., & Mackenzie, B. (2012)*. Substrate profile and metal-ion selectivity of human divalent metal-ion transporter-1. *Journal of Biological Chemistry*, 287(36), 30485–30496.

24. *Jelkmann, W. (2012)*. The disparate roles of cobalt in erythropoiesis, and doping relevance. *Open Journal of Hematology*, 3(1):1–9.
25. *Jelkmann, W., & Lundby, C. (2011)*. Blood doping and its detection. *Blood*, 118(9), 2395–2404.
26. *Jomova, K., & Valko, M. (2011)*. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 283(2), 65–87.
27. *Jones, S.M., Novak, A.E., & Elliott, J.P. (2013)*. The role of HIF in cobalt-induced ischemic tolerance. *Neuroscience*, 252, 420–430.
28. *Jonnalagadda, S. (2002)*. Evaluation of Nutrient Adequacy of Athletes' Diets Using Nutrient Intake Data. In *Nutritional Assessment of Athletes* (pp. 43–60). CRC Press.
29. *Kim, Y.N., Hwang, J.H., & Cho, Y.O. (2016)*. The effects of exercise training and acute exercise duration on plasma folate and vitamin B12. *Nutrition research and practice*, 10(2), 161–166.
30. *Klee, G. G. (2000)*. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B<sub>12</sub> and folate. *Clinical chemistry*, 46(8), 1277–1283.
31. *Krug, O., Kutscher, D., Piper, T., Geyer, H., Schänzer, W., & Thevis, M. (2014)*. Quantifying cobalt in doping control urine samples—a pilot study. *Drug testing and analysis*, 6(11–12), 1186–1190.
32. *Lawrence, H., Deehan, D.J., Holland, J.P., Anjum, S.A., Mawdesley, A.E., Kirby, J.A., & Tyson-Capper, A.J. (2016)*. Cobalt ions recruit inflammatory cells in vitro through human Toll-like receptor 4. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 7, 374–378.
33. *Lebiedzińska, A., Żbikowski, R., Czaja, J., & Szefer, P. (2006)*. Content of Vitamins B 12, C, Folate and the Essential Trace Elements in Daily Food Rations of the Polish National Team of Athletes. *Polish Journal of Environmental Studies*, 15.
34. *Leggett, R.W. (2008)*. The biokinetics of inorganic cobalt in the human body. *Science of the total environment*, 389(2), 259–269.
35. *Lippi, G., Franchini, M., & Guidi, G.C. (2006b)*. Blood doping by cobalt. Should we measure cobalt in athletes?. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 1(1), 18.
36. *Lippi, G., Franchini, M., Guidi, G.C., Lippi, G., Franchini, M., & Guidi, G.C.* Cobalt salts administration to athletes: a new treat? *Doping J News* (17 March 2006).
37. Major Changes – 2017 WADA Prohibited List: <http://www.usada.org/substances/prohibited-list/major-changes-2017-wada-prohibited-list/>

38. *Maroto-Sanchez, B., Valtuena, J., Albers, U., Benito, P.J., & Gonzalez-Gross, M. (2012).* Acute physical exercise increases homocysteine concentrations in young trained male subjects. *Nutricion hospitalaria*, 28(2), 325–332.
39. *Maxwell, P., & Salnikow, K. (2004).* HIF-1, an oxygen and metal responsive transcription factor. *Cancer biology & therapy*, 3(1), 29–35.
40. *Minakata, K., Suzuki, M., & Suzuki, O. (2008).* Application of electrospray ionization tandem mass spectrometry for the rapid and sensitive determination of cobalt in urine. *Analytica chimica acta*, 614(2), 161–164.
41. *Mitchell, C.J., Shawki, A., Ganz, T., Nemeth, E., & Mackenzie, B. (2014).* Functional properties of human ferroportin, a cellular iron exporter reactive also with cobalt and zinc. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 306(5), C450–C459.
42. *Murawska-Cialowicz, E. (2014).* The impact of wingate and progressive tests on homocysteine, vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> and folic acid levels in athletes' blood. *Central European Journal of Sport Sciences and Medicine*, 2(4).
43. *Nyga, A., Hart, A., & Tetley, T.D. (2015).* Importance of the HIF pathway in cobalt nanoparticle-induced cytotoxicity and inflammation in human macrophages. *Nanotoxicology*, 9(7), 905–917.
44. *Oh, S.W., Lee, Y.M., Kim, S., Chin, H.J., Chae, D.W., & Na, K.Y. (2014).* Cobalt chloride attenuates oxidative stress and inflammation through NF- $\kappa$ B inhibition in human renal proximal tubular epithelial cells. *Journal of Korean medical science*, 29(Suppl 2), S139–S145.
45. *Papadopoulou, S.D., Papadopoulou, S.K., Vamvakoudis, E., & Tsitskaris, G. (2008).* Comparison of nutritional intake between volleyball and basketball women athletes of the olympic national teams. *Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche*, 167(4), 147–52.
46. *Saxena, S., Shukla, D., & Bansal, A. (2012).* Augmentation of aerobic respiration and mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by hypoxia preconditioning with cobalt chloride. *Toxicology and applied pharmacology*, 264(3), 32–334.
47. *Saxena, S., Shukla, D., Khan, Y.A., Singh, M., Bansal, A., Sairam, M., & Jain, S.K. (2010).* Hypoxia preconditioning by cobalt chloride enhances endurance performance and protects skeletal muscles from exercise-induced oxidative damage in rats. *Acta physiologica*, 200(3), 249–263.
48. *Shrivastava, K., Ram, M.S., Bansal, A., Singh, S.S., & Ilavazhagan, G. (2008b).* Cobalt supplementation promotes hypoxic tolerance and facilitates acclimatization to hypobaric hypoxia in rat brain. *High altitude medicine & biology*, 9(1), 63–75.

49. *Shrivastava, K., Shukla, D., Bansal, A., Sairam, M., Banerjee, P. K., & Ilavazhagan, G. (2008a)*. Neuroprotective effect of cobalt chloride on hypobaric hypoxia-induced oxidative stress. *Neurochemistry international*, 52(3), 368–375.
50. *Simonsen, L.O., Harbak, H., & Bennekou, P. (2011)*. Passive transport pathways for  $\text{Ca}^{2+}$  and  $\text{Co}^{2+}$  in human red blood cells.  $^{57}\text{Co}^{2+}$  as a tracer for  $\text{Ca}^{2+}$  influx. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 47(4), 214–225.
51. *Simonsen, L.O., Harbak, H., & Bennekou, P. (2012)*. Cobalt metabolism and toxicology—a brief update. *Science of the Total Environment*, 432, 210–215.
52. *Simonsen, L.O., Harbak, H., & Bennekou, P. (2012)*. Cobalt metabolism and toxicology—a brief update. *Science of the Total Environment*, 432, 210–215.
53. *Skalny, A.A., Medvedeva, Y.S., Alchinova, I.B., Gatiatulina, E.R., Radyshev, I.V., Karganov, M.Y., ... & Tinkov, A.A. (2017)*. Zinc supplementation modifies trace element status in exercised rats. *Journal of Applied Biomedicine*. Volume 15, Issue 1, January 2017, Pages 39–47.
54. *Solomon, L.R. (2015)*. Functional cobalamin (vitamin  $\text{B}_{12}$ ) deficiency: role of advanced age and disorders associated with increased oxidative stress. *European journal of clinical nutrition*, 69(6), 687–692.
55. *Soria, M., Anson, M., & Escanero, J.F. (2016)*. Correlation Analysis of Exercise-Induced Changes in Plasma Trace Element and Hormone Levels During Incremental Exercise in Well-Trained Athletes. *Biological trace element research*, 170(1), 55–64.
56. *Tanaka, T., Kojima, I., Ohse, T., Ingelfinger, J.R., Adler, S., Fujita, T., & Nangaku, M. (2005)*. Cobalt promotes angiogenesis via hypoxia-inducible factor and protects tubulointerstitium in the remnant kidney model. *Laboratory investigation*, 85(10), 1292–1307.
57. *Thevis, M., Krug, O., Piper, T., Geyer, H., & Schänzer, W. (2016)*. Solutions advertised as erythropoiesis-stimulating products were found to contain undecorated cobalt and nickel species. *International journal of sports medicine*, 37(01), 82–84.
58. *Unice, K.M., Monnot, A.D., Gaffney, S.H., Tvermoes, B.E., Thuett, K.A., Paustenbach, D.J., & Finley, B.L. (2012)*. Inorganic cobalt supplementation: Prediction of cobalt levels in whole blood and urine using a biokinetic model. *Food and chemical toxicology*, 50(7), 2456–2461.
59. *Wang, G.L., & Semenza, G.L. (1993)*. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(9), 4304–4308.
60. World Health Organization (WHO). Cobalt and inorganic cobalt compounds. Concise International Chemical Assessment Document 69. World Health Organization. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2006

61. Xiong, Z.Y., Du, Y.J., & Wang, H. (2012). Biochemical mechanism of the effects of vitamin B<sub>12</sub> and folic acid on exercise capacity and their supplementary. *Journal of Baoji University of Arts and Sciences (Natural Science Edition)*, 2, 011.

62. Yamada, K. (2013). Cobalt: its role in health and disease. In *Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases* (pp. 295–320). Springer Netherlands.

63. Zaitseva, I.P., Skalny, A.A., Tinkov, A.A., Berezkina, E.S., Grabeklis, A.R., Nikonorov, A.A., & Skalny, A.V. (2015b). Blood essential trace elements and vitamins in students with different physical activity. *Pakistan Journal of Nutrition*, 14(10), 721.

64. Zaitseva, I.P., Skalny, A.A., Tinkov, A.A., Berezkina, E.S., Grabeklis, A.R., & Skalny, A.V. (2015a). The influence of physical activity on hair toxic and essential trace element content in male and female students. *Biological trace element research*, 163(1–2), 58–66.

65. Zielazinski, E.L., Cutsail III, G.E., Hoffman, B.M., Stemmler, T.L., & Rosenzweig, A.C. (2012). Characterization of a cobalt-specific P1B-ATPase. *Biochemistry*, 51(40), 7891–7900.

66. Бабаниязова, З.Х., (2010). Оценка биологической активности нового металлокомплекса кобальта (Estimation of the biological activity of new cobalt metallocomplex). *Микроэлементы в медицине*, 11(1), 35–40.

67. Детков, В.Ю., Скальный, А.В., Карганов, М.Ю., Черепов, А.Б., Медведева Ю.С., Глазов, М.Ю., Исанкина, Л.Н. Дефицит кобальта у детей с низким уровнем функциональных резервов // *Технологии живых систем*. – 2013. – Т. 10. – № 7 – С. 22–28.

68. Лебедева, С.А., Бабаниязова, З.Х., Бабаниязов, Х.Х., & Португалов, С.Н. (2010). Изучение комбинированного действия металлокомплексных соединений производных винилимидазола на физическую работоспособность. *Вестник Брянского государственного университета*, (4):1–3.

69. Радыш, И.И., & Дулепова, И.И. (2006). Особенности элементного состава волос у борцов греко-римского стиля. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*, (1):28–33.

70. Святова, Н.В., Мифтахов, С.Ф., Мифтахов, Т.Ф., & Сидорова, М.Н. Морфофункциональные показатели детей на фоне содержания кобальта в организме. *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 2 (часть 2):297.

71. Скальный, А.В. Физиологические аспекты применения макро- и микроэлементов в спорте. ИПК ГОУ ОГУ – Оренбург, 2005. – 210 с.

## ГЛАВА 6. ХРОМ

---



Хром является металлом, оказывающим существенное влияние на функционирование организма, что относится к обеим формам, Cr(III) и Cr(VI), являющимся наиболее стабильными (в порядке убывания) в организме человека (Pechova, Pavlata, 2007). В то же время биологическое влияние данных форм кардинально различается. Так, показано, что токсичность шестивалентного хрома существенно превышает таковую в случае трехвалентного (Bagchi et al., 2002), что имеет прямое влияние на состояние организма.

### **Хром (III)**

Так, продемонстрировано положительное влияние трехвалентного хрома на углеводный и липидный метаболизм, в связи с чем было высказано предположение об эссенциальности данного элемента (Vincent, 2010). Вместе с тем отсутствие достоверных указаний на клинические признаки дефицита хрома породило значительное количество споров по поводу эссенциальности хрома, длящихся в течение нескольких десятилетий (Stearns, 2000). В итоге, на основании целого ряда исследований и систематических обзоров было установлено, что хром не является эссенциальным металлом (Di Vona et al., 2011), но может быть классифицирован как элемент с выраженной фармакологической активностью (Vincent, 2014).

В частности, многочисленными экспериментальными исследованиями продемонстрировано, что прием препаратов хрома способен приводить к снижению уровня глюкозы и предотвращению развития

инсулинорезистентности, нормализации уровня холестерина и липидного спектра в сыворотке крови (Vincent, 2014). Однако данные о влиянии приема препаратов хрома на метаболизм человека крайне противоречивы (Lewicki et al., 2014). Так, отмечается положительный протективный эффект приема хрома в отношении гликемического профиля у пациентов с сахарным диабетом, но не у здоровых обследуемых (Balk et al., 2007). При этом предполагается, что недостаточная эффективность хрома в клинических исследованиях на фоне успешных экспериментальных работ может быть обусловлена режимом приема (длительность, доза) (Vincent, 2014).

Механизмы реализации эффекта хрома на углеводный обмен опосредованы влиянием металла на целый ряд звеньев метаболизма. Так, хром повышает тирозинкиназную активность инсулинового рецептора (Wang et al., 2005; Hua et al., 2012), повышает текучесть мембран (Evans, Bowman, 1992) и транслокацию ГлюТ4, являющегося основным транспортером глюкозы в инсулин-зависимых тканях (Cefalu et al., 2002), повышает уровень экспрессии ГлюТ4, инсулинового рецептора, гликогенсинтазы, а также разобщающего белка-3 (Qiao et al., 2009). При этом пациенты, страдающие сахарным диабетом 2 типа (Morris et al., 1999; Kazi et al., 2008), а также ассоциированными метаболическими нарушениями, характеризуются дефицитом хрома, в том числе вследствие его усиленной экскреции. Более того, предполагается, что мишенью биологического действия хрома является жировая ткань, играющая ключевую роль в энергетическом обмене и характеризующаяся дисфункцией при ожирении и сахарном диабете (Tinkov et al., 2015a, b).

Текущая модель влияния хрома на активность инсулинового рецептора в качестве вторичного мессенджера включает в себя образование биологически активной формы хрома – хромодулина (или хром-связывающей молекулы с низким молекулярным весом; low-molecular-weight chromium-binding substance, LMWCr) (Arakawa et al., 2016). Связывание 4 атомов Cr(III) с молекулой апохромодулина в ответ на образование субстрат-рецепторного комплекса инсулина приводит к образованию хромодулина, который, в свою очередь, связывается с инсулиновым рецептором и повышает его киназную активность. Сигналом к распаду комплекса хромодулин-инсулиновый рецептор служит снижение концентрации инсулина (Vincent, 2015). Стоит при этом отметить, что эффекты хрома на обмен липидов в организме также могут быть не связаны с инсулиносенсибилизирующим эффектом (Vincent, 2015).

Несмотря на отмеченные положительные метаболические эффекты, трехвалентный хром может проявлять токсические свойства, однако при применении препаратов хрома в нормальных или умеренно повышенных дозах потенциальный положительный эффект может превосходить потенциальные токсические явления (Eastmond et al., 2008). В то же время в условиях неконтролируемого приема препаратов хрома с формированием избытка трехвалентного хрома в организме возможна реализация токсических свойств.

## **Хром (VI)**

В отличие от трехвалентного хрома, шестивалентный хром является высокотоксичным агентом. В частности, воздействие шестивалентного хрома способно приводить к развитию рака различной локализации (желудок, почки, мозг, простата и мочевого пузыря), злокачественных лимфом, аллергических явлений (экзема, контактный дерматит) при местном воздействии (Urbano et al., 2012), а также повреждению почек и печени (Saha et al., 2011). Токсическое действие шестивалентного хрома опосредовано целым рядом механизмов. Окислительный стресс развивается вследствие внутриклеточного восстановления шестивалентного хрома до Cr(III) через Cr(V) и Cr(IV) посредством внутриклеточных восстановителей, таких как глутатион и аскорбат, сопровождается генерацией АФК, в том числе высоко реакционноспособного гидроксильного радикала (Jomova, Valko, 2011). В свою очередь, развитие окислительного стресса сопровождается активацией фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, а также Akt и MAPK с последующим развитием воспалительной реакции, проявляющейся гиперпродукцией ИЛ-1 и ФНО $\alpha$  (Wang et al., 2010). Генотоксичность и канцерогенность Cr(VI) обусловлена целым рядом повреждений ДНК, возникающих в процессе восстановления шестивалентного хрома в трехвалентный. Так, под влиянием Cr(VI) формируются аддукты ДНК, разрывы цепей, сшивки ДНК с белком, окисленные азотистые основания, внутри- и межцепочечные сшивки, что в конечном итоге ведет к нарушению репликации и транскрипции ДНК, клеточного цикла, механизмов репарации ДНК (Nickens et al., 2010). Стоит отметить, что наряду с данными универсальными механизмами показано, что шестивалентный хром нарушает пластические свойства мембран эритроцитов, что может приводить к нарушению транспорта кислорода эритроцитами (Lupescu et al., 2012). В целом недавно проведенный обзор литературы, посвященный цитогеномике воздействия шестивалентного хрома, про-

демонстрировал, что Cr(VI) оказывает выраженное влияние на развитие окислительного стресса, повреждение ДНК, апоптоз, клеточную дифференцировку, регуляцию клеточного цикла, анаболизм, биоэнергетику, онкогены, цитоскелет, иммунитет (Nigam et al., 2014).

### **Всасывание, транспорт, выведение**

Несмотря на то что эссенциальность хрома не была установлена, определены нормы суточного потребления хрома(III) всеми половозрастными группами, а также в зависимости от физиологического состояния организма (беременность) (Tulasi, Rao, 2014). Основным местом всасывания хрома является тонкая кишка (Pechova, Pavlata, 2007). Всасывание неорганических соединений хрома составляет лишь 2%, в то время как органические соединения характеризуются в разы более высокой биодоступностью (Оберлис с соавт., 2008). При этом биодоступность органических соединений хрома зависит от природы лиганда (Anderson et al., 1996), причем одним из самых эффективных соединений является гистидинат хрома, более чем на 75% превышающий эффективность наиболее распространенного пиколината хрома (Anderson et al., 2004). Низкая биодоступность неорганических соединений хрома обусловлена образованием слаборастворимых гидратов (Оберлис с соавт., 2008).

Транспорт хрома в организме обеспечивается железо-переносящим белком трансферрином (Deng et al., 2015) и в меньшей степени альбуминами (Bjørklund et al., 2017). Трансферрин обладает двумя участками для связывания железа, причем хром связывается с одним из таких участков (Laschinsky et al., 2012), что может являться биологическим механизмом антагонизма между данными металлами и одним из путей реализации неблагоприятных эффектов хрома при его избытке (Bjørklund et al., 2017).

Экскреция хрома осуществляется в основном почками. При этом концентрация хрома в моче может увеличиваться в 10–300 раз в ответ на стрессовые ситуации, а также употребление богатой углеводами диеты (Pechova, Pavlata, 2007).

### **Хром в спортивной практике**

Соединения хрома (особенно пиколинат хрома) относятся к достаточно часто употребляемым спортсменами биологически активным добавкам, принимаемым с целью повышения выносливости и работоспособности (Vincent, Neggers, 2013). В то же время данные о частоте

приема соединений хрома достаточно сильно варьируют в зависимости от изучаемого контингента. Так, обследование британских солдат показало, что препараты хрома находятся по частоте употребления на третьем месте (31,4%) после препаратов протеинов/аминокислот (85,7%) и креатина (34,4%) (Boos et al., 2011). Однако при обследовании высококвалифицированных спортсменов из Голландии установлено, что частота приема препаратов хрома составляет 2,8%, причем данный показатель снижался практически в 2 раза после консультации у специалиста-диетолога (Wardenaar et al., 2016). Более того, у спортсменов университетской команды частота приема данного элемента была ниже 2% (Froiland et al., 2004).

Несмотря на то что широкое использование препаратов хрома не обусловлено частым выявлением дефицита хрома у спортсменов, а, скорее, общими знаниями о возможных биологических эффектах данного металла, ряд работ продемонстрировал существенное влияние физической нагрузки на обеспеченность организма хромом. Так, установлено, что марафонский бег сопровождался достоверным снижением уровня хрома в периферической крови спортсменов (Berger et al., 2002). Аналогичные результаты были получены при обследовании студентов с низкой физической активностью, подверженных физической нагрузке. Так, концентрация хрома в сыворотке характеризовалась достоверным снижением после выполнения упражнений, оставаясь пониженной до 2 суток после окончания нагрузки (Kara, 2011).

Интересно, что концентрация хрома в сыворотке изменялась в ответ на физическую нагрузку в зависимости от квалификации спортсменов. Так, показано, что у высококлассных спортсменов-пловцов отмечалась тенденция к снижению уровня хрома в сыворотке крови после плавания 2–2,5 км свободным стилем (по 100 м с перерывами 25 с), в то время как у любителей, напротив, имелась тенденция к повышению. При этом групповые различия по окончании теста и через 1 час после окончания являлись статистически достоверными (Döker et al., 2014). В то же время максимальная аэробная физическая нагрузка у тренированных спортсменов-борцов вызывала достоверное увеличение уровня хрома в сыворотке крови относительно исходных значений (Otag et al., 2014). Наблюдения о повышении уровня хрома после интенсивной физической нагрузки согласуются с данными, полученными Campbell и Anderson, свидетельствующими о мобилизации хрома из депо после нагрузки (Campbell, Anderson, 1987).

Интересно, что экспериментальные данные о влиянии физической нагрузки на содержание хрома в тканях организма крайне немногочисленны. Так, в одном из исследований было показано, что 12-недельная тренировка посредством бега на тредмиле приводила к достоверному повышению уровня хрома в тканях животных, причем наиболее значимые изменения были отмечены в почках (Vallerand et al., 1984). Острая физическая нагрузка в виде плавания в течение 30 мин также приводила к повышению концентрации хрома в сыворотке крови животных на 22% по сравнению с контролем (Bicer et al., 2011).

Наблюдаемое снижение концентрации хрома в периферической крови спортсменов на фоне физической нагрузки может являться следствием интенсификации экскреции данного металла. Так, в ранних работах Anderson с соавторами показано, что бег на расстояние 6 миль сопровождается практически двукратным увеличением концентрации хрома в моче, причем данное изменение оставалось достоверным даже после коррекции по креатинину, что свидетельствует об отсутствии влияния дегидратации (Anderson et al., 1982). Впоследствии данной группой исследователей было установлено, что в покое экскреция хрома с мочой у спортсменов меньше, чем у лиц с низкой физической активностью, однако существенно возрастает после физической нагрузки при 90%  $VO_{2max}$  (Anderson et al., 1988). При этом концентрация хрома в моче достоверно коррелировала с интенсивностью стрессорной реакции, оцениваемой по уровню кортизола после нагрузки (Anderson et al., 1991). Также было показано, что экскреция хрома повышается в ответ как на острую, так и хроническую физическую нагрузку (Rubin et al., 1998).

В соответствии с ранее обозначенной физиологической ролью хрома в регуляции анаболических процессов было предположено его положительное влияние на работоспособность и выносливость спортсменов (Lefavi et al., 1992). Вместе с тем результаты многочисленных исследований не позволили выявить сколько-нибудь значимого влияния приема хрома на работоспособность и выносливость в условиях интенсивной физической нагрузки. Так, установлено, что прием пиколината хрома (200 мкг/сут) борцами не оказывал существенного влияния на аэробную силу (Walker et al., 1998). Аналогично не было выявлено эффекта приема хрома на мышечную массу и силу у футболистов на фоне весенней тренировки (Clancy et al., 1994), а также у девушек-спортсменок (Jennings et al., 1997), как и влияния употребления пиколината хрома на мышечную силу и характеристики опорно-

двигательного аппарата (Livolsi et al., 2001). Прием хрома также не оказывал существенного модулирующего влияния на эффективность углеводно-электролитного коктейля с целью повышения выносливости в ходе эстафетного бега (Davis et al., 2000).

Однако в одном из исследований было продемонстрировано положительное влияние приема пиколината хрома в течение 26 недель спортсменками, занимающимися плаванием, на увеличение мышечной массы и снижение процентного содержания жира в организме (Edwards et al., 2002). В то же время результаты обширного метаанализа данных не выявили достоверного влияния употребления хромосодержащих добавок к пище на мышечную массу и силу (Nissen, Sharp, 2003).

Несмотря на отсутствие непосредственного влияния приема препаратов хрома на мышечную силу и выносливость, ряд работ продемонстрировал эффективность хрома в коррекции метаболических нарушений при интенсивной физической нагрузке. Так, прием бодибилдерами комплекса хрома с никотиновой кислотой приводил к достоверному снижению уровня общего холестерина и увеличению концентрации холестерина ЛПВП по сравнению с плацебо-контрольными значениями, хотя и не оказывал существенного влияния на концентрацию глюкозы и инсулина, а также уровень инсулинорезистентности (Lefavi et al., 1993). Также была продемонстрирована эффективность совместного воздействия приема препаратов хрома и физической нагрузки в снижении уровня общего холестерина и инсулина в сыворотке крови студентов (Boyd et al., 1998).

Стоит при этом отметить, что интерес к исследованию потенциального эффекта хрома в повышении спортивных достижений непостоянен. Так, при проведении литературного поиска Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) по терминам «Chromium» and «Athletes», а также «Chromium» and «Exercise» установлено, что максимальное число работ было опубликовано в период 1990–2000 гг. (18 и 59 соответственно), в то время как за последние 8 лет по данным поисковым терминам опубликовано лишь 5 и 35 работ. Подобное снижение интереса может быть связано с неудовлетворительными результатами, демонстрирующими недостаточную эффективность препаратов хрома для повышения работоспособности. Так, в соответствии с опубликованной классификацией 2009 AIS Sports Supplement Program, соединения хрома относятся к биологически активным добавкам группы С, часто применяемым спортсменами, но не имеющим доказанной эффек-

тивности (Shaw et al., 2016). Также отмечено, что избыточное и неконтролируемое употребление препаратов хрома может оказывать негативный эффект на здоровье вследствие реализации токсичных свойств хрома в условиях его аккумуляции (Vincent, 2003), в то время как индивидуальный подход к назначению хром-содержащих добавок практически полностью исключает возможность развития негативных эффектов (Golubnitschaja, Yeghiazaryan, 2012). В то же время имеющиеся данные позволяют предположить, что отсутствие эффективности приема препаратов хрома может быть связано с адекватной обеспеченностью обследуемых спортсменов данным микроэлементом, в то время как при развитии его дефицита, наиболее вероятно, эффективность приема будет выше. При этом, несмотря на отсутствие данных о влиянии хрома на мышечную силу, положительное влияние хром-содержащих добавок может быть связано с модуляцией метаболизма.

### **Литература:**

1. *Anderson, R.A., Bryden, N.A., Polansky, M.M., & Deuster, P.A. (1988).* Exercise effects on chromium excretion of trained and untrained men consuming a constant diet. *Journal of Applied Physiology*, 64(1), 249–252.
2. *Anderson, R.A., Bryden, N.A., Polansky, M.M., & Gautschi, K. (1996).* Dietary chromium effects on tissue chromium concentrations and chromium absorption in rats. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 9(1), 11–25.
3. *Anderson, R.A., Bryden, N.A., Polansky, M.M., & Thorp, J.W. (1991).* Effects of carbohydrate loading and underwater exercise on circulating cortisol, insulin and urinary losses of chromium and zinc. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 63(2), 146–150.
4. *Anderson, R.A., Polansky, M.M., & Bryden, N.A. (2004).* Stability and absorption of chromium and absorption of chromium histidinate complexes by humans. *Biological trace element research*, 101(3), 211–218.
5. *Anderson, R.A., Polansky, M.M., Bryden, N.A., Roginski, E.E., Patterson, K.Y., & Reamer, D.C. (1982).* Effect of exercise (running) on serum glucose, insulin, glucagon, and chromium excretion. *Diabetes*, 31(3), 212–216.
6. *Arakawa, H., Kandadi, M.R., Panzhinskiy, E., Belmore, K., Deng, G., Love, E., ... & Vincent, J.B. (2016).* Spectroscopic and biological activity studies of the chromium-binding peptide EEEEGDD. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 21(3), 369–381.

7. Aslan, D., Andersen, M.D., Gede, L.B., de Franca, T.K., Jørgensen, S.R., Schwarz, P., & Jørgensen, N.R. (2012). Mechanisms for the bone anabolic effect of parathyroid hormone treatment in humans. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 72(1), 14–22.

8. Avelar-Escobar, G., Méndez-Navarro, J., Ortiz-Olvera, N.X., Castellanos, G., Ramos, R., Gallardo-Cabrera, V.E., ... & Dehesa-Violante, M. (2012). Hepatotoxicity associated with dietary energy supplements: use and abuse by young athletes. *Ann Hepatol*, 11(4), 564–569.

9. Bagchi, D., Stohs, S.J., Downs, B.W., Bagchi, M., & Preuss, H.G. (2002). Cytotoxicity and oxidative mechanisms of different forms of chromium. *Toxicology*, 180(1), 5–22.

10. Balk, E.M., Tatsioni, A., Lichtenstein, A.H., Lau, J., & Pittas, A.G. (2007). Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids. *Diabetes care*, 30(8), 2154–2163.

11. Barry, D.W., & Kohrt, W.M. (2007). Acute effects of 2 hours of moderate-intensity cycling on serum parathyroid hormone and calcium. *Calcified tissue international*, 80(6), 359–365.

12. Bass, S.L., Naughton, G., Saxon, L., Iuliano-Burns, S., Daly, R., Briganti, E.M., ... & Nowson, C. (2007). Exercise and calcium combined results in a greater osteogenic effect than either factor alone: a blinded randomized placebo-controlled trial in boys. *Journal of bone and Mineral Research*, 22(3), 458–464.

13. Beshgetoor, D., Nichols, J.F., & Rego, I. (2000). Effect of training mode and calcium intake on bone mineral density in female master cyclists, runners, and non-athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 10(3), 290–301.

14. Bicer, M., Akil, M., Sivrikaya, A., Kara, E., Baltaci, A.K., & Mogulkoc, R. (2011). Effect of zinc supplementation on the distribution of various elements in the serum of diabetic rats subjected to an acute swimming exercise. *Journal of physiology and biochemistry*, 67(4), 511.

15. Bjørklund, G., Aaseth, J., Skalny, A.V., Suliburska, J., Skalnaya, M.G., Nikonorov, A.A., & Tinkov, A.A. (2017). Interactions of iron with manganese, zinc, chromium, and selenium as related to prophylaxis and treatment of iron deficiency. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*.

16. Bouassida, A., Zalleg, D., Zaouali Ajina, M., Gharbi, N., Duclos, M., Richalet, J., & Tabka, Z. (2003). Parathyroid hormone concentrations during and after two periods of high intensity exercise with and without an intervening recovery period. *European journal of applied physiology*, 88(4), 339–344.

17. *Bronner, F. (2009)*. Recent developments in intestinal calcium absorption. *Nutrition reviews*, 67(2), 109–113.

18. *Broulik, P. (2009)*. Calcitonin and his role in regulation of calcium-phosphate metabolism. *Casopis lekaru ceskych*, 149(6), 285–287.

19. *Campbell, W.W., & Anderson, R.A. (1987)*. Effects of aerobic exercise and training on the trace minerals chromium, zinc and copper. *Sports Medicine*, 4(1), 9–18.

20. *Cefalu, W.T., Wang, Z.Q., Zhang, X.H., Baldor, L.C., Russell, J.C.* Oral chromium picolinate improves carbohydrate and lipid metabolism and enhances skeletal muscle Glut-4 translocation in obese, hyperinsulinemic (JCR-LA corpulent) rats. *J Nutr* 2002; 132:1107–14.

21. *Charoenphandhu, N. (2007)*. Physical activity and exercise affect intestinal calcium absorption: a perspective review. *J Sports Sci Technol*, 7(1), 171–181.

22. *Cinar, V., Baltaci, A.K., Mogulkoc, R., & Kilic, M. (2009)*. Testosterone levels in athletes at rest and exhaustion: effects of calcium supplementation. *Biological trace element research*, 129(1–3), 65–69.

23. *Clancy, S.P., Clarkson, P.M., DeCheke, M.E., Nosaka, K., Freedson, P.S., Cunningham, J.J., & Valentine, B. (1994)*. Effects of chromium picolinate supplementation on body composition, strength, and urinary chromium loss in football players. *International journal of sport nutrition*, 4(2), 142–153.

24. *Cupisti, A., D'Alessandro, C., Castrogiovanni, S., Barale, A., & Morelli, E. (2002)*. Nutrition knowledge and dietary composition in Italian adolescent female athletes and non-athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 12(2), 207–219.

25. *Davis, J.M., Welsh, R.S., & Alderson, N.A. (2000)*. Effects of carbohydrate and chromium ingestion during intermittent high-intensity exercise to fatigue. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 10(4), 476–485.

26. *Deng, G., Wu, K., Cruce, A.A., Bowman, M.K., & Vincent, J.B. (2015)*. Binding of trivalent chromium to serum transferrin is sufficiently rapid to be physiologically relevant. *Journal of inorganic biochemistry*, 143, 48–55.

27. *Di Bona, K.R., Love, S., Rhodes, N.R., McAdory, D., Sinha, S.H., Kern, N., ... & Ramage, J. (2011)*. Chromium is not an essential trace element for mammals: effects of a «low-chromium» diet. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 16(3), 381–390.

28. *Döker, S., Hazar, M., Uslu, M., Okan, İ., Kafkas, E., & Boşgelmez, İ.İ. (2014)*. Influence of training frequency on serum concentrations of some

essential trace elements and electrolytes in male swimmers. *Biological trace element research*, 158(1), 15–21.

29. Dressendorfer, R.H., Petersen, S.R., Lovshin, S.E.M., & Keen, C.L. (2002). Mineral metabolism in male cyclists during high-intensity endurance training. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 12(1), 63–72.

30. Eastmond, D.A., MacGregor, J.T., & Slesinski, R.S. (2008). Trivalent chromium: assessing the genotoxic risk of an essential trace element and widely used human and animal nutritional supplement. *Critical reviews in toxicology*, 38(3), 173–190.

31. EU-Project ESPREME. Integrated assessment of heavy metal releases in Europe. <http://espreme.ier.uni-stuttgart.de/index.html>

32. Evans, G.W., Bowman, T.D. Chromium picolinate increases membrane fluidity and rate of insulin internalization. *J Inorg Biochem* 1992; 46:243–50.

33. Falcó, G., Bocio, A., Llobet, J.M., & Domingo, J.L. (2005). Health risks of dietary intake of environmental pollutants by elite sportsmen and sportswomen. *Food and Chemical Toxicology*, 43(12), 1713–1721.

34. Froiland, K., Koszewski, W., Hingst, J., & Kopecky, L. (2004). Nutritional supplement use among college athletes and their sources of information. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 14(1), 104–120.

35. Gibson, J.C., Stuart-Hill, L., Martin, S., & Gaul, C. (2011). Nutrition status of junior elite Canadian female soccer athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 21(6), 507–514.

36. Golubnitschaja, O., & Yeghiazaryan, K. (2012). Opinion controversy to chromium picolinate therapy's safety and efficacy: ignoring 'anecdotes' of case reports or recognising individual risks and new guidelines urgency to introduce innovation by predictive diagnostics?. *EPMA Journal*, 3(1), 11.

37. Guéguen, L., & Pointillart, A. (2000). The bioavailability of dietary calcium. *Journal of the American College of Nutrition*, 19(sup2), 119S–136S.

38. Guillemant, J., Accarie, C., Peres, G., & Guillemant, S. (2004). Acute effects of an oral calcium load on markers of bone metabolism during endurance cycling exercise in male athletes. *Calcified tissue international*, 74(5), 407–414.

39. Haussler, M.R., Whitfield, G.K., Kaneko, I., Haussler, C.A., Hsieh, D., Hsieh, J.C., & Jurutka, P.W. (2013). Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcified tissue international*, 92(2), 77– 98.

40. *Hendy, G.N. (2005)*. Calcium-regulating hormones. In *Endocrinology* (pp. 283–299). Humana Press.
41. *Hoenderop, J.G., Nilius, B., & Bindels, R.J. (2005)*. Calcium absorption across epithelia. *Physiological reviews*, 85(1), 373–422.
42. *Hong, E.J., & Jeung, E.B. (2013)*. Biological significance of calbindin-D9k within duodenal epithelium. *International journal of molecular sciences*, 14(12), 23330–23340.
43. *Hua, Y., Clark, S., Ren, J., & Sreejayan, N. (2012)*. Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance. *The Journal of nutritional biochemistry*, 23(4), 313–319.
44. *Huerta-Alardín, A.L., Varon, J., & Marik, P.E. (2004)*. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis—an overview for clinicians. *Critical care*, 9(2), 158.
45. *Jennings, D.S., Brevard, P.B., Flohr, J.A., & Gloeckner, J.W. (1997)*. Chromium nicotinate supplementation: effects on body composition and strength in female collegiate athletes participating in off-season training. *Journal of the American Dietetic Association*, 97(9), A65.
46. *Jomova, K., & Valko, M. (2011)*. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 283(2), 65–87.
47. *Kara, E. (2012)*. Effect of a three-month football training program on trace element metabolism of boys in the eight to twelve age group. *African Journal of Biotechnology*, 11(1), 169–172.
48. *Kavcar, P., Sofuoglu, A., & Sofuoglu, S.C. (2009)*. A health risk assessment for exposure to trace metals via drinking water ingestion pathway. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 212(2), 216–227.
49. *Kazi, T.G., Afridi, H.I., Kazi, N., Jamali, M.K., Arain, M.B., Jalbani, N., & Kandhro, G.A. (2008)*. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. *Biological Trace Element Research*, 122(1), 1–18.
50. *Krewski, D., & Rainham, D. (2007)*. Ambient air pollution and population health: overview. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 70(3–4), 275–283.
51. *Kunstel, K. (2005)*. Calcium requirements for the athlete. *Current sports medicine reports*, 4(4), 203–206.
52. *Lappe, J., Cullen, D., Haynatzki, G., Recker, R., Ahlf, R., & Thompson, K. (2008)*. Calcium and vitamin D supplementation decreases incidence of stress fractures in female navy recruits. *Journal of Bone and Mineral Research*, 23(5), 741–749.

53. *Lefavi, R.G., Anderson, R.A., Keith, R.E., Wilson, G.D., McMillan, J.L., & Stone, M.H. (1992).* Efficacy of chromium supplementation in athletes; emphasis on anabolism. *International journal of sport nutrition*, 2(2), 111–122.
54. *Lehmann, B., & Meurer, M. (2010).* Vitamin D metabolism. *Dermatologic therapy*, 23(1), 2–12.
55. *Lewicki, S., Zdanowski, R., Krzyzowska, M., Lewicka, A., Debski, B., Niemcewicz, M., & Goniewicz, M. (2014).* The role of Chromium III in the organism and its possible use in diabetes and obesity treatment. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 21(2).
56. *Lieben, L., Carmeliet, G., & Masuyama, R. (2011).* Calcemic actions of vitamin D: effects on the intestine, kidney and bone. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 25(4), 561–572.
57. *Lin, Y.C., Lyle, R.M., McCabe, L.D., McCabe, G.P., Weaver, C.M., & Teegarden, D. (2000).* Dairy calcium is related to changes in body composition during a two-year exercise intervention in young women. *Journal of the American College of Nutrition*, 19(6), 754–760.
58. *Lippi, G., Schena, F., Montagnana, M., Salvagno, G. L., Banfi, G., & Guidi, G.C. (2008).* Acute variation of osteocalcin and parathyroid hormone in athletes after running a half-marathon. *Clinical chemistry*, 54(6), 1093–1095.
59. *Lun, V., Erdman, K.A., Fung, T.S., & Reimer, R.A. (2012).* Dietary supplementation practices in Canadian high-performance athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 22(1), 31–37.
60. *Lupescu, A., Jilani, K., Zelenak, C., Zbidah, M., Qadri, S.M., & Lang, F. (2012).* Hexavalent chromium-induced erythrocyte membrane phospholipid asymmetry. *Biometals*, 25(2), 309–318.
61. *M Urbano, A., MR Ferreira, L., & C Alpoim, M. (2012).* Molecular and cellular mechanisms of hexavalent chromium-induced lung cancer: an updated perspective. *Current drug metabolism*, 13(3), 284–305.
62. *Maïmoun, L., & Sultan, C. (2009).* Effect of physical activity on calcium homeostasis and calciotropic hormones: a review. *Calcified tissue international*, 85(4), 277–286.
63. *Martin, B.R., Davis, S., Campbell, W.W., & Weaver, C.M. (2007).* Exercise and calcium supplementation: effects on calcium homeostasis in sportswomen. *Medicine and science in sports and exercise*, 39(9), 1481–1486.
64. *Mensenkamp, A.R., Hoenderop, J.G., & Bindels, R.J. (2006).* Recent advances in renal tubular calcium reabsorption. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 15(5), 524–529.

65. Morris, B.W., MacNeil, S., Hardisty, C.A., Heller, S., Burgin, C., & Gray, T.A. (1999). Chromium homeostasis in patients with type II (NIDDM) diabetes. *Journal of trace elements in medicine and biology*, 13(1–2), 57–61.
66. Muñoz, D., Llerena, F., Barrientos, G., Palomo, R., Pinilla, E., Olcina, G., ... & Caballero, M.J. (2011). Comparison of Urine Toxic Metals Concentrations between Athletes and Sedentary Subjects. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 43(5), 706.
67. Myburgh, K.H., Hutchins, J., Fataar, A.B., Hough, S.F., & Noakes, T.D. (1990). Low bone density is an etiologic factor for stress fractures in athletes. *Annals of internal medicine*, 113(10), 754–759.
68. N. Laschinsky, K. Kottwitz, B. Freund, B. Dresow, R. Fischer, P. Nielsen. Bioavailability of chromium(III)-supplements in rats and humans, *Biometals*25 (2012) 1051–1060.
69. Nickens, K.P., Patierno, S.R., & Ceryak, S. (2010). Chromium genotoxicity: a double-edged sword. *Chemico-biological interactions*, 188(2), 276–288.
70. Nigam, A., Priya, S., Bajpai, P., & Kumar, S. (2014). Cytogenomics of hexavalent chromium (Cr<sup>6+</sup>) exposed cells: A comprehensive review. *The Indian journal of medical research*, 139(3), 349.
71. Nikolaidis, M.G., Protosyggellou, M.D., Petridou, A., Tsalis, G., Tsigilis, N., & Mougios, V. (2003). Hematologic and biochemical profile of juvenile and adult athletes of both sexes: implications for clinical evaluation. *International journal of sports medicine*, 24(07), 506–511.
72. O'connor, F.G., Brennan Jr, F.H., Campbell, W., Heled, Y., & Deuster, P. (2008). Return to physical activity after exertional rhabdomyolysis. *Current sports medicine reports*, 7(6), 328–331.
73. Peacock, M. (2010). Calcium metabolism in health and disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(Supplement 1), S23–S30.
74. Pechova, A., & Pavlata, L. (2007). Chromium as an essential nutrient: a review. *VETERINARNI MEDICINA-PRAHA-*, 52(1), 1.
75. Perera, N.J., Steinbeck, K.S., & Shackel, N. (2013). The Adverse Health Consequences of the Use of Multiple Performance-Enhancing Substances—A Deadly Cocktail. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(12), 4613–4618.
76. Pravina, P., Sayaji, D., & Avinash, M. (2013). Calcium and its role in human body. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 4(2), 659–668.

77. *Purba, A., & Tarigan, B. (2017, March)*. Essential Role of Serum Calcium for Muscle Strength in Football Athletes. In IOP Conference Series: Materials Science and Engineering (Vol. 180, No. 1, p. 012186). IOP Publishing.
78. *Qiao, W., Peng, Z., Wang, Z., Wei, J., Zhou, A.* Chromium improves glucose uptake and metabolism through upregulating the mRNA levels of IR, GLUT4, GS, and UCP3 in skeletal muscle cells. *Biol Trace Elem Res* 2009; 131:133–42.
79. *Reilly, R.F., & Ellison, D.H. (2000)*. Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy. *Physiological reviews*, 80(1), 277–313.
80. *Renkema, K.Y., Alexander, R.T., Bindels, R.J., & Hoenderop, J.G. (2008)*. Calcium and phosphate homeostasis: concerted interplay of new regulators. *Annals of medicine*, 40(2), 82–91.
81. *Rodríguez Tuya, I., E. Pinilla Gil, M. Maynar Mariño, R.M. García-Moncó Carra and A. Sánchez Misiego (1996)*. Evaluation of the influence of physical activity on the plasma concentrations of several trace metals. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 3–4: 299–303.
82. *Rubin, M.A., Miller, J.P., Ryan, A.S., Treuth, M.S., Patterson, K.Y., Pratley, R.E., ... & Anderson, R.A. (1998)*. Acute and chronic resistive exercise increase urinary chromium excretion in men as measured with an enriched chromium stable isotope. *The Journal of nutrition*, 128(1), 73–78.
83. *Saha, R., Nandi, R., & Saha, B. (2011)*. Sources and toxicity of hexavalent chromium. *Journal of Coordination Chemistry*, 64(10), 1782–1806.
84. *Savaş, S., Senel, O., Okan, I., & Celikkan, H. (2007)*. The change of blood Pb levels of basketball players after strenuous exercise. *Neuro endocrinology letters*, 28(2), 187–190.
85. *Sears, M.E., Kerr, K.J., & Bray, R.I. (2012)*. Arsenic, cadmium, lead, and mercury in sweat: a systematic review. *Journal of environmental and public health*, 2012.
86. *Shaw, G., Slater, G., & Burke, L.M. (2016)*. Supplement Use of Elite Australian Swimmers. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 26(3), 249–258.
87. *Stasiuk, E., Rój, A., & Przybyłowski, P. (2010)*. The Contents of Lead and Cadmium in Nutrients for Sportsmen. *Zeszyty Naukowe/Uniwersytet Ekonomiczny w Poznaniu*, (147), 7–11.
88. *Stear, S.J., Prentice, A., Jones, S.C., & Cole, T.J. (2003)*. Effect of a calcium and exercise intervention on the bone mineral status of 16–

18-y-old adolescent girls. *The American journal of clinical nutrition*, 77(4), 985–992.

89. *Stearns, D.M. (2000)*. Is chromium a trace essential metal?. *Biofactors*, 11(3), 149–162.

90. *Takada, H., Washino, K., Nagashima, M.A., & Iwata, H. (1998)*. Response of parathyroid hormone to anaerobic exercise in adolescent female athletes. *Pediatrics International*, 40(1), 73–77.

91. *Tang, S., Yu, X., & Wu, C. (2016)*. Comparison of the Levels of Five Heavy Metals in Human Urine and Sweat after Strenuous Exercise by ICP-MS. *Journal of Applied Mathematics and Physics*, 4(02), 183.

92. *Tanskanen, M., Atalay, M., & Uusitalo, A. (2010)*. Altered oxidative stress in overtrained athletes. *Journal of sports sciences*, 28(3), 309–317.

93. *Tchounwou, P.B., Yedjou, C.G., Patlolla, A.K., & Sutton, D.J. (2012)*. Heavy metal toxicity and the environment. In *Molecular, clinical and environmental toxicology* (pp. 133–164). Springer Basel.

94. *Tenforde, A.S., Sayres, L.C., Sainani, K.L., & Fredericson, M. (2010)*. Evaluating the relationship of calcium and vitamin D in the prevention of stress fracture injuries in the young athlete: a review of the literature. *PM&R*, 2(10), 945–949.

95. *Thorsen, K., Kristoffersson, A., Hultdin, J., & Lorentzon, R. (1997)*. Effects of moderate endurance exercise on calcium, parathyroid hormone, and markers of bone metabolism in young women. *Calcified tissue international*, 60(1), 16–20.

96. *Tinkov, A.A., Popova, E.V., Polyakova, V.S., Kwan, O.V., Skalny, A.V., & Nikonorov, A.A. (2015b)*. Adipose tissue chromium and vanadium disbalance in high-fat fed Wistar rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 29, 176–181.

97. *Tinkov, A.A., Sinitskii, A.I., Popova, E.V., Nemereshina, O.N., Gatiatulina, E.R., Skalnaya, M.G., ... & Nikonorov, A.A. (2015a)*. Alteration of local adipose tissue trace element homeostasis as a possible mechanism of obesity-related insulin resistance. *Medical hypotheses*, 85(3), 343–347.

98. *Tulasi, G., & Rao, K.J. (2014)*. Essentiality of chromium for human health and dietary nutrition. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 2(1), 107–108.

99. *Valko, M.M.H.C.M., Morris, H., & Cronin, M.T.D. (2005)*. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current medicinal chemistry*, 12(10), 1161–1208.

100. *Vallerand, A.L., Cuerrier, J.P., Shapcott, D., Vallerand, R.J., & Gardiner, P.F. (1984)*. Influence of exercise training on tissue chromium con-

centrations in the rat. *The American journal of clinical nutrition*, 39(3), 402–409.

101. *Van Abel, M., Hoenderop, J.G., van der Kemp, A.W., Friedlaender, M.M., van Leeuwen, J.P., & Bindels, R.J. (2005). Coordinated control of renal Ca<sup>2+</sup> transport proteins by parathyroid hormone. *Kidney international*, 68(4), 1708–1721.*

102. *Vincent, J.B. (2010). Chromium: celebrating 50 years as an essential element?. *Dalton Transactions*, 39(16), 3787–3794.*

103. *Vincent, J.B. (2014). Is chromium pharmacologically relevant?. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 28(4), 397–405.*

104. *Vincent, J.B. (2015). Is the pharmacological mode of action of chromium (III) as a second messenger?. *Biological trace element research*, 166(1), 7–12.*

105. *Voss, L.A., Fadale, P.D., & Hulstyn, M.J. (1998). Exercise-Induced Loss of Bone Density in Athletes. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 6(6), 349–357.*

106. *Walker, L.S., Bemben, M.G., Bemben, D.A., & Knehans, A.W. (1998). Chromium picolinate effects on body composition and muscular performance in wrestlers. *Medicine and science in sports and exercise*, 30(12), 1730–1737.*

107. *Wang, H., Kruszewski, A., Brautigan, D.L. Cellular chromium enhances activation of insulin receptor kinase. *Biochemistry* 2005; 44: 8167–75.*

108. *Wang, B.J., Sheu, H.M., Guo, Y.L., Lee, Y.H., Lai, C.S., Pan, M.H., & Wang, Y.J. (2010). Hexavalent chromium induced ROS formation, Akt, NF-κB, and MAPK activation, and TNF-α and IL-1α production in keratinocytes. *Toxicology letters*, 198(2), 216–224.*

109. *Wang, X., Sato, T., Xing, B., & Tao, S. (2005). Health risks of heavy metals to the general public in Tianjin, China via consumption of vegetables and fish. *Science of the Total Environment*, 350(1), 28–37.*

110. *Wang, X., Sato, T., Xing, B., & Tao, S. (2005). Health risks of heavy metals to the general public in Tianjin, China via consumption of vegetables and fish. *Science of the Total Environment*, 350(1), 28–37.*

111. *Wardenaar, F.C., Ceelen, I.J., Van Dijk, J.W., Hangelbroek, R.W., Van Roy, L., Van der Pouw, B., ... & Witkamp, R.F. (2016). Nutritional Supplement Use by Dutch Elite and Sub-Elite Athletes: Does Receiving Dietary Counselling Make a Difference?. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 1–25.*

112. *Winters-Stone, K.M., & Snow, C.M. (2004)*. One year of oral calcium supplementation maintains cortical bone density in young adult female distance runners. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 14(1), 7–17.

113. *Wolf, R.L., Cauley, J.A., Baker, C.E., Ferrell, R.E., Charron, M., Caggiula, A.W., ... & Kuller, L.H. (2000)*. Factors associated with calcium absorption efficiency in pre-and perimenopausal women. *The American journal of clinical nutrition*, 72(2), 466–471.

114. *Yannakoulia, M., Keramopoulos, A., & Matalas, A.L. (2004)*. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism: «Bone Mineral Density in Young Active Females: The Case of Dancers»*. *Journal of Dance Medicine & Science*, 8(4), 123–123.

115. *Żbikowski, R., Lebieżnińska, A., Czaja, J., & Szefer, P. (2006)*. Concentration of Selected Heavy Metals in Total Diet of the polish national team of athletes. *Polish Journal of Environmental Studies*, 15.

116. *Zheng, N., Liu, J., Wang, Q., & Liang, Z. (2010)*. Health risk assessment of heavy metal exposure to street dust in the zinc smelting district, Northeast of China. *Science of the Total Environment*, 408(4), 726–733.

117. *Zittermann, A., Sabatschus, O., Jantzen, S., Platen, P., Danz, A., & Stehle, P. (2002)*. Evidence for an acute rise of intestinal calcium absorption in response to aerobic exercise. *European journal of nutrition*, 41(5), 189–196.

118. *Zittermann, A., Sabatschus, O., Jantzen, S., Platen, P., Danz, A., Dimitriou, T., ... & Stehle, P. (2000)*. Exercise-trained young men have higher calcium absorption rates and plasma calcitriol levels compared with age-matched sedentary controls. *Calcified tissue international*, 67(3), 215–219.

119. *Любченко, Н.В., Дремин, А.Б., Фесюн, А.Д., Панченко, Л.Ф., Скальный, А.В., Скальный, А.А., & Катулин, А.Н. (2012)*. Об организации модернизированного питания и алиментарной обеспеченности макро-и микроэлементами военнослужащих внутренних войск МВД России. *Медицинский вестник МВД*, (4), 2–4.

120. *Меерсон, Ф.З., & Пшениникова, М.Г. (1988)*. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам.

## ГЛАВА 7. МАГНИЙ

# Mg

Магний является макроэлементом-электролитом, основным внутриклеточным двухвалентным катионом, 99% которого располагается внутриклеточно, а также вторым внутриклеточным катионом после калия. При этом только 10% от общего содержания магния находится в свободной форме, в то время как 90% – в связи с различными макромолекулами (АТФ, нуклеиновые кислоты, белки) (Vormann, 2003). Общее содержание магния в организме взрослого человека составляет примерно 22,6 г, а у новорожденного – около 760 мг (Musso et al., 2009; Grzebisz et al., 2011). Основная часть магния (60%) депонирована в костной ткани (Musso et al., 2009) (табл. 7.1).

Таблица 7.1

**Процентное содержание магния в тканях организма  
(по Vormann, 2003, с изменениями)**

Ткань	Содержание	Концентрация
Костная ткань	60–65%	0,5% сухой массы
Мышцы	27%	6–10 ммоль/кг массы
Другие клетки	6%	6–10 ммоль/кг массы
Внеклеточный магний	1%	–

Здесь элемент находится в основном составе кристаллической структуры гидроксиапатита. Как и в случае с кальцием, костная ткань выполняет буферную функцию, поддерживая уровень циркулирую-

щего магния в организме (Alexander et al., 2008). При этом часть магния, связанная с кристаллами гидроксиапатита, не способна к мобилизации даже в условиях дефицита, в то время как другая часть, находящаяся на поверхности минеральных кристаллов, представляет собой мобильный пул магния (Laires et al., 2004). В то же время костная ткань не способна компенсировать острую потребность в магнии, обеспечивая мобилизацию металла только в условиях хронического дефицита. 1–1,5% магния в организме составляет лабильный пул, позволяющий осуществлять быстрый обмен для поддержания концентрации циркулирующего магния (Оберлис с соавт., 2008).

Определяющим фактором, обеспечивающим организм магнием, является его поступление с пищей. Основные источники магния в рационе – мясные продукты (21%), фрукты и овощи (21%), зерновые (18%), молочные продукты (14%), вода (13%), другие напитки (11%) (Grzebisz et al., 2011). При этом рекомендованные суточные нормы (RDA) употребления магния взрослыми мужчинами и женщинами составляют 420 и 320 мг/сут (Volpe, 2013). Можно констатировать, что в современном обществе поступление магния с пищей существенно снижена. Так, его употребление с пищей в начале 1920-х годов в США составляло в среднем 350–500 мг/сут, но в результате постепенного уменьшения к 1990 году данный показатель снизился до 200–300 мг/сут (Grzebisz et al., 2011). Более того, отмечено, что суточное потребление магния у 23,5–25% населения в США, Великобритании и Германии составляет менее чем 50% от рекомендованной нормы (Vormann, 2016).

Важно отметить, что многочисленные исследования последних десятилетий выявили тесную отрицательную взаимосвязь между употреблением магния с пищей и рядом заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как внезапная сердечная смерть (Chiuvе et al., 2011), ишемический инсульт (Larsson et al., 2012), а также смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (Zhang et al., 2012). Подобные благоприятные эффекты приема магния являются следствием его метаболических функций.

### **Метаболические функции**

Будучи вторым наиболее распространённым внутриклеточным катионом, магний участвует в реализации целого ряда клеточных функций. Так, показано, что он является кофактором более чем 300 ферментативных реакций метаболизма углеводов, липидов, белков, а также

нуклеиновых кислот (Musso, 2009). В связи с большим количеством магний-зависимых процессов мы рассмотрим лишь основные механизмы участия магния в ферментативных реакциях. Одним из таковых является связывание магния с субстратом ферментативной реакции, например формирование комплекса Mg-АТФ, выступающего субстратом для целого ряда ферментов. Другим механизмом является аллостерическая регуляция активности ферментов посредством связывания иона магния (Cowan, 2002). Ферменты, обеспечивающие репарацию ДНК, также относятся к магний-зависимым, что обуславливает протективный эффект данного металла в отношении повреждения ДНК под влиянием различных мутагенов (Hartwig, 2001). Магний также участвует в регуляции клеточного цикла и апоптоза (Wolf, Trapani, 2008), что может обуславливать его антиканцерогенные свойства.

Наряду с регуляцией активности ферментов к другим механизмам регуляторного действия магния может относиться воздействие на мембраны, сопровождающееся изменением вязкости и проницаемости мембран, что также оказывает существенное влияние на трансмембранный перенос ионов и поддержание заряда мембраны (Laires et al., 2004).

Благодаря сложным взаимоотношениям с кальцием, одним из механизмов биологического эффекта магния является регуляция клеточных механизмов, опосредованных участием кальция в качестве вторичного мессенджера (Günther et al., 2006). Антагонистические взаимоотношения кальция и магния опосредуют, в частности, влияние магния на эндоплазматический ретикулум, возбудимость нервно-мышечных синапсов, мышечное сокращение, свертываемость крови, а также сосудистую реактивность (Laires et al., 2004).

Многочисленные исследования показали положительный эффект магния не только в отношении ряда заболеваний, в основном сердечно-сосудистой системы, как было отмечено ранее, но также и метаболических [ожирение, сахарный диабет (Simmons et al., 2010), метаболический синдром (Ford et al., 2007)]. Протективный эффект магния в данном случае может быть опосредован снижением восприимчивости к окислительному стрессу, противовоспалительным эффектом, улучшением эндотелиальной функции, предотвращением кумуляции кальция и вазодилаторным эффектом, стимуляцией ангиогенеза, улучшением липидного спектра сыворотки крови, снижением агрегации и адгезии тромбоцитов и другими механизмами (Shechter et al., 2010; Nielsen, 2010). Так, результаты недавно проведенного мета-анализа

и систематического обзора продемонстрировали достоверную отрицательную взаимосвязь между поступлением магния с пищей и уровнем С-реактивного белка (Dibaba et al., 2014).

В связи с огромным количеством метаболических функций магния дефицит данного элемента не может сопровождаться какими-либо специфическими проявлениями, поскольку затрагиваются все стороны метаболизма. В то же время характерной картиной выделяются 2 формы дефицита магния (Оберлис с соавт., 2008):

1. Хронический дефицит:

- нормальный рост;
- кальцификация мягких тканей;
- депозиты кальция в собирательных трубочках почек.

Экспериментальные данные также доказали возможность развития судорожных приступов и гиперемии.

2. Острый дефицит магния (вплоть до летального исхода):

- бледность;
- облысение;
- цианоз;
- гиперчувствительность;
- конвульсии.

Также была установлена связь между дефицитом магния и развитием целого ряда заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, в том числе артериальная гипертензия и инсульт, сахарный диабет 2 типа, нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера) и т.д. (Volpe, 2013). Стоит также отметить, что дисбаланс магния является одним из наиболее часто упускаемых нарушений у тяжелобольных пациентов (Gonzalez et al., 2013). Таким образом, мониторинг и поддержание адекватной обеспеченности организма магнием является актуальной задачей (Volpe, 2013).

## **Всасывание**

В нормальных условиях в желудочно-кишечном тракте всасывается около 30–50% поступающего с пищей магния (Musso, 2009). Несмотря на то что всасывание магния фактически происходит на протяжении всего кишечника (Alexander et al., 2008), наиболее активно этот процесс происходит в тонкой кишке (Konrad et al., 2004). Кишечная абсорбция магния осуществляется активным (трансцеллюлярным)

и пассивным (парацеллюлярным) механизмами (Konrad et al., 2004). Парацеллюлярный механизм транспорта опосредует 80–90% всасывания магния. При этом движущей силой является электрохимический градиент магния, создаваемый высокой люминальной концентрацией металла, а также положительным трансэпителиальным зарядом (De Baaij et al., 2012). Также парацеллюлярный транспорт зависит от проницаемости межклеточных соединений (Gröber et al., 2015). Активный транспорт магния опосредован функционированием транспортных белков TRPM 6 и TRPM 7 (transient receptor potential channel melastatin member), расположенных на апикальной мембране энтероцитов, которые также играют роль в абсорбции кальция. В то же время далеко не все механизмы транспорта магния в ЖКТ (особенно через базолатеральную мембрану) известны на данный момент (Gröber et al., 2015).

Генетически обусловленное нарушение функционирования известных механизмов транспорта магния в ЖКТ, в том числе TRPM 6, а также белков межклеточных взаимодействий, определяющих интенсивность пассивного транспорта металла, сопровождается развитием целого ряда патологических состояний и заболеваний (De Baaij et al., 2012).

Всасывание магния в ЖКТ определяется не только его содержанием в пище и обеспеченностью организма, но также химической природой соединений магния. Так, установлено, что оксид магния характеризуется низкой биодоступностью (фракционная абсорбция до 4%), тогда как хлорид магния, лактат магния и аспартат магния характеризуются вдвое большей биодоступностью (Firoz, Graber, 2001).

Наряду с этим микронутриентный состав рациона также оказывает существенное влияние на интенсивность всасывания магния (Vormann, 2016):

- *пищевые волокна*. Высокое содержание в рационе пищевых волокон снижает биодоступность магния. В то же время, учитывая высокое содержание магния во фруктах и овощах, их употребление (за счет содержания магния) нивелирует подобное действие пищевых волокон на всасывание магния;

- *фитаты*. Магний, как и целый ряд других микроэлементов, способен связываться с фитатами, присутствующими в рационе, что предотвращает его всасывание;

- *фосфаты*;

– *скорость всасывания воды* также оказывает влияние на интенсивность абсорбции магния (Оберлис с соавт., 2008);

– *витамин D* (рассмотрено ниже в аспекте регуляции обмена магния в организме).

Несмотря на имеющиеся данные об антагонизме кальция и магния, данные о взаимном влиянии данных металлов именно на стадии всасывания в ЖКТ противоречивы (Vormann, 2016).

## **Экскреция**

Основным механизмом выделения магния является его экскреция почками, поскольку, несмотря на высокое содержание магния в кале, данная фракция в основном представлена невсосавшимся металлом (Оберлис с соавт., 2008). За сутки в почках фильтруется около 2300–2400 мг магния, составляя 80% сывороточного магния (Konrad et al., 2004), из которых 90–95% реабсорбируется и лишь 3–5% (100 мг) подвергается экскреции с мочой (Gröber et al., 2015). При этом интенсивность реабсорбции магния почками варьирует в зависимости от локализации. Так, 5–15% реабсорбируется в проксимальных канальцах, а основная фракция (65–75%) подвергается реабсорбции в восходящей части петли Генле (Vormann, 2016). На дистальные извилистые канальцы приходится до 10% реабсорбции магния.

Механизмы реабсорбции магния также отличаются в зависимости от локализации. Так, в проксимальных канальцах и восходящей части петли Генле реабсорбция происходит по пассивному парацеллюлярному механизму и тесно связана с реабсорбцией калия, натрия и хлоридов, определяющих электрохимический градиент. Вместе с тем в дистальных извилистых канальцах происходит активная реабсорбция, также опосредованная функционированием TRPM 6 (De Baaij et al., 2012).

## **Регуляция**

Всасывание и экскреция магния регулируется эндокринными сигналами:

- **Витамин D.** Установлено, что холекальциферол стимулирует абсорбцию магния (Gröber et al., 2015). В то же время магний также необходим для нормального метаболизма витамина D, участвуя в обеспечении его транспорта и гидроксилирования, что свидетельствует о потенциальной взаимосвязи дефицита магния и витамина D (Zittermann et al., 2013).

- Паратиреоидный гормон также оказывает положительное влияние на обмен кальция, стимулируя его реабсорбцию, всасывание в желудочно-кишечном тракте и мобилизацию из костной ткани (Gröber et al., 2015). Кроме того, магний необходим для продукции паратирина, что также обуславливает тесную взаимосвязь между обменом магния и кальция в организме (Civitelli, Ziambaras, 2004; Rude et al., 2009).
- Эстрогены стимулируют экспрессию TRPM 6, таким образом повышая реабсорбцию магния и тормозя его потери с мочой (De Baaij et al., 2012).
- Кальцитонин и аргининвазопрессин также стимулируют реабсорбцию магния почками, оказывая влияние как на активный, так и пассивный механизмы реабсорбции (Avinash, Goud, 2013).
- Инсулин и глюкагон оказывают стимулирующее влияние на реабсорбцию магния (Laires et al., 2004).
- Адреналин приводит к снижению концентрации магния в крови, предположительно посредством интенсификации экскреции магния почками (Laires et al., 2004).

Помимо эндокринных регуляторов, реабсорбция магния может изменяться в зависимости от сдвигов в кислотно-основном равновесии. Так, установлено, что метаболический алкалоз сопровождается повышением реабсорбции магния, в то время как метаболический ацидоз, напротив, приводит к снижению интенсивности транспорта (Dai et al., 2001). Модулирующее влияние алкалоза и ацидоза на величину реабсорбции наиболее вероятно обусловлено изменением электрохимического градиента, являющегося одним из основных факторов, определяющих интенсивность транспорта (Dai et al., 2001).

Таким образом, значительное количество метаболических функций магния обуславливает необходимость сложной многокомпонентной системы регуляции обмена данного элемента, что позволяет поддерживать обеспеченность магнием на необходимом уровне.

## Магний в спорте

### Магний в рационе спортсменов

Как и в случае общей популяции, характеризующейся недостаточным потреблением магния с пищей, имеются указания на неадекватное содержание данного элемента в рационе спортсменов, что существен-

но повышает риск формирования магний-дефицитного состояния. Так, при обследовании спортсменов сборной университетской команды установлено, что уровень потребления всех микронутриентов был в норме или превышал таковую, за исключением магния и витамина E (Hinton et al., 2004). Аналогично, низкий уровень потребления магния с пищей был также отмечен у высококвалифицированных спортсменов из Польши (Czaja et al., 2011). Недостаточное поступление магния в организм женщин в период постменопаузы может быть связано со снижением потребления кислорода, а также повышением ЧСС после субмаксимальной физической нагрузки (Lukaski, Nielsen, 2002). Более того, на основании комплексного обследования 2570 женщин в возрасте от 18 до 79 лет установлено, что содержание магния в рационе характеризуется прямой взаимосвязью с мышечной массой, мышечной силой, а также отрицательно коррелирует с показателями воспаления (С-реактивный белок), что подчеркивает важность поддержания адекватного поступления магния в организм для поддержания физической работоспособности (Welch et al., 2016). При этом одной из причин низкого содержания магния в рационе спортсменов является низкое потребление шоколада, какао, орехов, бананов, являющихся естественными источниками магния и способных компенсировать умеренный дефицит элемента, вследствие их высокой калорийности (Скальный с соавт., 2000). Таким образом, существующие данные однозначно свидетельствуют о высоком риске алиментарного дефицита магния у спортсменов.

### **Экскреция**

Несмотря на то что интенсивная физическая нагрузка сопровождается интенсивной экскрецией целого ряда эссенциальных микроэлементов, данные в отношении экскреции магния неоднозначны. Так, при снижении сывороточной концентрации магния после физической нагрузки отмечается снижение его экскреции с мочой за счет увеличения тубулярной реабсорбции Mg (Mountokalakis et al., 1985), в то время как повышение концентрации магния в крови в период восстановления приводит к дальнейшему увеличению экскреции (Rayssiguier et al., 1990). Интересно, что не только интенсивность физической нагрузки, но и сочетание различных режимов оказывает существенное влияние на экскрецию магния. Так, гипокинезия в течение года сопровождалась достоверным увеличением экскреции магния с мочой (55%) и калом (60%) на фоне повышения сывороточной концентрации Mg с форми-

рованием отрицательного баланса. При этом выраженность изменений нарастала по мере длительности гипокинезии (0–364 день). Сеансы физической нагрузки на фоне длительной гипокинезии сопровождались еще более выраженной экскрецией магния, превышая контрольные значения более чем в 2 раза. При этом сывороточная концентрация металла также увеличивалась (+27%) (Tsiamis et al., 2008). Установлено, что концентрация магния в сыворотке, моче, кале достоверно увеличивалась после длительного периода гипокинезии, сопровождаясь формированием отрицательного баланса магния в организме (Zorbas et al., 1999).

В то же время снижение концентрации магния в плазме после плавания не сопровождалось достоверным изменением уровня металла в моче и эритроцитах, что свидетельствует о том, что изменение концентрации магния не является следствием ни интенсификации экскреции, ни его перераспределения между компонентами крови (Laires, Alves, 1991). Результаты ранее проведенных исследований показали, что увеличение потерь магния с потом во время интенсивной физической нагрузки не может полностью обуславливать снижение уровня магния в сыворотке (Beller et al., 1975).

## **Оценка баланса магния в организме спортсменов**

Установлено, что концентрация магния в эритроцитах и сыворотке крови тренированных бегунов соответственно на 30% и 13% ниже контрольных значений. В то же время забег на 25 км сопровождался достоверным увеличением содержания магния в эритроцитах спортсменов (Casoni et al., 1990). Вместе с тем Fogelholm с соавторами (1991) не выявили достоверных отличий в эритроцитарной концентрации магния у спортсменов и здоровых волонтеров (Fogelholm et al., 1991). При обследовании спортсменов в Национальном центре спортивной медицины в Греции установлено, что среди спортсменов повышение концентрации магния отмечалось в 18% случаев, в то время как снижение относительно нормальных значений только в 3%. Практически аналогичные данные были получены при обследовании девушек-спортсменок (Malliaropoulos et al., 2013).

Стоит в то же время отметить, что содержание магния в волосах и периферической крови хоккеистов и фехтовальщиков не характери-

зовалось достоверными групповыми различиями (Nabatov et al., 2016), что может свидетельствовать об универсальности изменений гомеостаза магния вне зависимости от вида спорта.

Определено, что плазматическая концентрация магния у спортсменов характеризуется прямой взаимосвязью с максимальным потреблением кислорода, что может свидетельствовать о положительном влиянии магния на доставку кислорода к работающей мышце в условиях физической нагрузки (Lukaski et al., 1983). Результаты обследования 1453 пожилых лиц также продемонстрировали тесную взаимосвязь между уровнем магния в сыворотке крови, а также мышечной силой, даже после поправки на возраст, пол, ИМТ, физическую активность и наличие хронических заболеваний, что свидетельствует о безусловной роли магния в регуляции физиологии мышечной ткани (Dominguez et al., 2006). Несмотря на то что данное исследование было проведено без участия спортсменов, результаты позволяют предположить аналогичную взаимосвязь у лиц с высокой физической активностью.

Крайне интересными представляются данные Stendig-Lindberg, в которых отражается тесная взаимосвязь между длительным дефицитом магния, характерным для спортсменов, и внезапной сердечной смертью, причем данная взаимосвязь опосредована развитием гиперлипидемии и гипергликемии (Stendig-Lindberg, 1991). В то же время было установлено, что дефицит магния у спортсменов характеризуется взаимосвязью с изменениями на энцефалограмме (Delorme et al., 1992). Проведенное нами ранее обследование гимнастов также выявило дефицит магния, ассоциированный с дисбалансом других эссенциальных микроэлементов, сопровождающийся повышением нервно-мышечной возбудимости (Скальный с соавт., 2000).

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что спортсмены характеризуются высоким риском развития дефицита магния, что может быть следствием как недостаточного его потребления с пищей, так и интенсификации экскреции. При этом формирующийся дефицит магния может негативно сказываться не только на работоспособности, но и повышать риск развития соматических заболеваний, существенно ограничивающих физическую активность.

## Реакция уровня магния в крови в ответ на физическую нагрузку

### *Клинические данные*

Помимо анализа обеспеченности организма спортсменов, целым рядом исследователей изучено влияние непосредственно нагрузки на механизмы регуляции обмена магния. Так, при обследовании спортсменов, тренирующихся к марафонскому бегу, установлено, что концентрация магния в цельной крови характеризуется достоверным снижением после 1 и 2 месяцев тренировки по сравнению с исходными значениями, что, по мнению авторов, может быть связано с перераспределением магния из крови в ткани (Resina et al., 1994). При обследовании спортсменов, бегущих марафон, также было установлено, что сывороточная концентрация магния характеризуется достоверным увеличением через 2 часа бега, существенно снижается к концу, но возвращается к исходным (донагрузочным) значениям через 1 час отдыха (Franz et al., 1985). В то же время ранее было установлено, что марафонский бег сопровождается достоверным снижением концентрации магния в сыворотке крови даже после коррекции по уровню белка, что нивелировало возможное изменение влияния степени гидратации организма (Rose et al., 1970). На основании исследования с нарастающей нагрузкой было высказано предположение, что динамика изменения концентрации магния в периферической крови спортсменов с нормальной гидратацией может являться следствием характерных изменений уровня ряда гормонов (Soria et al., 2014).

Достоверных различий в сывороточной концентрации магния у дзюдоистов во время стабильного веса и перед соревнованием выявлено не было. Вместе с тем содержание Mg в эритроцитах перед соревнованием характеризуется достоверным 45% увеличением (Matias et al., 2015). Интересно, что выраженное (>2%) снижение объема внутриклеточной жидкости в ходе интенсивной физической нагрузки у дзюдоистов оказывает существенное негативное влияние на силу кисти, в то время как повышение уровня магния в эритроцитах может оказывать протективный эффект (Matias et al., 2010).

У высококлассных гандболистов интенсивность тренировки при увеличении ЧСС свыше 80% от исходного характеризовалась отрицательной взаимосвязью с плазматической концентрацией магния, однако уровень Mg в эритроцитах увеличивался по мере интенсивности нагрузки (Molina-López et al., 2012). Данные наблюдения согласуются

с результатами ранее проведенных исследований, продемонстрировавших достоверное снижение уровня ионизированного магния в цельной крови и сыворотке после упражнений на велоэргометре, в то время как концентрация  $Mg^{2+}$  в тромбоцитах и эритроцитах характеризовалась достоверным повышением, не сопровождаясь при этом изменением общего уровня магния (Moogen et al., 2005). 90-минутная нагрузка на велоэргометре также сопровождалась достоверным снижением как ионизированного, так и общего магния в цельной крови на 13% и 10% соответственно. Показатели возвращались на исходный уровень через 2,5 часа (Terink et al., 2016). Интересно, что концентрация магния в крови футболистов характеризуется достоверным снижением после периода активного отдыха по сравнению с периодом активной тренировки, а также контрольными значениями группы лиц, не занимающихся спортом (Hutchinson, 2014).

Наконец, на основании параллельного исследования концентрации магния и активности КФК сыворотки крови во время и после 120-км похода, сопровождавшегося однонаправленными изменениями данных параметров, было высказано предположение, что повышение уровня магния в сыворотке может являться следствием рабдомиолиза или же нарушения целостности мембран (Stendig-Lindberg et al., 1987).

#### *Экспериментальные данные*

Экспериментальные исследования также подтверждают влияние физической нагрузки на обмен магния. Острая физическая нагрузка плаванием до истощения у лабораторных крыс сопровождалась достоверным увеличением концентрации как общего, так и ионизированного магния, в то время как соотношение ионизированного магния к общему уровню, а также  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$  характеризовались достоверным снижением. Более того, корреляционный анализ продемонстрировал прямую взаимосвязь между уровнем ионизированного магния и концентрацией лактата, общего белка, альбумина, азота мочевины, креатинина и мочевой кислоты, а также активности АЛТ, ЩФ, ЛДГ, КФК, в то время как уровень глюкозы, ТАГ и ЛПНП-ХС характеризовались отрицательной корреляцией, что, по крайней мере частично, подтверждает регуляторную роль магния в отношении энергетического обмена в условиях физической нагрузки (Rahman et al., 2014). В ряде других исследований, напротив, интенсивная физическая нагрузка плаванием (60 мин/сут, 5 дней/нед) не приводила к достоверным изменениям уровня магния в паренхиме почек, печени, легких,

а также скелетной мускулатуре (Kuru et al., 2003) и селезенке (Karpañoğlu et al., 2003).

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о снижении уровня магния в крови лиц, подверженных интенсивной физической нагрузке. Наиболее вероятное объяснение данному факту дали Nielsen и Lukaski (2006), предположив, что в ходе реализации интенсивной физической нагрузки происходит перераспределение магния в ткани, преимущественно в скелетную мускулатуру и жировую ткань (рис. 7.1). В работающей скелетной мускулатуре магний активно использу-



**Рис. 7.1.** Поддержание баланса магния в крови в состоянии покоя обеспечивается постоянным обменом между основными депо и кровью. В условиях физической нагрузки магний перераспределяется из обменного пула крови в работающую мышцу и жировую ткань для удовлетворения возросших энергетических потребностей организма посредством реализации кофакторной функции

ется в качестве кофактора ферментов энергообеспечения в ответ на повышенную потребность ткани в энергии. В адипоцитах, в свою очередь, магний принимает участие в активации липолиза, сопровождающегося выделением жирных кислот, которые могут быть подвержены  $\beta$ -окислению также с выделением энергии (Nielsen, Lukaski, 2006). Данное предположение, по крайней мере косвенно, подтверждается недавними исследованиями опухолевых клеток, которые в условиях повышенной потребности в энергии и пластическом материале повышают интенсивность захвата магния (Trapani et al., 2013).

## Применение магния

В связи с широко известными положительными эффектами магния, данный элемент часто используется в составе биологически-активных добавок или продуктов спортивного питания для повышения работоспособности. При этом экспериментальные и клинические исследования показали, что прием магния оказывает положительное влияние на различные стороны метаболизма.

### Эксперимент

В экспериментальных исследованиях было показано, что лабораторные животные с дефицитом магния (50 и 100 мкг/г в пище) характеризовались меньшей работоспособностью по сравнению с нормальными показателями (4 ч vs 6 ч при тесте на тредмиле). В то же время дополнительное употребление минеральной воды, содержащей 85 мкг/мл Mg, предотвращало развитие дефицита магния и снижение работоспособности (Keen et al., 1987). Аналогично, внутрибрюшинное введение сульфата магния (90 мг/кг/сут) за 30 мин до плавания сопровождалось увеличением работоспособности песчанок на 71% (по времени плавания). Более того, прием магния характеризовался достоверным снижением уровня лактата в сыворотке крови и увеличением концентрации глюкозы по сравнению с контрольными значениями (Cheng et al., 2010), что согласуется с результатами ранее проведенных авторами исследований с использованием физической нагрузки в виде бега на тредмиле (Chen et al., 2009).

Также показано, что внутрибрюшинное введение магния за 30 минут до бега на тредмилле (20 м/мин – 60 мин) сопровождалось достоверным увеличением концентрации лактата и глюкозы во время физиче-

ской нагрузки, которая, тем не менее, после окончания нагрузки возвращалась к норме. Таким образом, авторы предполагают, что положительное влияние магния на организм в условиях физической нагрузки может быть опосредовано увеличением клиренса лактата и повышением доступности глюкозы для периферических тканей (Chen et al., 2014).

## **Клиника**

Результаты клинических наблюдений также демонстрируют положительное влияние приема магния на организм в условиях интенсивной физической нагрузки. Так, прием магния в течение 4 недель в дозе 10 мг/кг/сут на фоне физической нагрузки в виде 90–120-минутной тренировки (5 дней/нед) сопровождалось достоверным снижением концентрации лактата по сравнению с тренирующимися спортсменами, не получающими магний (Cinar et al, 2006).

Ранее проведенные исследования также показали взаимосвязь между обеспеченностью организма магнием и работоспособностью. Так, применение магния в дозе 8 мг/кг/сут в течение 7-дневной тренировочной программы приводило к повышению как абсолютных, так и относительных значений мышечной силы четырехглавой мышцы по сравнению с контрольной группой (Brilla, Haley, 1992). Аналогично, в более поздних исследованиях выявлена положительная корреляция между поступлением магния с пищей и рядом показателей мышечной силы, а также упражнений с прыжками (Santos et al., 2012).

Установлено, что применение женщинами, занимающимися фитнесом, 300 мг магния в течение 12 недель сопровождалось более выраженным улучшением показателей физической работоспособности во время выполнения короткой серии упражнений, чем у обследуемых, характеризующихся недостаточной обеспеченностью магния до начала исследования (Veronese et al., 2014). В то же время сравнительный анализ влияния хронического и острого воздействия магния на работоспособность после 40-км бега показал, что хронический прием 300 мг/сут магния не является более эффективным по сравнению с разовым приемом аналогичной дозы, что свидетельствует об отсутствии кумулятивного эффекта (Kass, Póeira, 2015). Стоит отметить, что детальное исследование Finstad с соавторами (2000) показало, что прием оксида магния в дозе 212 мг/сут сопровождалось достоверным повышением концентрации ионизированного магния в крови, хотя не оказывало существенного влияния на рабо-

тоспособность и восстановление после нагрузки на тредмиле (Finstad et al., 2001).

Установлено, что прием 365 мг магния в сутки не сопровождалось достоверным увеличением уровня магния в сыворотке и мышце, а также не приводило к сколько-нибудь значимому повышению работоспособности в ходе 42-км марафонского бега. Более того, не было отмечено эффекта на интенсивность повреждения мышц, а также восстановление мышечной функции после нагрузки у спортсменов с нормальным уровнем магния (Terblanche et al., 1992). Несмотря на отсутствие влияния на показатели работоспособности во время отжиманий после 30-минутного теста на велоэргометре, прием 300 мг магния в течение 2 недель сопровождался снижением величины систолического артериального давления и ЧСС (Kass et al., 2013). Систематический обзор литературы, проведенный в 2000 году, продемонстрировал отсутствие достоверного влияния приема магния на работоспособность спортсменов. В то же время автор отмечает, что подобный результат может быть следствием недостаточного количества наблюдений, а также их гетерогенности (Newhouse, Finstad, 2000).

Также было продемонстрировано протективное действие магнийсодержащих добавок в отношении окислительного стресса и воспаления, ассоциированного с физической нагрузкой. Прием 500 мг/сут Mg в течение 28 дней приводил к достоверному снижению окислительного повреждения ДНК в лимфоцитах периферической крови как в контрольной группе, так и в группе регбистов. В то же время последние характеризовались более выраженным эффектом магния (Petrović et al., 2016). Интересно, что воздействие магния *in vitro* оказывает существенное влияние на окислительный стресс и фагоцитоз гранулоцитов, однако его прием спортсменами с нормальной обеспеченностью магнием не оказывал существенного влияния на активность иммунных клеток (Moogen et al., 2003). Помимо этого, прием магния в данном режиме сопровождался достоверным увеличением концентрации АКТГ, а также предотвращением резкого повышения уровня ИЛ-6 и соотношения нейтрофилов и лимфоцитов у регбистов по сравнению с группой спортсменов, не принимающих магний (Dmit-rašinović et al., 2016).

Проведенные исследования также показали возможность воздействия магнийсодержащих добавок на различные аспекты метаболизма. Так, прием магния в дозе 10 мг/кг массы тела как борцами тхэквондо, так и волонтерами сопровождалось достоверным увеличением уровня тестостерона, однако у спортсменов данное повышение было

более выраженным (Cinar et al., 2011), что также сопровождается достоверным увеличением уровня меди и цинка в плазме крови (Cinar et al., 2007). В более ранних исследованиях было показано, что прием оротата магния снижает интенсивность стрессовой реакции организма на интенсивную физическую нагрузку, при этом не оказывая влияния на работоспособность, что может быть связано с модификацией углеводного, электролитного, энергетического обмена (Golf et al., 1998). Вместе с тем плацебо-контролируемое исследование, в ходе которого спортсмены принимали цинк-магний-аспартат в течение 8-недельного курса тренировок, не приводило к достоверному изменению как каталитических, так и анаболических гормонов, состава организма, а также показателей физической работоспособности (Wilborn et al., 2004). Также не было выявлено достоверного влияния приема комплекса цинк-магний-аспартат на концентрацию аммиака в плазме крови во время и после интенсивной тренировки (Tuttle et al., 1995).

Таким образом, спортсмены характеризуются высоким риском развития дисбаланса магния, что обуславливает необходимость коррекции обмена данного элемента в организме. В связи с этим повышение уровня магния в организме спортсменов может приводить к повышению функциональных резервов организма путем воздействия на различные механизмы. Несмотря на то что соединения магния обладают низкой токсичностью, в первую очередь коррекция баланса магния в организме должна проводиться посредством составления адекватного рациона, тогда как прием магний-содержащих препаратов следует проводить на основании адекватной оценки обеспеченности организма данным элементом, а также другими эссенциальными элементами.

### **Литература:**

1. *Alexander, R.T., Hoenderop, J.G., & Bindels, R.J. (2008).* Molecular determinants of magnesium homeostasis: insights from human disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 19(8), 1451–1458.
2. *Avinash, S.S., & Goud, B.M. (2013).* Magnesium Metabolism in Menopause. In *Nutrition and Diet in Menopause* (pp. 213–223). Humana Press.
3. *Beller, G.A., Maher, J.T., Hartley, L.H., Bass, D.E., & Wacker, W.E. (1975).* Changes in serum and sweat magnesium levels during work in the heat. *Aviation, space, and environmental medicine*, 46(5), 709–712.
4. *Brilla, L.R., & Haley, T.F. (1992).* Effect of magnesium supplementation on strength training in humans. *Journal of the American College of Nutrition*, 11(3), 326–329.

5. Casoni, I., Guglielmini, C., Graziano, L., Reali, M. G., Mazzotta, D., & Ab-basciano, V. (1990). Changes of magnesium concentrations in endurance athletes. *International journal of sports medicine*, 11(03), 234–237.

6. Chen, H.Y., Cheng, F.C., Pan, H.C., Hsu, J.C., & Wang, M.F. (2014). Mag-nesium enhances exercise performance via increasing glucose availability in the blood, muscle, and brain during exercise. *PloS one*, 9(1), e85486.

7. Chen, Y.J., Chen, H.Y., Wang, M.F., Hsu, M.H., Liang, W.M., & Cheng, F.C. (2009). Effects of magnesium on exercise performance and plasma glucose and lactate concentrations in rats using a novel blood-sampling technique. *Applied Phy-siology, Nutrition, and Metabolism*, 34(6), 1040–1047.

8. Cheng, S.M., Yang, L.L., Chen, S.H., Hsu, M.H., Chen, I.J., & Cheng, F.C. (2010). Magnesium sulfate enhances exercise performance and manipulates dyna-mic changes in peripheral glucose utilization. *European journal of applied physio-logy*, 108(2), 363–369.

9. Chiuve, S.E., Korngold, E.C., Januzzi, J.L., Gantzer, M.L., & Albert, C.M. (2011). Plasma and dietary magnesium and risk of sudden cardiac death in women. *The American journal of clinical nutrition*, 93(2), 253–260.

10. Cinar, V., Nizamlioglu, M., Moğulkoc, R. (2006). The effect of magnesium supplementation on lactate levels of sportsmen and sedanter. *Acta Physiologica Hungarica*, 93(2–3), 137–144.

11. Cinar, V., Mogulkoc, R., Baltaci, A.K., & Nizamlioglu, M. (2007). Effect of magnesium supplementation on some plasma elements in athletes at rest and exhaustion. *Biological trace element research*, 119(2), 97–102.

12. Cinar, V., Polat, Y., Baltaci, A.K., & Mogulkoc, R. (2011). Effects of mag-nesium supplementation on testosterone levels of athletes and sedentary subjects at rest and after exhaustion. *Biological trace element research*, 140(1), 18–23.

13. Civitelli, R., & Ziambaras, K. (2004). Calcium, Magnesium, and Vitamin D Absorption, Metabolism, and Deficiency. *Encyclopedia of Gastroenterology*: AE, 1, 248.

14. Cowan, J.A. (2002). Structural and catalytic chemistry of magnesium-dependent enzymes. *Biometals*, 15(3), 225–235.

15. Czaja, J., Lebiezinska, A., Marszall, M., & Szefer, P. (2011). Evaluation for magnesium and vitamin B6 supplementation among Polish elite athletes. *Rocz-niki Państwowego Zakładu Higieny*, 62(4).

16. Dai, L.J., Ritchie, G., Kerstan, D., Kang, H.S., Cole, D.E., & Quamme, G.A. (2001). Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. *Physiological reviews*, 81(1), 51–84.

17. Delorme, O., Bourdin, H., Viel, J.F., Rigaud, M.L., & Kantelip, J.P. (1992). Spectral analysis of electroencephalography data in athletes with low erythrocyte magnesium. *Magnesium research*, 5(4), 261–264.
18. Dibaba, D.T., Xun, P., & He, K. (2014). Dietary magnesium intake is inversely associated with serum C-reactive protein levels: meta-analysis and systematic review. *European journal of clinical nutrition*, 68(4), 510–516.
19. Dmitrašinić, G., Pešić, V., Stanić, D., Plečaš-Solarović, B., Dajak, M., & Ignjatović, S. (2016). ACTH, Cortisol and IL-6 Levels in Athletes Following Magnesium Supplementation. *Journal of Medical Biochemistry*, 35(4), 375–384.
20. Dominguez, L.J., Barbagallo, M., Lauretani, F., Bandinelli, S., Bos, A., Corsi, A.M., ... & Ferrucci, L. (2006). Magnesium and muscle performance in older persons: the InCHIANTI study. *The American journal of clinical nutrition*, 84(2), 419–426.
21. Finstad, E.W., Newhouse, I.J., Lukaski, H.C., Mcauliffe, J.E., & Stewart, C.R. (2001). The effects of magnesium supplementation on exercise performance. *Medicine and science in sports and exercise*, 33(3), 493–498.
22. Firoz, M., & Graber, M. (2001). Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnesium research*, 14(4), 257–262.
23. Fogelholm, M., Laakso, J., Lehto, J., & Ruokonen, I. (1991). Dietary intake and indicators of magnesium and zinc status in male athletes. *Nutrition research*, 11(10), 1111–1118.
24. Ford, E.S., Li, C., McGuire, L.C., Mokdad, A.H., & Liu, S. (2007). Intake of dietary magnesium and the prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Obesity*, 15(5), 1139–1146.
25. Franz, K.B., Rüdell, H., Todd, G.L., Dorheim, T.A., Buell, J.C., & Eliot, R.S. (1985). Physiologic changes during a marathon, with special reference to magnesium. *Journal of the American College of Nutrition*, 4(2), 187–194.
26. Golf, S.W., Bender, S., & Grüttner, J. (1998). On the significance of magnesium in extreme physical stress. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 12, 197–202.
27. Gonzalez, W., Altieri, P.I., Alvarado, S., Banchs, H.L., Escobales, N., Crespo, M., & Borges, W. (2013). Magnesium: the forgotten electrolyte. *Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico*, 105(3), 17–20.
28. Gröber, U., Schmidt, J., & Kisters, K. (2015). Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*, 7(9), 8199–8226.
29. Grzebisz, W. (2011). Magnesium—food and human health. *Journal of Elementology*, 16(2).
30. Günther, T. (2006). Concentration, compartmentation and metabolic function of intracellular free Mg<sup>2+</sup>. *Magnesium research*, 19(4), 225–236.

31. *Hartwig, A. (2001)*. Role of magnesium in genomic stability. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 475(1), 113–121.
32. *Hinton, P.S., Sanford, T.C., Davidson, M.M., Yakushko, O.F., & Beck, N.C. (2004)*. Nutrient intakes and dietary behaviors of male and female collegiate athletes. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 14(4), 389–405.
33. *Hutchinson, G.A. (2014)*. Serum magnesium in professional footballers during training and after a week of reduced training: original research article. *International SportMed Journal*, 15(3), 260–264.
34. JHF De Baaij, JGJ Hoenderop, RJM Bindels, Regulation of magnesium balance: Lessons learned from human genetic disease. *Clin. Kidney J.* 2012, 5, i15–i24.
35. *Kaptanoğlu, B., Turgut, G., Genc, O., Enli, Y., Karabulut, I., Zencir, M., & Turgut, S. (2003)*. Effects of acute exercise on the levels of iron, magnesium, and uric acid in liver and spleen tissues. *Biological trace element research*, 91(2), 173–177.
36. *Kass, L.S., & Poeira, F. (2015)*. The effect of acute vs chronic magnesium supplementation on exercise and recovery on resistance exercise, blood pressure and total peripheral resistance on normotensive adults. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 12(1), 19.
37. *Kass, L., Skinner, P., & Poeira, J.F. (2013)*. A pilot study on the effects of magnesium supplementation with high and low habitual dietary magnesium intake on resting and recovery from aerobic and resistance exercise and systolic blood pressure. *Journal of Sports Science and Medicine*.
38. *Keen, C.L., Lowney, P., Gershwin, M.E., Hurley, L.S., & Stern, J.S. (1987)*. Dietary magnesium intake influences exercise capacity and hematologic parameters in rats. *Metabolism*, 36(8), 788–793.
39. *Konrad, M., Schlingmann, K.P., & Gudermann, T. (2004)*. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 286(4), F599–F605.
40. *Kuru, O., Sentürk, Ü.K., Gündüz, F., Aktekin, B., & Aktekin, M.R. (2003)*. Effect of long-term swimming exercise on zinc, magnesium, and copper distribution in aged rats. *Biological trace element research*, 93(1–3), 105–111.
41. *Laires, M.J., & Alves, F. (1991)*. Changes in plasma, erythrocyte, and urinary magnesium with prolonged swimming exercise. *Magnesium research*, 4(2), 119–122.
42. *Laires, M.J., Monteiro, C.P., & Bicho, M. (2004)*. Role of cellular magnesium in health and human disease. *Front Biosci*, 9(262), 76.

43. Larsson, S.C., Orsini, N., & Wolk, A. (2012). Dietary magnesium intake and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *The American journal of clinical nutrition*, 95(2), 362–366.

44. Lukaski, H.C., & Nielsen, F.H. (2002). Dietary magnesium depletion affects metabolic responses during submaximal exercise in postmenopausal women. *The Journal of nutrition*, 132(5), 930–p935.

45. Lukaski, H.C., Bolonchuk, W.W., Klevay, L.M., Milne, D.B., & Sandstead, H.H. (1983). Maximal oxygen consumption as related to magnesium, copper, and zinc nutriture. *The American journal of clinical nutrition*, 37(3), 407–415.

46. Malliaropoulos, N., Tsitis, K., Porfiriadou, A., Papalada, A., Ames, P.R., Del Buono, A., ... & Maffulli, N. (2013). Blood phosphorus and magnesium levels in 130 elite track and field athletes. *Asian journal of sports medicine*, 4(1), 49.

47. Matias, C.N., Monteiro, C.P., Santos, D.A., Martins, F., Silva, A.M., Laires, M.J., & Sardinha, L.B. (2015). Magnesium and phase angle: a prognostic tool for monitoring cellular integrity in judo athletes. *Magnesium research*, 28(3), 92–98.

48. Matias, C.N., Santos, D.A., Monteiro, C.P., Silva, A.M., de Fátima Raposo, M., Martins, F., ... & Laires, M.J. (2010). Magnesium and strength in elite judo athletes according to intracellular water changes. *Magnesium research*, 23(3), 138–141.

49. Molina-López, J., Molina, J.M., Chiroso, L.J., Florea, D., Sáez, L., Milán, E., & Planells, E. (2012). Association between erythrocyte concentrations of magnesium and zinc in high-performance handball players after dietary magnesium supplementation. *Magnesium Research*, 25(2), 79–88.

50. Mooren, F.C., Golf, S.W., & Völker, K. (2003). Effect of magnesium on granulocyte function and on the exercise induced inflammatory response. *Magnesium research*, 16(1), 49–58.

51. Mooren, F.C., Golf, S.W., Lechtermann, A., & Völker, K. (2005). Alterations of ionized Mg<sup>2+</sup> in human blood after exercise. *Life sciences*, 77(11), 1211–1225.

52. Mountokalakis, T., Virvidakis, C., Loukas, A., & Mayopoulou-Symvoulidou, D. (1985). Changes in renal magnesium excretion following exercise in trained athletes. In *Magnesium deficiency* (pp. 175–177). Karger Publishers.

53. Musso, C.G. (2009). Magnesium metabolism in health and disease. *International urology and nephrology*, 41(2), 357–362.

54. Nabatov, A.A., Troegubova, N.A., Gilmudtinov, R.R., Sereda, A.P., Samoilov, A.S., & Rylva, N.V. (2016). Sport-and sample-specific features of trace elements in adolescent female field hockey players and fencers. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*.

55. Navas, F.J., & Córdova, A. (1996). Effect of magnesium supplementation and training on magnesium tissue distribution in rats. *Biological trace element research*, 53(1), 137–145.
56. Newhouse, I.J., & Finstad, E.W. (2000). The effects of magnesium supplementation on exercise performance. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 10(3), 195–200.
57. Nielsen, F.H. (2010). Magnesium, inflammation, and obesity in chronic disease. *Nutrition reviews*, 68(6), 333–340.
58. Nielsen, F.H., & Lukaski, H.C. (2006). Update on the relationship between magnesium and exercise. *Magnesium research*, 19(3), 180–189.
59. Petrović, J., Stanić, D., Dmitrašinović, G., Plečaš-Solarović, B., Ignjatović, S., Batinić, B., ... & Pešić, V. (2016). Magnesium supplementation diminishes peripheral blood lymphocyte DNA oxidative damage in athletes and sedentary young man. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.
60. Rahman, M.M., Lee, S.J., Mun, A.R., Adam, G.O., Park, R.M., Kim, G.B., ... & Kim, S.Z. (2014). Relationships between blood Mg<sup>2+</sup> and energy metabolites/enzymes after acute exhaustive swimming exercise in rats. *Biological trace element research*, 161(1), 85–90.
61. Rayssiguier, Y., Guezennec, C.Y., & Durlach, J. (1990). New experimental and clinical data on the relationship between magnesium and sport. *Magnesium research*, 3(2), 93–102.
62. Resina, A., Brettoni, M., Gatteschi, L., Galvan, P., Orsi, F., & Rubenni, M.G. (1994). Changes in the concentrations of plasma and erythrocyte magnesium and of 2, 3-diphosphoglycerate during a period of aerobic training. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 68(5), 390–394.
63. Rose, L.I., Carroll, D.R., Lowe, S.L., Peterson, E.W., & Cooper, K.H. (1970). Serum electrolyte changes after marathon running. *Journal of applied physiology*, 29(4), 449–451.
64. Rude, R.K., Singer, F.R., & Gruber, H.E. (2009). Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency. *Journal of the American College of Nutrition*, 28(2), 131–141.
65. Santos, D.A., Matias, C.N., Monteiro, C.P., Silva, A.M., Rocha, P.M., Minderico, C.S., ... & Laires, M.J. (2012). Magnesium intake is associated with strength performance in elite basketball, handball and volleyball players. *Magnesium research*, 24(4), 215–219.
66. Shechter, M. (2010). Magnesium and cardiovascular system. *Magnesium research*, 23(2), 60–72.

67. *Simmons, D., Joshi, S., & Shaw, J. (2010)*. Hypomagnesaemia is associated with diabetes: Not pre-diabetes, obesity or the metabolic syndrome. *Diabetes research and clinical practice*, 87(2), 261–266.

68. *Soria, M., González-Haro, C., Ansón, M.A., Iñigo, C., Calvo, M.L., & Escanero, J.F. (2014)*. Variations in serum magnesium and hormonal levels during incremental exercise. *Magnesium Research*, 27(4), 155–164.

69. *Stendig-Lindberg, G. (1991)*. Sudden death of athletes: is it due to long-term changes in serum magnesium, lipids and blood sugar?. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 3(2), 153–164.

70. *Stendig-Lindberg, G., Shapiro, Y., Epstein, Y., Galun, E., Schonberger, E., Graff, E., & Wacker, W.E. (1987)*. Changes in serum magnesium concentration after strenuous exercise. *Journal of the American College of Nutrition*, 6(1), 35–40.

71. *Terblanche, S., Noakes, T.D., Dennis, S.C., Marais, D.W., & Eckert, M. (1992)*. Failure of magnesium supplementation to influence marathon running performance or recovery in magnesium-replete subjects. *International journal of sport nutrition*, 2(2), 154–164.

72. *Terink, R., Balvers, M.G., Hopman, M.T., Witkamp, R.F., Mensink, M., & Gunnewiek, J.M.K. (2016)*. Decrease in Ionized and Total Magnesium Blood Concentrations in Endurance Athletes Following an Exercise Bout Restores Within Hours—Potential Consequences for Monitoring and Supplementation. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 1–22.

73. *Trapani, V., Arduini, D., Cittadini, A., & Wolf, F.I. (2013)*. From magnesium to magnesium transporters in cancer: TRPM7, a novel signature in tumour development. *Magnesium Research*, 26(4), 149–155.

74. *Tsiamis, C.B., Kakuris, K.K., Deogenov, V.A., & Yerullis, K.B. (2008)*. Magnesium loss in magnesium deficient subjects with and without physical exercise during prolonged hypokinesia. *Clinical & Investigative Medicine*, 31(1), 16–23.

75. *Tuttle, J.L., Potteiger, J.A., Evans, B.W., & Ozmun, J.C. (1995)*. Effect of acute potassium-magnesium aspartate supplementation on ammonia concentrations during and after resistance training. *International journal of sport nutrition*, 5(2), 102–109.

76. *Veronese, N., Berton, L., Carraro, S., Bolzetta, F., De Rui, M., Perissinotto, E., ... & Coin, A. (2014)*. Effect of oral magnesium supplementation on physical performance in healthy elderly women involved in a weekly exercise program: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 100(3), 974–981.

77. *Volpe, S.L. (2013)*. Magnesium in disease prevention and overall health. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 4(3), 378S–383S.

78. *Volpe, S.L. (2013)*. Magnesium in disease prevention and overall health. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 4(3), 378S–383S.

79. *Vormann, J. (2003)*. Magnesium: nutrition and metabolism. *Molecular aspects of medicine*, 24(1), 27–37.

80. *Vormann, J. (2016)*. Magnesium and Kidney Health-More on the 'Forgotten Electrolyte'. *American journal of nephrology*, 44(5), 379–380.

81. *Vormann, J. (2016)*. Magnesium: nutrition and homeostasis. *AIMS Public Health*, 3(2), 329–340.

82. *Welch, A.A., Kelaiditi, E., Jennings, A., Steves, C.J., Spector, T.D., & MacGregor, A. (2016)*. Dietary Magnesium Is Positively Associated With Skeletal Muscle Power and Indices of Muscle Mass and May Attenuate the Association Between Circulating C-Reactive Protein and Muscle Mass in Women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 31(2), 317–325.

83. *Wilborn, C.D., Kerksick, C.M., Campbell, B.I., Taylor, L.W., Marcello, B.M., Rasmussen, C.J., ... & Kreider, R.B. (2004)*. Effects of zinc magnesium aspartate (ZMA) supplementation on training adaptations and markers of anabolism and catabolism. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 1(2), 12.

84. *Wolf, F.I., & Trapani, V. (2008)*. Cell (patho) physiology of magnesium. *Clinical science*, 114(1), 27–35.

85. *Zhang, W., Iso, H., Ohira, T., Date, C., Tamakoshi, A., & JACC Study Group. (2012)*. Associations of dietary magnesium intake with mortality from cardiovascular disease: the JACC study. *Atherosclerosis*, 221(2), 587–595.

86. *Zittermann, A. (2013)*. Magnesium deficit-overlooked cause of low vitamin D status?. *BMC medicine*, 11(1), 229.

87. *Zorbas, Y.G., Kakurin, V.J., Afonin, V.B., Charapakhin, K.P., & Denogradov, S.D. (1999)*. Magnesium supplements' effect on magnesium balance in athletes during prolonged restriction of muscular activity. *Kidney and Blood Pressure Research*, 22(3), 146–153.

88. *Скальный, А.В., Орджоникидзе, З.Г., Громова, О.А. (2000)*. Макро- и микроэлементы в физической культуре и спорте. М.: КМК.

## ГЛАВА 8. КАЛЬЦИЙ

---

# Ca

Из общего количества кальция, содержащегося в организме человека, 99% находится в структуре костной ткани в форме фосфата. При этом, помимо структурной функции, кальций костной ткани также выполняет роль депо, поддерживающего внутри- и внеклеточные уровни кальция в организме в ответ на различные стимулы. Кальций, не связанный с костной тканью, составляет лишь 1% от общего количества и распределен в мягких тканях (Peacock, 2010). В то же время, несмотря на относительно небольшое содержание (1%), кальций выполняет значительное количество биологических функций, среди которых – участие в мышечном сокращении, свертывание крови, передача нервных импульсов, функционирование в качестве вторичного мессенджера и т.д. (Pravina et al., 2013).

Баланс кальция в организме поддерживается взаимодействием трех процессов: всасывание, остеогенез и ремоделирование кости, а также почечная экскреция (Reilly, Ellison, 2000). В связи с наличием фундаментальных трудов, посвященных рассмотрению механизмов транс-эпителиального переноса кальция в процессе всасывания и реабсорбции (Hoenderop et al., 2005; Mensenkamp et al., 2006), нами будут рассмотрены только основные аспекты данных процессов.

### **Всасывание**

В среднем взрослый человек получает с пищей 1 г кальция в сутки и только 0,35 г из этого количества эффективно всасывается в ЖКТ (Hoenderop et al., 2005). В то же время, как и в случае других элемен-

тов, целый ряд компонентов пищи оказывает существенное влияние на интенсивность всасывания кальция. Так, отрицательное влияние оказывают фитаты, оксалаты, танины (чай) за счет способности связывать ионы кальция, предотвращая их взаимодействие с транспортными белками. При этом растительные волокна также оказывают отрицательное влияние на всасывание кальция, хотя их влияние опосредовано сопутствующим высоким содержанием фитатов. Целый ряд фитохимических соединений также тормозит всасывание кальция за счет комплексообразования. Вместе с тем лактоза (и ряд других углеводов, включая ксилозу, глюкозу и фруктозу), белковая пища, а также фосфо-пептиды способны стимулировать кишечную абсорбцию кальция (Guéguen, Pointillart, 2000). Отдельные аминокислоты, такие как, например, лизин и аргинин, также оказывают выраженное стимулирующее действие на всасывание кальция (Оберлис с соавт., 2008). Несмотря на то что высокое содержание жиров (свободные жирные кислоты) в рационе также должно снижать всасывание кальция за счет возможности образовывать мыла кальция (Weiser, 1984), подобное влияние *in vivo* маловероятно (Guéguen, Pointillart, 2000). Стоит отметить, что минеральный компонент пищи также оказывает существенное влияние на всасывание кальция. Так, высокое содержание фосфора или стронция может оказывать тормозное влияние на абсорбцию кальция (Оберлис с соавт., 2008). Более того, отдельные исследования продемонстрировали положительное влияние употребления жирной пищи на всасывание кальция (Wolf et al., 2000).

В ходе всасывания в тонкой кишке трансэпителиальный транспорт кальция осуществляется последовательно в 3 стадии (Bronner, 2009):

- 1) поступление кальция в клетку через кальциевые каналы (Trv6);
- 2) внутриклеточная диффузия кальция. При этом кальций находится в связи с белком кальбиндином D9k, осуществляющим внутриклеточный транспорт кальция и являющимся одним из мишеней витамина Д в регуляции обмена кальция. Более того, установлено, что ген CaBP-9k участвует в регуляции других белков – транспортеров кальция (Hong, Jeung, 2013);
- 3) экспорт посредством деятельности транспортеров на базолатеральной мембране (в основном с участием Ca-АТФазы) (Lieben et al., 2011).

## Экскреция

Основным механизмом выведения кальция из организма является выделение посредством почечной секреции, в то время как большая часть кальция, находящаяся в кале, представляет собой неусвоенный кальций пищи (Оберлис с соавт., 2008).

Экскреция кальция с мочой определяется в основном величиной канальцевой реабсорбции (Reasock, 2010). При этом большая часть фильтруемого кальция реабсорбируется в проксимальных канальцах (60–70%), тогда как 10–15% достигают дистальных канальцев и непосредственно являются той фракцией кальция, которая регулируется тропными гормонами. В связи с этим реабсорбция кальция в проксимальных канальцах происходит пассивно, а в дистальных канальцах – посредством активных механизмов, что обуславливает возможность регуляции (Reilly, Ellison, 2000). В итоге доля экскретируемого кальция составляет примерно 1–3% от общего фильтруемого количества (Mensenkamp et al., 2006). Механизм экскреции кальция почками и, в частности, трансэпителиальный перенос катионов кальция, напоминает таковой в кишечнике, хотя действуют другие представители соответствующих семейств белков. Так, на апикальной мембране транспорт осуществляется *Trv5*, внутриклеточное сопровождение опосредовано кальбиндином D28k (а также кальбиндином D9k), тогда как экспорт (экструзия) осуществляется как Ca-АТФазой базолатеральной мембраны, так и  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обменником (Lieben et al., 2011).

## Регуляция обмена кальция в организме

Регуляция обмена кальция тесно связана с обменом фосфора в организме и осуществляется посредством сложной системы тропных гормонов, основными из которых являются кальцитриол, паратиреоидный гормон, а также кальцитонин (Renkema et al., 2008).

*Кальцитриол* – активная форма витамина Д, образование которого может происходить как эндогенно (посредством фотохимического превращения дегидрохолестерола), так и экзогенно (при употреблении витамина Д3 в пищу) с последующим гидроксилированием (в печени и почках), необходимым для образования кальцитриола (Lehmann, Meurer, 2010). Основным метаболическим эффектом является повышение концентрации кальция и фосфора в крови посредством влияния на органы-мишени.

- В тонкой кишке – стимуляция всасывания кальция, что сопровождается повышением поступления в организм фосфора. Подобное

действие опосредовано положительным влиянием на транспортеры кальция, а также продукцию кальбиндинов (кальбиндин-D9k), осуществляющих внутриклеточный транспорт кальция (Hendy, 2005). Помимо этого, возможно также влияние кальцитриола на паракринные механизмы регуляции всасывания кальция (Lieben et al., 2011).

- Костная ткань. Кальцитриол стимулирует терминальную дифференцировку остеобластов и продукцию матрикса (анаболический эффект), в то время как в условиях гипокальциемии  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  также стимулирует дифференцировку остеокластов (катаболический эффект), таким образом приводя к ремоделированию костной ткани (Haussler et al., 2013).
- Почки. Витамин Д стимулирует реабсорбцию кальция и фосфора, таким образом тормозя их экскрецию, также воздействуя на транспортные белки (Lieben et al., 2011).

*Паратиреоидный гормон* – синтезируется клетками паращитовидных желез в ответ на снижение концентрации кальция в крови. Основными мишенями действия паратирина являются костная ткань и почки, в то время как всасывание кальция в кишечнике находится под прямым влиянием паратиреоидного гормона.

- Костная ткань. Паратиреоидный гормон оказывает катаболическое действие на костную ткань, стимулируя ее резорбцию остеокластами. Вместе с тем паратирин не оказывает прямого влияния на активность остеокластов, тогда как опосредует свое влияние через модуляцию метаболической активности остеобластов, на которых имеются соответствующие рецепторы. Одновременно, в случае периодического воздействия, был отмечен и анаболический эффект паратиреоидного гормона на костную ткань, что сопровождается повышением минеральной плотности кости (Hendy, 2005). Анаболический эффект может быть опосредован целым рядом механизмов, среди которых стимуляция дифференцировки остеобластов, антапоптотический эффект в остеобластах и т.д., причем инсулиноподобный фактор роста играет важнейшую роль в реализации анаболического эффекта паратиреоидного гормона (Aslan et al., 2012).
- Почки. Действие паратиреоидного гормона в дистальных канальцах нефрона приводит к повышению реабсорбции кальция посредством регуляции экспрессии транспортных белков, включая Trv6, кальбиндин D28k, а также  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обменник (Van Abel et al.,

2005). В то же время тормозное влияние паратирина на реабсорбцию кальция реализуется на уровне проксимальных канальцев (Hendy, 2005).

В свою очередь, *кальцитонин*, синтезируемый парафолликулярными (С-) клетками щитовидных желез, составляющими лишь 0,1% от общей массы железы (Broulik, 2009), тормозит резорбцию кости остеокластами, таким образом снижая концентрацию кальция в крови (Renkema et al., 2008).

В последнее время был выявлен целый ряд белков, также оказывающих влияние на обмен кальция, например фактор роста фибробластов 23 и трансмембранный белок клото (klotho) (Renkema et al., 2008).

## Кальций в спорте

### Баланс кальция

Отмечается, что спортсмены находятся в группе риска развития дефицита кальция, в том числе за счет повышения выведения с потом (Kunstel et al., 2005). Также при обследовании профессиональных велосипедистов установлено, что в результате интенсивного тренировочного процесса происходило усиление экскреции кальция с мочой и снижение его концентрации в сыворотке. В то же время после 10-дневного периода разгрузки данные изменения претерпевали обратное развитие (Dressendorfer et al., 2002). Показано, что прием кальция предотвращает избыточные потери минерала, связанные с интенсивной физической нагрузкой. Так, прием 300 мг кальция предотвращал избыточное повышение уровня кальция в потовых выделениях. Одновременно увеличение уровня кальция в моче на фоне приема может являться следствием большего количества абсорбированного кальция (Martin et al., 2007).

Несмотря на высокий риск развития дефицита кальция вследствие его потерь, ряд исследований указывает на недостаточное поступление данного минерала с пищей. Так, установлено, что среди высококлассных спортсменов, членов национальной сборной Италии, потребление кальция с пищей не только не превышало, но и было несколько ниже (хотя и недостоверно), по сравнению с контрольной группой лиц с низкой физической активностью и, более того, не достигало рекомендованных норм (Cupisti et al., 2002). При обследовании канадских спортсменов-юниоров было выявлено недостаточное поступление кальция

с пищей в 66% случаев (Gibson et al., 2011). Аналогично, при анализе рациона питания военнослужащих, также подверженных интенсивным физическим нагрузкам, несмотря на адекватное содержание микро- и макроэлементов, сохранялся риск развития дефицита кальция (Любченко et al., 2012).

Несмотря на высокий риск развития дефицита кальция у спортсменов, коррекция уровня кальция в организме должна проводиться персонализированно, исключая избыточное потребление кальций-содержащих добавок (Kunstel et al., 2005). При этом частота приема кальция у спортсменов из Канады составляла 2,3%, что соответствует второму месту по частоте приема среди минеральных добавок после железа (2,8%) (Lun et al., 2012). В то же время обследование спортсменов университетской команды показало, что среди девушек и юношей частота приема кальция может достигать 20% и 10% соответственно (Yan-nakouliia et al., 1999).

Стоит при этом также отметить, что количество потребляемого кальция в пересчете на единицу энергии рациона, как на фоне повышенной физической активности, так и при низком ее уровне, характеризовался отрицательной корреляцией с величиной набора веса и массой жировой ткани в организме (Lin et al., 2000). Соответственно концентрация кальция в сыворотке крови характеризовалась положительной корреляцией с силой мышц нижних конечностей у футболистов (Purba, Tarigan, 2017).

В отдельных исследованиях было показано, что спортсмены вне зависимости от возраста и пола характеризуются достоверно большей концентрацией кальция в периферической крови (Nikolaidis et al., 2003). Вместе с тем нельзя исключать возможность того, что в данном случае высокий уровень кальция является не показателем адекватной обеспеченности, а следствием процессов ремоделирования костной ткани и активности остеокластов под влиянием гормонов, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен.

### **Связь обмена кальция с функциональными показателями**

Несмотря на тот факт, что физическая нагрузка приводит к нарастанию костной массы, в ряде случаев может развиваться деминерализация, в случае чего прием кальция обладает протективным эффектом. Так, установлено, что прием 1 г кальция на фоне интенсивной физической нагрузки на велоэргометре при 80%  $VO_{2max}$  в течение 60 мин предотвращал повышение уровня С-терминального телопептида колла-

гена 1 типа в сыворотке крови, что может свидетельствовать о снижении активности остеокластов под влиянием кальция и протективном эффекте в отношении разрежения кости. В то же время активность костной щелочной фосфатазы не характеризовалась достоверным изменением после приема кальция (Guillemant et al., 2004). Соответственно длительный прием кальция (1 год – 1000 мг/сут) девушками, профессионально занимающимися бегом, предотвращал индуцированное физической нагрузкой снижение кортикальной, но не трабекулярной костной массы (Winters-Stone, Snow, 2004).

В ряде исследований установлена причинно-следственная взаимосвязь между снижением минеральной плотности кости у спортсменов и развитием стрессорных переломов (Myburgh et al., 1990). При этом результаты систематического анализа показали, что прием более чем 1500 мг/сут кальция сопровождается достоверным снижением стрессорных переломов у женщин-спортсменок и военнослужащих (Tenforde et al., 2010), что согласуется с результатами обследования 14 416 женщин, проходящих тренировку в ВВС США в течение 2 лет, которое показало, что прием кальция и витамина Д предотвратил примерно 187 случаев переломов, связанных с избыточной нагрузкой (Larpe et al., 2008). Одной из причин снижения минеральной плотности кости является снижение уровня половых гормонов в условиях сверхинтенсивных нагрузок (Voss et al., 1998). При этом прием кальция (35 мг/кг) на фоне интенсивной тренировки сопровождался дальнейшим увеличением нагрузка-индуцированного повышения концентрации тестостерона, что рассматривается авторами в качестве одного из механизмов повышения плотности кости и работоспособности (Cinar et al., 2009).

В то же время отмечено и синергистическое действие физической нагрузки и приема кальция в отношении нарастания минеральной плотности и массы кости. Так, прием примерно 1 г кальция в сутки, равно как и физическая нагрузка (45 мин фитнес), оказывали положительное влияние на минеральную плотность кости у девушек (Stear et al., 2003). Аналогично, было продемонстрировано потенцирующее влияние приема кальция и упражнений в умеренном режиме на остеогенез у мальчиков, что сопровождалось на 2–3% большим приростом минеральной плотности кости (Bass et al., 2007). Стоит, однако, отметить, что данные наблюдения были сделаны при обследовании лиц в период роста, а также при воздействии умеренных нагрузок, далеких от интенсивности таковых в профессиональном спорте. Одновременно

не было выявлено достоверной зависимости между потреблением кальция с пищей спортсменами (велосипедисты, бегуны) и лицами с низкой физической активностью и минеральной плотностью кости (Beshgetoor et al., 2000).

### **Регуляторные механизмы кальциевого гомеостаза у спортсменов**

Физическая нагрузка оказывает существенное влияние на регуляторные механизмы фосфорно-кальциевого обмена (Maïmoun, Sultan, 2009). Так, установлено, что 2-часовая езда на велосипеде средней интенсивности сопровождается увеличением концентрации паратиреоидного гормона на 71%, а также кальция на 3%. При этом наблюдаемое повышение концентрации кальция хотя и являлось достоверным, было обусловлено гемоконцентрацией, что свидетельствует о непосредственном стимулирующем влиянии физической нагрузки на продукцию паратиреоидного гормона (Barry, Kohrt, 2007). При обследовании молодых женщин было установлено, что 45-минутный бег при 50%  $VO_{2max}$  сопровождается повышением интенсивности обмена коллагена в костной ткани, снижением уровня ионизированного кальция через 1 и 72 часа, а также повышением концентрации паратиреоидного гормона в сыворотке крови через 24 и 72 часа (Thorsen et al., 1997). Аналогично, повышение концентрации паратирина и сопутствующее снижение уровня ионизированного кальция были выявлены при обследовании мужчин, проходящих тренировку в двух режимах, один из которых предполагал усиление интенсивности тренировки (с 70%  $VO_{2max}$  до 85%  $VO_{2max}$ ) без перерыва, в то время как во втором подходы с различной интенсивностью были разделены 40-минутным перерывом. Стоит также отметить, что наблюдаемые изменения были более выражены в последнем случае (Bouassida et al., 2003). В то же время ранее проведенные исследования показали, что непосредственно после анаэробной нагрузки концентрация кальция и паратиреоидного гормона достоверно снижается, хотя уже через 30 мин отмечается нормализация и повышение значений данных параметров (Takada et al., 1998).

Также показано, что у лиц с высокой физической активностью повышенный уровень кальцитриола ассоциирован с увеличением всасывания кальция по сравнению с лицами с низкой активностью (Zittermann et al., 2000). Дальнейшие исследования авторов, с одной стороны, подтвердили факт резкого увеличения всасывания кальция более чем на 10% после 60-минутного бега при 70% от максимальной скорости.

Вместе с тем достоверных изменений в уровне паратиреоидного гормона и кальцитриола выявлено не было (Zittermann et al., 2002). Предполагается, что основным механизмом интенсификации абсорбции кальция при физической нагрузке является действие кальцитриола, однако и другие механизмы также могут играть существенную роль (Charoenphandhu et al., 2007)

Аналогично, после окончания марафонской гонки было выявлено достоверное увеличение концентрации остеокальцина и паратиреоидного гормона соответственно на 20 и 110% по сравнению с исходным уровнем. В то же время через 3 часа после окончания нагрузки данные показатели нормализовались (Lippi et al., 2008).

Таким образом, спортсмены и лица, подверженные интенсивной физической нагрузке, характеризуются высоким риском развития дефицита кальция, который сопровождается деминерализацией кости и повышением вероятности переломов. При этом изменение уровня регуляторных гормонов направлено на поддержание гомеостаза кальция и увеличение его абсорбции из пищи.

### **Литература:**

1. Aslan, D., Andersen, M.D., Gede, L.B., de Franca, T.K., Jørgensen, S.R., Schwarz, P., & Jørgensen, N.R. (2012). Mechanisms for the bone anabolic effect of parathyroid hormone treatment in humans. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 72(1), 14–22.

2. Bass, S.L., Naughton, G., Saxon, L., Iuliano-Burns, S., Daly, R., Briganti, E.M., ... & Nowson, C. (2007). Exercise and calcium combined results in a greater osteogenic effect than either factor alone: a blinded randomized placebo-controlled trial in boys. *Journal of bone and Mineral Research*, 22(3), 458–464.

3. Barry, D.W., & Kohrt, W.M. (2007). Acute effects of 2 hours of moderate-intensity cycling on serum parathyroid hormone and calcium. *Calcified tissue international*, 80(6), 359–365.

4. Beshgetoor, D., Nichols, J.F., & Rego, I. (2000). Effect of training mode and calcium intake on bone mineral density in female master cyclists, runners, and non-athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 10(3), 290–301.

5. Bronner, F. (2009). Recent developments in intestinal calcium absorption. *Nutrition reviews*, 67(2), 109–113.

6. Broulik, P. (2009). Calcitonin and his role in regulation of calcium-phosphate metabolism. *Casopis lekaru ceskych*, 149(6), 285–287.

7. Bouassida, A., Zalleg, D., Zaouali Ajina, M., Gharbi, N., Duclos, M., Richalet, J., & Tabka, Z. (2003). Parathyroid hormone concentrations during and after two periods of high intensity exercise with and without an intervening recovery period. *European journal of applied physiology*, 88(4), 339–344.

8. Cinar, V., Baltaci, A.K., Mogulkoc, R., & Kilic, M. (2009). Testosterone levels in athletes at rest and exhaustion: effects of calcium supplementation. *Biological trace element research*, 129(1–3), 65–69.

9. Charoenphandhu, N. (2007). Physical activity and exercise affect intestinal calcium absorption: a perspective review. *J Sports Sci Technol*, 7(1), 171–181.

10. Cupisti, A., D'Alessandro, C., Castrogiovanni, S., Barale, A., & Morelli, E. (2002). Nutrition knowledge and dietary composition in Italian adolescent female athletes and non-athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 12(2), 207–219.

11. Dressendorfer, R.H., Petersen, S.R., Lovshin, S.E.M., & Keen, C.L. (2002). Mineral metabolism in male cyclists during high-intensity endurance training. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 12(1), 63–72.

12. Gibson, J.C., Stuart-Hill, L., Martin, S., & Gaul, C. (2011). Nutrition status of junior elite Canadian female soccer athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 21(6), 507–514.

13. Guéguen, L., & Pointillart, A. (2000). The bioavailability of dietary calcium. *Journal of the American College of Nutrition*, 19(sup2), 119S–136S.

14. Guillemant, J., Accarie, C., Peres, G., & Guillemant, S. (2004). Acute effects of an oral calcium load on markers of bone metabolism during endurance cycling exercise in male athletes. *Calcified tissue international*, 74(5), 407–414.

15. Haussler, M.R., Whitfield, G.K., Kaneko, I., Haussler, C.A., Hsieh, D., Hsieh, J.C., & Jurutka, P.W. (2013). Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcified tissue international*, 92(2), 77–98.

16. Hendy, G.N. (2005). Calcium-regulating hormones. In *Endocrinology* (pp. 283–299). Humana Press.

17. Hoenderop, J.G., Nilius, B., & Bindels, R.J. (2005). Calcium absorption across epithelia. *Physiological reviews*, 85(1), 373–422.

18. Hong, E.J., & Jeung, E.B. (2013). Biological significance of calbindin-D9k within duodenal epithelium. *International journal of molecular sciences*, 14(12), 23330–23340.

19. Kunstel, K. (2005). Calcium requirements for the athlete. *Current sports medicine reports*, 4(4), 203–206.

20. Любченко, Н.В., Дремин, А.Б., Фесюн, А.Д., Панченко, Л.Ф., Скальный, А.В., Скальный, А.А., & Катулин, А.Н. (2012). Об организации модернизированного питания и алиментарной обеспеченности макро-и микроэлемен-

тами военнослужащих внутренних войск МВД России. Медицинский вестник МВД, (4), 2–4.

21. *Lappe, J., Cullen, D., Haynatzki, G., Recker, R., Ahlf, R., & Thompson, K. (2008).* Calcium and vitamin D supplementation decreases incidence of stress fractures in female navy recruits. *Journal of Bone and Mineral Research*, 23(5), 741–749.

22. *Lehmann, B., & Meurer, M. (2010).* Vitamin D metabolism. *Dermatologic therapy*, 23(1), 2–12.

23. *Lieben, L., Carmeliet, G., & Masuyama, R. (2011).* Calcemic actions of vitamin D: effects on the intestine, kidney and bone. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 25(4), 561–572.

24. *Lin, Y.C., Lyle, R.M., McCabe, L.D., McCabe, G.P., Weaver, C.M., & Teegarden, D. (2000).* Dairy calcium is related to changes in body composition during a two-year exercise intervention in young women. *Journal of the American College of Nutrition*, 19(6), 754–760.

25. *Lippi, G., Schena, F., Montagnana, M., Salvagno, G.L., Banfi, G., & Guidi, G.C. (2008).* Acute variation of osteocalcin and parathyroid hormone in athletes after running a half-marathon. *Clinical chemistry*, 54(6), 1093–1095.

26. *Lun, V., Erdman, K.A., Fung, T.S., & Reimer, R.A. (2012).* Dietary supplementation practices in Canadian high-performance athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 22(1), 31–37.

27. *Maïmoun, L., & Sultan, C. (2009).* Effect of physical activity on calcium homeostasis and calciotropic hormones: a review. *Calcified tissue international*, 85(4), 277–286.

28. *Martin, B.R., Davis, S., Campbell, W.W., & Weaver, C.M. (2007).* Exercise and calcium supplementation: effects on calcium homeostasis in sportswomen. *Medicine and science in sports and exercise*, 39(9), 1481–1486.

29. *Mensenkamp, A.R., Hoenderop, J.G., & Bindels, R.J. (2006).* Recent advances in renal tubular calcium reabsorption. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 15(5), 524–529.

30. *Myburgh, K.H., Hutchins, J., Fataar, A.B., Hough, S.F., & Noakes, T.D. (1990).* Low bone density is an etiologic factor for stress fractures in athletes. *Annals of internal medicine*, 113(10), 754–759.

31. *Nikolaidis, M.G., Protosygelou, M.D., Petridou, A., Tsalis, G., Tsigilis, N., & Mougios, V. (2003).* Hematologic and biochemical profile of juvenile and adult athletes of both sexes: implications for clinical evaluation. *International journal of sports medicine*, 24(07), 506–511.

32. *Peacock, M. (2010).* Calcium metabolism in health and disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(Supplement 1), S23–S30.

33. Pravina, P., Sayaji, D., & Avinash, M. (2013). Calcium and its role in human body. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 4(2), 659–668.
34. Purba, A., & Tarigan, B. (2017, March). Essential Role of Serum Calcium for Muscle Strength in Football Athletes. In *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* (Vol. 180, No. 1, p. 012186). IOP Publishing.
35. Renkema, K.Y., Alexander, R.T., Bindels, R.J., & Hoenderop, J.G. (2008). Calcium and phosphate homeostasis: concerted interplay of new regulators. *Annals of medicine*, 40(2), 82–91.
36. Reilly, R.F., & Ellison, D.H. (2000). Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy. *Physiological reviews*, 80(1), 277–313.
37. Stear, S.J., Prentice, A., Jones, S.C., & Cole, T.J. (2003). Effect of a calcium and exercise intervention on the bone mineral status of 16–18-y-old adolescent girls. *The American journal of clinical nutrition*, 77(4), 985–992.
38. Takada, H., Washino, K., Nagashima, M.A., & Iwata, H. (1998). Response of parathyroid hormone to anaerobic exercise in adolescent female athletes. *Pediatrics International*, 40(1), 73–77.
39. Tenforde, A.S., Sayres, L.C., Sainani, K.L., & Fredericson, M. (2010). Evaluating the relationship of calcium and vitamin D in the prevention of stress fracture injuries in the young athlete: a review of the literature. *PM&R*, 2(10), 945–949.
40. Thorsen, K., Kristoffersson, A., Hultdin, J., & Lorentzon, R. (1997). Effects of moderate endurance exercise on calcium, parathyroid hormone, and markers of bone metabolism in young women. *Calcified tissue international*, 60(1), 16–20.
41. Van Abel, M., Hoenderop, J.G., van der Kemp, A.W., Friedlaender, M.M., van Leeuwen, J.P., & Bindels, R.J. (2005). Coordinated control of renal Ca<sup>2+</sup> transport proteins by parathyroid hormone. *Kidney international*, 68(4), 1708–1721.
42. Voss, L.A., Fadale, P.D., & Hulstyn, M.J. (1998). Exercise-Induced Loss of Bone Density in Athletes. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 6(6), 349–357.
43. Winters-Stone, K.M., & Snow, C.M. (2004). One year of oral calcium supplementation maintains cortical bone density in young adult female distance runners. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 14(1), 7–17.
44. Wolf, R.L., Cauley, J.A., Baker, C.E., Ferrell, R.E., Charron, M., Caggiola, A.W., ... & Kuller, L.H. (2000). Factors associated with calcium absorption efficiency in pre- and perimenopausal women. *The American journal of clinical nutrition*, 72(2), 466–471.
45. Yannakoulia, M., Keramopoulos, A., & Matalas, A.L. (2004). *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism: «Bone Mineral Density in*

Young Active Females: The Case of Dancers». *Journal of Dance Medicine & Science*, 8(4), 123–123.

46. Zittermann, A., Sabatschus, O., Jantzen, S., Platen, P., Danz, A., & Stehle, P. (2002). Evidence for an acute rise of intestinal calcium absorption in response to aerobic exercise. *European journal of nutrition*, 41(5), 189–196.

47. Zittermann, A., Sabatschus, O., Jantzen, S., Platen, P., Danz, A., Dimitriou, T., ... & Stehle, P. (2000). Exercise-trained young men have higher calcium absorption rates and plasma calcitriol levels compared with age-matched sedentary controls. *Calcified tissue international*, 67(3), 215–219.

## ГЛАВА 9. ТОКСИЧНЫЕ МЕТАЛЛЫ

---

Интенсивное индустриальное развитие привело к резкому росту выбросов токсичных микроэлементов в окружающую среду с их последующим воздействием на организм (Nriagu, 1996). При этом даже воздействие низких доз металлов в течение длительного времени может приводить к негативному воздействию на организм человека вследствие реализации механизмов токсического эффекта (Tchounwou et al., 2012). Несмотря на различия в биологическом действии токсичных металлов, данные эффекты в той или иной мере обусловлены универсальными механизмами токсичности, такими как окислительный стресс, воспаление, генотоксичность, а также эндокринная дисфункция (Valko et al., 2005).

Воздействие токсичных металлов происходит алиментарным путем (Wang et al., 2005), посредством вдыхания пыли (Zheng et al., 2010), загрязненного воздуха (Krewski, Rainham, 2007), а также употребления воды (Kavcar et al., 2009). При этом наиболее значимыми металлами по их вкладу в развитие заболеваний являются кадмий, ртуть, свинец, а также металлоид мышьяк (Jarup, 2003). Так, результаты реализации проекта ESPREME по оценке социо-экономического ущерба от воздействия токсичных металлов на территории Европейского союза показали, что ведущее место в структуре ущерба занимает: 1) снижение интеллекта (утрата IQ) вследствие воздействия свинца (44,3 млрд €/год); 2) анемия, индуцированная свинцом (15,3 млрд €/год); 3) сердечно-сосудистые заболевания вследствие интоксикации мышьяком (11,1 млрд €/год); 4) кадмий-индуцированный остеопороз (3,7 млрд €/

год); 5) мертворождение вследствие воздействия мышьяка (1,3 млрд €/год); 6) ртуть-индуцированное снижение IQ (1,3 млрд €/год).

Вышеперечисленные эффекты занимают ведущее место в структуре ущерба от воздействия токсичных элементов на организм человека. В то же время избыток токсичных металлов также ассоциирован с рядом других патологий, таких как онкологические заболевания, нейродегенерация, а также метаболический синдром (Jarup, 2003).

Важно отметить, что аккумуляция токсичных металлов в организме также может являться одной из причин *рабдомиолиза* (Huerta-Alardín et al., 2004), возникающего на фоне избыточной физической нагрузки и существенно нарушающего режим тренировок и, наконец, работоспособность спортсменов (O'Connor et al., 2008). Учитывая провоспалительное и прооксидантное действие токсичных металлов, а также роль развития окислительного стресса и активации провоспалительных сигнальных путей в развитии декомпенсации и перетренированности (Меерсон, Пшенникова, 1988; Tanskanen et al., 2010), справедливо предположить, что избыток токсичных металлов может усугублять данные процессы. В связи с вышеперечисленным высказывается предположение, что поступление в организм токсичных микроэлементов может являться одним из факторов, существенно снижающих работоспособность. При этом определяющим в данном случае является поступление металлов с пищей и часто употребляемыми биологически активными добавками. Несмотря на то что имеются указания на отсутствие превышения уровня свинца и кадмия в рационе высококлассных спортсменов – членов национальной сборной Польши (Żbikowski et al., 2006), отдельные исследования показали факт повышенного поступления целого ряда токсичных микроэлементов, включая кадмий, ртуть и свинец с пищей у спортсменов высокой квалификации (Falcó et al., 2005).

Имеются отдельные указания на относительно низкое содержание свинца и кадмия в продуктах спортивного питания (Stasiuk et al., 2010), однако отсутствие контроля качества за подобной продукцией может приводить к высокому содержанию токсичных металлов и, как следствие, высокому риску интоксикации. Так, превышение допустимого уровня содержания металлов в добавках к пище может, по крайней мере частично, обуславливать гепатотоксический эффект энергетических добавок к пище (Avelar-Escobar et al., 2012). В частности, бесконтрольное применение биологически активных добавок к пище с целью повышения работоспособности может быть ассоциировано с накоплением мышьяка и признаками интоксикации (Perera et al., 2013).

Несмотря на риски повышенного поступления токсичных микроэлементов в организм спортсменов, данные, характеризующие уровень тяжелых металлов, достаточно вариабельны. Так, с одной стороны, в ряде исследований выявлено повышение содержания токсичных металлов в организме лиц с высокой физической активностью. Например, выполнение максимальной нагрузки спортсменами-борцами приводило к достоверному повышению уровня никеля в сыворотке крови, сопровождающемуся статистически значимым снижением концентрации алюминия, скандия и вольфрама (Otag et al., 2014). Нами также было отмечено повышение содержания кадмия, лития, свинца в волосах студентов-спортсменов по сравнению с лицами с низкой физической активностью, в то время как уровень ртути, напротив, снижался по мере повышения физической активности (Zaitseva et al., 2015). При этом было показано, что повышенный уровень кадмия в волосах студентов-спортсменов тесно взаимосвязан с рядом функциональных показателей сердечно-сосудистой системы (Решетняк с соавт., 2010). Аналогично, интенсивная тренировка у баскетболистов сопровождалась практически трехкратным увеличением концентрации свинца в крови (Savaş et al., 2007).

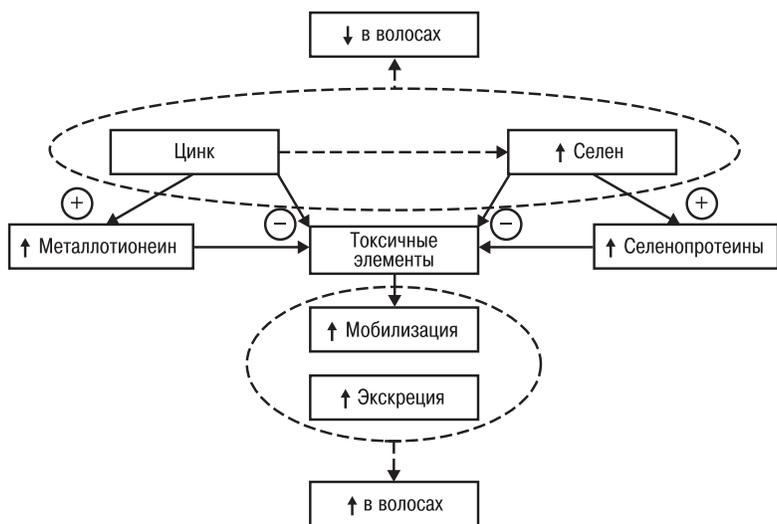
Напротив, ряд других исследований продемонстрировал достоверное снижение содержания тяжелых металлов в биосубстратах спортсменов. Так, уровень кадмия и свинца в плазме профессиональных спортсменов характеризовался выраженным (практически в 4 и 2 раза) снижением относительно контрольных значений, что может указывать на активацию экскреции токсичных металлов из организма при интенсивной физической нагрузке (Tuya et al., 1996). Концентрация кадмия в сыворотке крови детей в течение трехмесячной тренировочной программы по футболу характеризовалась достоверным снижением (Kaga et al., 2012). В то же время результаты обследования бегунов после марафонского бега показали, что уровень никеля в сыворотке крови достоверно не изменялся (Berger et al., 2002).

Обнаруженное снижение содержания тяжелых металлов в организме спортсменов согласуется с результатами, свидетельствующими о достоверном повышении концентрации целого ряда токсичных микроэлементов, таких как кадмий, теллур, бериллий и вольфрам (но не свинец) в моче спортсменов (Muñoz et al., 2011; LLerena et al., 2012), что согласуется с выявленным нами повышением уровня металлов в волосах (Zaitseva et al., 2015).

Возможным механизмом снижения уровня токсичных микроэлементов, в том числе кадмия, ртути, свинца и мышьяка, может являться интенсификация их экскреции с потом в условиях обильного потоотделения при физической нагрузке. В пользу этого предположения говорит тот факт, что концентрация кадмия в поте существенно выше таковой в сыворотке. Другим подтверждением может являться постепенное снижение уровня ртути в потовых выделениях (Sears et al., 2012). Более того, при сравнительном анализе концентрации металлов в моче и образцах пота после игры в бадминтон в интенсивном режиме установлено, что уровень ряда элементов, в том числе свинца и кадмия, в потовых выделениях был достоверно выше такового в моче, что подтверждает роль потоотделения в экскреции токсичных элементов при физической нагрузке (Tang et al., 2016).

В качестве возможного механизма интенсификации экскреции токсичных металлов может рассматриваться продукция белка металлотионеина, активно связывающего металлы (Thirumoorthy et al., 2011), что было продемонстрировано в скелетной мускулатуре при физической нагрузке (Penkowa et al., 2005). Стоит отметить, что цинк играет существенную роль в индукции синтеза металлотионеина, в том числе при нагрузке (Chen, Zhang, 2008). Таким образом, представляется возможным, что в условиях интенсивной мышечной работы интенсификация экскреции токсичных элементов обусловлена непосредственным участием эссенциальных элементов (цинк, селен) (рис. 9.1).

Таким образом, несмотря на высокий риск избыточного поступления тяжелых металлов в организм спортсменов с продуктами спортивного питания и другими биологически активными добавками, поддержание высокого уровня физической активности обладает некоторым протективным эффектом. Так, снижение уровня токсичных микроэлементов в организме спортсменов может являться следствием их экскреции, о чем свидетельствует повышение их уровня в экскреторных средах (пот, моча, волосы). При этом повышение концентрации тяжелых металлов в периферической крови после физической нагрузки может свидетельствовать о перераспределении металлов и выходе их из депо, что является одним из обязательных условий экскреции. В то же время воздействие токсичных металлов может оказывать неблагоприятное влияние на организм спортсменов вследствие реализации токсичности, что свидетельствует о важности мониторинга уровня металлов этой группы в организме.



**Рис. 9.1.** Возможные механизмы, обуславливающие увеличение содержания токсичных металлов в волосах спортсменов

### Литература:

1. Avelar-Escobar, G., Méndez-Navarro, J., Ortiz-Olvera, N.X., Castellanos, G., Ramos, R., Gallardo-Cabrera, V.E., ... & Dehesa-Violante, M. (2012). Hepatotoxicity associated with dietary energy supplements: use and abuse by young athletes. *Ann Hepatol*, 11(4), 564–569.
2. Chen, S., & Zhang, J. (2008). The protective effects of exhaustive exercise metallothionein in induced by zinc on myocardium in heart of rats. *Journal of Beijing Sport University*, 31(2), 196–8.
3. EU-Project ESPREME. Integrated assessment of heavy metal releases in Europe. <http://espreme.ier.uni-stuttgart.de/index.html>
4. Falcó, G., Bocio, A., Llobet, J.M., & Domingo, J.L. (2005). Health risks of dietary intake of environmental pollutants by elite sportsmen and sportswomen. *Food and Chemical Toxicology*, 43(12), 1713–1721.
5. Huerta-Alardín, A.L., Varon, J., & Marik, P.E. (2004). Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis—an overview for clinicians. *Critical care*, 9(2), 158.
6. Kara, E. (2012). Effect of a three-month football training program on trace element metabolism of boys in the eight to twelve age group. *African Journal of Biotechnology*, 11(1), 169–172.

7. Kavcar, P., Sofuoglu, A., & Sofuoglu, S.C. (2009). A health risk assessment for exposure to trace metals via drinking water ingestion pathway. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 212(2), 216–227.

8. Krewski, D., & Rainham, D. (2007). Ambient air pollution and population health: overview. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 70(3–4), 275–283.

9. Меерсон, Ф.З., & Пушенникова, М.Г. (1988). Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам.

10. Muñoz, D., Llerena, F., Barrientos, G., Palomo, R., Pinilla, E., Olcina, G., ... & Caballero, M.J. (2011). Comparison of Urine Toxic Metals Concentrations between Athletes and Sedentary Subjects. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 43(5), 706.

11. O'connor, F.G., Brennan Jr, F.H., Campbell, W., Heled, Y., & Deuster, P. (2008). Return to physical activity after exertional rhabdomyolysis. *Current sports medicine reports*, 7(6), 328–331.

12. Penkowa, M., Keller, P., Keller, C., Hidalgo, J., Giralt, M., & Pedersen, B.K. (2005). Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibres. *Experimental physiology*, 90(4), 477–486.

13. Perera, N.J., Steinbeck, K.S., & Shackel, N. (2013). The Adverse Health Consequences of the Use of Multiple Performance-Enhancing Substances—A Deadly Cocktail. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(12), 4613–4618.

14. Rodríguez Tuya, I., E. Pinilla Gil, M. Maynar Mariño, R.M. García-Moncó Carra and A. Sánchez Misiego (1996). Evaluation of the influence of physical activity on the plasma concentrations of several trace metals. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 3–4: 299–303.

15. Savaş, S., Senel, O., Okan, I., & Celikkan, H. (2007). The change of blood Pb levels of basketball players after strenuous exercise. *Neuro endocrinology letters*, 28(2), 187–190.

16. Sears, M.E., Kerr, K.J., & Bray, R.I. (2012). Arsenic, cadmium, lead, and mercury in sweat: a systematic review. *Journal of environmental and public health*, 2012.

17. Shaw, G., Slater, G., & Burke, L.M. (2016). Supplement Use of Elite Australian Swimmers. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 26(3), 249–258.

18. Stasiuk, E., Rój, A., & Przybyłowski, P. (2010). The Contents of Lead and Cadmium in Nutrients for Sportsmen. *Zeszyty Naukowe/Uniwersytet Ekonomiczny w Poznaniu*, (147), 7–11.

19. *Tang, S., Yu, X., & Wu, C. (2016)*. Comparison of the Levels of Five Heavy Metals in Human Urine and Sweat after Strenuous Exercise by ICP-MS. *Journal of Applied Mathematics and Physics*, 4(02), 183.

20. *Tanskanen, M., Atalay, M., & Uusitalo, A. (2010)*. Altered oxidative stress in overtrained athletes. *Journal of sports sciences*, 28(3), 309–317.

21. *Tchounwou, P.B., Yedjou, C.G., Patlolla, A.K., & Sutton, D.J. (2012)*. Heavy metal toxicity and the environment. In *Molecular, clinical and environmental toxicology* (pp. 133–164). Springer Basel.

22. *Thirumoorthy, N., Sunder, A.S., Kumar, K.M., Ganesh, G.N.K., & Chatterjee, M. (2011)*. A review of metallothionein isoforms and their role in pathophysiology. *World journal of surgical oncology*, 9(1), 54.

23. *Valko, M.M.H. C.M., Morris, H., & Cronin, M.T.D. (2005)*. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current medicinal chemistry*, 12(10), 1161–1208.

24. *Wang, X., Sato, T., Xing, B., & Tao, S. (2005)*. Health risks of heavy metals to the general public in Tianjin, China via consumption of vegetables and fish. *Science of the Total Environment*, 350(1), 28–37.

25. *Wang, X., Sato, T., Xing, B., & Tao, S. (2005)*. Health risks of heavy metals to the general public in Tianjin, China via consumption of vegetables and fish. *Science of the Total Environment*, 350(1), 28–37.

26. *Wardenaar, F.C., Ceelen, I.J., Van Dijk, J.W., Hangelbroek, R.W., Van Roy, L., Van der Pouw, B., ... & Witkamp, R.F. (2016)*. Nutritional Supplement Use by Dutch Elite and Sub-Elite Athletes: Does Receiving Dietary Counselling Make a Difference?. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 1–25.

27. *Żbikowski, R., Lebidzińska, A., Czaja, J., & Szefer, P. (2006)*. Concentration of Selected Heavy Metals in Total Diet of the polish national team of athletes. *Polish Journal of Environmental Studies*, 15.

28. *Zheng, N., Liu, J., Wang, Q., & Liang, Z. (2010)*. Health risk assessment of heavy metal exposure to street dust in the zinc smelting district, Northeast of China. *Science of the Total Environment*, 408(4), 726–733.

## ВМЕСТО ЗАКЛЮЧЕНИЯ

---

Как следует из представленных в книге современных данных, физические нагрузки оказывают значительное влияние на обмен микроэлементов и, как следствие, высокую распространенность их дисбаланса у спортсменов. Одним из наиболее значимых нарушений в данном случае является дефицит железа, приводящий в итоге к развитию анемии. Однако изменения метаболизма других микроэлементов, вызванное физической и психоэмоциональной нагрузкой, также существенно влияет на состояние здоровья атлетов.

В то же время, даже в отношении обмена железа у спортсменов в литературе существуют значимые противоречия. Так, ряд работ свидетельствует о развитии выраженного дефицита, в то время как другие исследования не выявили изменения обеспеченности организма железом или даже зарегистрировали повышение его уровня в индикаторных биоматрицах. Данные противоречия являются следствием многих обстоятельств. С одной стороны, на уровень железа оказывают существенное влияние конституциональные и экологические факторы, степень тренированности, вид спорта, длительность воздействия, фаза тренировочного процесса, особенности питания. С другой, различия могут быть обусловлены использованием различных методов оценки обмена железа.

Таким образом, литературные данные позволяют специалисту лишь предположить риск наиболее возможных нарушений обмена того или иного микроэлемента в организме спортсмена, тогда как лишь персонализированная диагностика элементного статуса позволяет разработать эффективные мероприятия по коррекции обмена химических элементов в организме спортсменов. Напротив, отсутствие персонализированного подхода в оценке и коррекции элементного статуса может

привести к печальным последствиям, наименее неблагоприятным из которых может являться отсутствие эффективности проводимых мероприятий. Так, в частности, руководствуясь лишь эмпирическими данными о высокой распространенности дефицита микроэлементов у спортсменов, диетолог и спортивный врач своими назначениями могут привести к формированию в ряде случаев избытка жизненно-необходимых микроэлементов в организме, что в свою очередь может сопровождаться реализацией их токсического действия. Подобные явления в соответствии с классификацией А.П. Авцына с соавт. (1991) могут рассматриваться как ятрогенные микроэlementозы, то есть заболевания, обусловленные избыточным накоплением микроэлементов в организме вследствие неадекватного лечения.

Другим практическим аспектом является вопрос об эффективности использования поликомпонентных средств спортсменами и лицами, подверженными интенсивным физическим нагрузкам. С одной стороны, использование витаминно-минеральных комплексов является одним из инструментов профилактики развития дефицитов эссенциальных элементов. В то же время, широкое применение этих комплексов без персональной диагностики, с нашей точки зрения, следует считать устаревшим подходом, не соответствующим современным возможностям лабораторной диагностики и спортивной медицины. Биодоступность микроэлементов, значительная часть из которых характеризуется общими механизмами транспорта, из витаминно-минеральных комплексов может быть существенно ниже таковой при их раздельном приеме. Более того, конкурентные взаимоотношения ряда микроэлементов могут приводить не только к неэффективности препаратов, но и усугублению имеющихся дисбалансов микроэлементов, и, в итоге, снижению эффективности тренировочного и восстановительного процесса и уровня спортивных достижений.

Таким образом, коррекция элементного статуса профессиональных спортсменов должна основываться лишь на персонализированной диагностике нарушений элементного (а также витаминного, аминокислотного и др.) статуса с использованием различных индикаторных субстратов. Это позволит сформировать комплексное понимание физиологических особенностей организма каждого атлета, имеющих обменных нарушений и разработать единственно правильный и эффективный подход к коррекции. В свою очередь, поддержание элементного статуса организма спортсмена является залогом сохранения здоровья, высокой работоспособности и успехов в спорте.

*Научное издание*

СКАЛЬНЫЙ Анатолий Викторович  
ЗАЙЦЕВА Ирина Петровна  
ТИНЬКОВ Алексей Алексеевич

**Микроэлементы и спорт.  
Персонализированная коррекция элементного статуса  
спортсменов**

Монография  
Под общей редакцией профессора А.В. Скального

Редактор *А.А. Алексеев*  
Художник *А.Г. Никоноров*  
Компьютерная верстка *А.Г. Никоноров*