

УДК 616.366-003.7-02

## ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА КАМНЕЙ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ И ЖЕЛЧИ У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Асланов А.М., Колмакова Т.С., Тенчурин Р.Ш.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ»,  
Ростов-на-Дону, e-mail: aslanov.a@bk.ru

В обзорной статье проведен анализ особенностей элементного состава желчных камней и желчи у больных с желчнокаменной болезнью и определена взаимосвязь экологических факторов с камнеобразованием в желчевыводящей системе. Отклонение элементного равновесия в желчи может стать одним из факторов, приводящих к образованию желчных камней. Возможность образования ионами кальция устойчивых комплексов соединений с компонентами желчи, прежде всего с желчными кислотами, приводит к нарушению коллоидного состояния желчи. Изучение элементного состава камней желчевыводящей системы как интегральной информации о внешнем воздействии в течение длительного времени позволит получить оценки о формировании микроэлементных дисбалансов, обусловленных как природными, так и техногенными факторами внешнего влияния. Накопление аналитического материала и его обобщение с учетом территориальных условий и состояния окружающей среды способствует выполнению важной социальной задачи предупреждения и эффективного лечения желчнокаменной болезни.

**Ключевые слова:** микроэлементы, желчь, камни, экология

## CHARACTERISTICS OF ELEMENTAL COMPOSITION OF GALLSTONES AND BILE IN PATIENTS WITH GALLSTONE DISEASE

Aslanov A.M., Kolmakova T.S., Tenchurin R.S.

The Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: aslanov.a@bk.ru

In a review article the analysis of elemental composition of gallstones and bile in patients with gallstone disease and defined the relationship of environmental factors with the formation of gallstones. Variation of elemental balance in bile can be one of the factors leading to the formation of gallstones. The formation of calcium ions of stable complex compounds with the components of bile, especially with bile acids, resulting in the violation of the colloidal State of bile. Study of the elemental composition of gallstones as an integral information about the impact for a long time to get the measure on the formation of microelements imbalances resulting from both natural and man-made factors outside influence. The accumulation of analytical material and its generalization, taking due account of the specific conditions and the State of the environment contributes to the implementation of important social tasks of prevention and effective treatment of cholelithiasis.

**Keywords:** microelements, gall, stones, ecology

Ухудшение экологической обстановки в крупных промышленных мегаполисах приводит к постоянному росту заболеваний, связанных с патогенным камнеобразованием в организме человека [10], что обуславливает необходимость разработки новых методов лечения и профилактики этих болезней. В связи с этим за последние 10–15 лет существенно возрос интерес к изучению роли микроэлементов в камнеобразовании и механизмов их включения в конкременты. Для выяснения причин возникновения патогенных органно-минеральных агрегатов (ОМА) в организме человека с учетом местных факторов, природных и техногенных условий важную информацию могут дать сведения о микроэлементном составе таких образований [12]. Роль микроэлементов, в том числе и металлов с переменной валентностью, при желчнокаменной болезни (ЖКБ) в настоящее время до конца не изучена, хотя известно, что многие из них в организме человека играют важную роль в обмене веществ. Поступление химических элементов в организм зави-

сит от их содержания в почве и воде, а также от структуры питания. В связи с этим организм человека чутко реагирует на любые негативные изменения в окружающей среде, что может стать причиной нарушения функционирования организма [23].

Одной из наиболее часто встречаемых патологий, патогенез которой можно связать с экологическими факторами, является ЖКБ. Высокая заболеваемость ЖКБ, а также рост до- и послеоперационной нетрудоспособности представляет собой серьезную социально-медицинскую проблему [2]. Изучение желчных камней, их химического состава, экологических и этиологических факторов, влияющих на их возникновение, а также выяснения механизмов образования является одной из наиболее актуальных проблем в настоящее время. Исследование химического состава, структуры, морфологии желчных камней, механизмов их формирования и преобразования представляет несомненный интерес при поиске новых путей лечения и профилактики ЖКБ. В связи с вышеизложенным, в настоящей работе

проведён анализ литературных данных, посвящённых элементному составу желчных камней и желчи у больных с желчнокаменной болезнью, а также связи камнеобразования с экологическими факторами в желчевыводящей системе.

К настоящему времени, по данным Н.П. Юшкина [23], известно около 300 биоминералов различного происхождения и их число продолжает расти. В зависимости от условий образования все органо-минеральные агрегаты (ОМА) и слагающие их минералы подразделяются на три типа: ортобиогенные, метабиогенные и тафобиогенные [13]. Ортобиогенные ОМА в организме человека и животных называются зоолитами и, в свою очередь, делятся на физиогенные и патогенные. Возникновение патогенных зоолитов является следствием нарушения функционирования самых различных органов и систем и внешней экологической обстановки [13]. К патогенным ОМА или зоолитам относят камни желчного пузыря, мочевой системы, зубные и слюнные камни [13]. Абсолютное большинство желчных камней имеет сложный элементный и молекулярный состав [4, 5, 9, 14, 16, 24]. Основное значение имеют холестерин и желчные пигменты. Количество холестерина в камнях в среднем доходит до 70%, тогда как в желчи оно составляет всего около 2% [13]. Из других компонентов с высокой массовой долей встречаются карбонаты, фосфаты и пальмитат кальция, желчные кислоты и фосфолипиды [16].

Образование желчных камней, согласно современным представлениям, является в основном результатом дестабилизации физико-химического состояния желчи и зависит от качественного и количественного состава главных составляющих – холестерина, суммы желчных кислот [1]. Индексы литогенности, отражающие камнеобразующие способности желчи, определяют по соотношению суммарного количества желчных кислот к холестерину. Желчь считается литогенной, если индекс литогенности больше единицы [1]. Параметры камнеобразующего раствора желчи, ее элементный состав могут служить прогностическим критерием процесса зарождения, роста и последующего преобразования желчных камней и могут быть использованы для профилактики ранней стадии холестеринового литогенеза.

Всего в составе желчных камней выявлено более 36 химических элементов. Их содержание существенно варьируется в зависимости от региона проживания больных [8, 17]. В работе Головановой О.А. с соавт. [8] было обнаружено у больных, проживаю-

щих на территории Омской области, в конкрементах желчного пузыря тринадцать элементов, содержание которых убывает в следующем порядке: Ca, K, Mn, Fe, Cu, Pb, Ti, Zn, V, Ni, Bi, Cr, Hg. Доля тринадцати элементов от массы камня составляет от  $10^{-5}$  до 2 масс.%. Содержание кальция от массы минерального остатка составляет 95 масс.%, калия, находящегося на втором месте, – не более 3 масс.%, а на долю марганца, находящегося на третьем месте, приходится всего 0,02 масс.%. Кальций всегда является доминирующим элементом. Кальций, образуя устойчивые комплексные соединения с холестерином, может способствовать нарушению метастабильного состояния желчи [6]. Вместе с тем количественное представление отдельных элементов в желчных камнях существенно зависит от места проживания больных ЖКБ, что видно из таблицы. В данной таблице представлено содержание микроэлементов в составе желчных камней, удаленных у пациентов с ЖКБ, проживающих в Новосибирской, Омской областях и Забайкалье по итогам исследований Пальчика Н.А. с соавт. [15], Головановой О.А. [8], Кораго А.А. [12].

Элементный состав желчных камней пациентов, проживающих в Омском, Новосибирском регионах и в Забайкалье, отличался. Результаты микроэлементного анализа желчных камней, полученных в результате проведения холецистэктомии у пациентов, проживающих в Новосибирском регионе [15], показали, что в их составе присутствуют 36 элементов, доля которых составляет  $10^{-5}$ % от массы камня. Концентрация элементов в желчных камнях убывала в следующем порядке: Ca, K, Fe, Zn, Cu, Mn, Cr, Br, Ti, Sr, V, Pb, Se. Литературные данные по Забайкальскому региону [12] свидетельствовали, что в желчных камнях обнаружено 10 элементов, доля которых варьируется от 0,0005 до 6,395 масс.%, их содержание убывает в следующем порядке: Ca, Fe, Mn, Pb, Bi, Cu, Cr, Ni, V, Ti. Таким образом, в состав желчных камней больных Забайкальского региона входит меньшее число химических элементов по сравнению с больными Новосибирского региона. В желчных камнях пациентов, проживающих в Новосибирской области и Забайкалье содержание большинства элементов (за исключением свинца и титана) больше по сравнению с больными ЖКБ, проживающими в Омском регионе. В желчных камнях пациентов, проживающих в Новосибирской области и Забайкалье, отсутствует ртуть. Содержание железа, меди, цинка в желчных камнях пациентов Новосибирского региона в несколько раз больше по сравне-

нию с больными ЖКБ из Омской области и Забайкалья. У больных из Забайкальского региона в желчных камнях содержание Са, Mn, Fe значительно выше, чем у больных

двух других Сибирских регионов. Для Омского региона характерно высокое содержание в желчных камнях К и Pb, а также присутствие Hg.

Содержание элементов в масс. % в желчных камнях для разных регионов  
(Пальчик Н.А., Голованова О.А., Кораго А.А. [15, 8, 12])

Элемент	Новосибирский регион [15]	Омская область [8]	Забайкалье [12]
Ca	2,1060	2,0721	6,395
K	0,0581	0,0735	-
Mn	0,0426	0,0085	0,076
Fe	0,0604	0,0058	0,285
Cu	0,0433	0,0033	0,018
Pb	0,0011	0,0025	0,002
Ti	0,0020	0,0016	0,011
Zn	0,0055	0,0011	-
V	0,0011	0,0006	0,0012
Ni	-	0,0005	0,0012
Bi	-	0,0005	0,002
Cr	0,0039	0,0005	0,018
Hg	-	0,0004	-
Br	0,0022	0,0007	-
Sr	0,0015	0,0005	-
Se	0,0007	-	-

В работе Головановой О.А. [8] было отмечено, что у некоторых больных химический состав камней резко отличается от средних показателей по региону. Так, в одном из камней содержание свинца превышало среднее значение в 50 раз. В составе другого отмечалось высокое содержание ртути. Еще в одном камне значительная концентрация меди, железа и висмута в 290, 59 и 310 раз больше средних значений. По мнению авторов, полученные данные можно объяснить тем, что особенности присутствия микроэлементов в желчных камнях, возможно, связано не только с геохимическими факторами, но и условиями труда, которые могут влиять на обменные процессы, протекающие в организме каждого человека [3]. Подтверждением этому служит тот факт, что в Омской области Иртыш сильно загрязнен соединениями марганца, железа и меди (превышение предельно допустимых концентраций (ПДК) в 44, 24 и 23 раза соответственно), в Оби многократно превышены ПДК марганца и меди [8, 20]. При анализе фазового и элементного составов желчных камней установлена взаимосвязь. В частности, выявлено, что холестериновые камни или отдельные зоны камней, представленные только холестерином, содержат меньший набор и, как правило, низкие концентрации микроэлементов [7]. В холестериновых камнях содержится менее

1 масс. % примесей металлов и фосфора; в металло-холестериновых – до 1 масс. % марганца и незначительные примеси других металлов; в фосфатидно-белковых камнях – до 3 масс. % железа, натрия, магния [22]. Наибольшее количество микроэлементов приходится на долю пигментных камней, в том числе и таких микроэлементов, содержание которых в клетках организма представлено следовыми количествами (серебро, висмут) [7]. Обогащены микроэлементами также камни, представленные карбонатами кальция, в которых высокое содержание Fe, Zn, Sr и Pb и Mn [7].

В пигментных камнях отмечается высокое содержание микроэлементов, таких как Al, Fe, Cu, Ca, Zn, Mn. Считают, что появление этих микроэлементов в высоких концентрациях инициирует осаждение пигмента, образуя с ним билирубинаты [11]. При изучении литературных данных [6] можно сделать предположение о причине появления арагонита как полиморфа карбоната кальция с пигментом в желчных камнях. Возможно повышенное содержание в организме таких микроэлементов, как стронций, свинец, медь и других, провоцирует осаждение пигмента, поскольку эти элементы могут входить в его структуру, образуя с ними билирубинаты [11]. Благоприятные условия для кристаллизации карбонатов в присутствии крупных катионов формируют

структуру арагонита. Его основу представляет кальций, который окружен девятью кислородными анионами и, следовательно, имеет больший объем, чем в структуре кальцита, где координационное число кальция равно шести [6]. Аналогичное явление имеет место в природных процессах, когда при наличии стронция в минералообразующих растворах также формируется арагонитовая структура [14]. Марганец также может ассоциироваться с карбонатом кальция, образуя его полиморфные модификации [14].

Практически все элементы, обнаруженные в желчных камнях, являются биогенными [21]. В человеческом организме усваиваются и накапливаются те элементы, которые, согласно теории биогенной миграции атомов Вернадского В.И., 1928 г., находятся в окружающей среде в подвижных по трофическим цепям и легко усваиваемых соединений, например, Si, Al, Fe, Cu, Ca, Zn, Mn [19]. Именно поэтому концентрация и содержание элементов в органах и тканях связаны не только с местом проживания, но и с пищевым рационом и другими условиями. По мнению Скального А.В., Дубовой Р.М., Лакарова Е.В. (2009), все элементы находятся в крови в различных концентрациях, и в процессе обмена веществ их различное количество оказывается в желчи и, соответственно, в желчных камнях [19].

Актуальным как с патогенетической, так и с диагностической точки зрения является изучение элементного состава желчи. В её состав входят ряд элементов: кальций, железо, йод, медь, цинк, марганец, а также витамины А, В, С, Д, Е [2]. Большое значение придается обмену меди, особенно при заболеваниях печени, так как медь выделяется из организма в основном с желчью. Такие микроэлементы, как марганец и вольфрам, также выделяются только через желчь. В составе желчи массовая доля микроэлементов составляет более 10 масс. % [3]. Процентное соотношение химических элементов в желчи у больных с ЖКБ отличается от таковых у здоровых людей. Ряд химических элементов в желчи больных представлен в следующем порядке: Na, Ca, P, K, Mg, Fe, Zn, Cu, Mn, тогда как в норме в желчи ряд элементов представлен в следующем порядке Na, P, Ca, K, Mg, Fe, Cu. Следовательно, при ЖКБ в желчи резко увеличивается содержание Ca и появляются Zn и Hg. При сравнении элементов нормальной и патогенной желчи следует отметить, что преобладающим элементом в желчи является натрий, доля которого более 67% от общей массы элементов. В патогенной желчи содержание Na также максимально, но его доля составляет не более 55% от общей массы элементов. Второе и третье место после натрия

в желчи больных занимают соответственно кальций и фосфор, их более 16%. Содержание же Mn минимально, на его долю приходится 0,03%. Ряд авторов отмечают [14, 21], что изменение состава микроэлементов в желчи может способствовать процессам камнеобразования. Так, *Шелекетина И.И.* показала связь между содержанием микроэлементов в желчи и в желчных камнях: чем выше концентрация микроэлементов в желчи, тем больше их содержание в желчных камнях [21]. Однако концентрация микроэлементов в камнях многократно выше, чем в желчи. Например, содержание кальция в желчных камнях в 18 раз больше, чем в желчи, Fe – в 3 раза, Cu – в 5 раз, Mn – в 42 раза больше [21]. Содержание в патогенной желчи таких элементов, как P и K, в 1,5 раза превышает их содержание в норме, кальция в 2,5 раза больше, магния в 4,5 раза, содержание железа в 3,5 раза меньше нормы. Определение кальция в пузырной желчи имеет диагностическую ценность [7], поскольку содержание данного элемента при образовании желчных камней резко увеличено. Следовательно, изменение элементного состава желчи может стать одним из факторов, приводящих к образованию желчных камней.

Таким образом, изучение элементного состава желчных камней приблизит к пониманию патогенетических механизмов ЖКБ, а также роли экологических и техногенных факторов в формировании микроэлементозных дисбалансов. Накопление материала и обобщение данных с учетом местных условий и состояния окружающей среды способствует решению важной социальной задачи предупреждения и эффективного лечения соответствующих заболеваний, в том числе ЖКБ.

#### Список литературы

1. Антонюк М.В., Кнышова В.В., Сайно О.В., Демьяненко Н.Б. Физико-химические свойства желчи у больных с патологией билиарного тракта и дислипидемией // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 10. – С. 12–16.
2. Белобородова Э.И., Александрова А.Ю., Плотнова Е.Ю., Дидковская Н.А. Биохимические особенности состава пузырной желчи при патологии желчевыводящих путей // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 6. – С. 33–36.
3. Бобровницкий И.П., Скальный А.В., Алчинова И.Б., Дубовой Р.М., Лакарова Е.В. Взаимосвязь между метаболическими сдвигами и содержанием ряда элементов в биосубстратах человека // Вестник восстановительной медицины. – 2009. – № 2. – С. 42–44.
4. Борняк У.И. Биоминералогические факторы устойчивости желчных камней // Материалы I Российского совещания по органической минералогии. – СПб., 2002. – С. 63.
5. Боровкова Е.В. Структурные особенности холелитов // Биохимические взаимодействия: жизнь и камень: Материалы межд. совещания. – СПб., 2004. – С. 154–157.
6. Виноградова Е.В., Старицкая К.Н., Николаев В.И. Минералого-геохимическое исследование камней из желчного пузыря // Вопросы экологии и охраны природы. – 1994. – Вып. 4. – С. 116–126.



7. Галкин В.А. Биохимические изменения желчи при некоторых заболеваниях органов пищеварения. – М.: Медицина, 1975. – 158 с.
8. Голованова О.А., Пальчик Н.А., Березина Н.Ю., Юдина Л.Н. Сравнительная характеристика минерального и микроэлементного состава желчных камней, удаленных у пациентов в Новосибирской и Омской областях // Химия в интересах устойчивого развития. – 2006. – № 14. – С. 125–131.
9. Григорьева К.Н. Липиды, липопroteиды и дополнительные факторы риска ЖКБ: ав-тореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2001. – 35 с.
10. Жданов Р.И., Скальный А.В., Ибрагимова М.Я., Скальная М.Г., Березкина Е.С., Сабирова Л.Я. Взаимосвязь дисбаланса макро- и микроэлементов и здоровье населения (обзор литературы) // Казанский медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 606–609.
11. Ильинских Е.Н., Ильинских И.Н., Ильинских Н.Н. Повышенная аккумуляция микроэлементов в крови и желчи у больных с инвазией *Opisthorchis felinus* (Rjvolta, 1884) и *Metorchis bios* (Braun, 1890) // Паразитология. – 2009. – № 2. – С. 172–179.
12. Кораго А.А. Введение в биоминералогию. – СПб.: Недра, 1992. – 280 с.
13. Кораго А.А., Машина В.Н. Характерные особенности патогенных органоминеральных агрегатов // Минералогия и жизнь: материалы к Межгосударственному минералогическому семинару. – Сыктывкар, 1993. – С. 51–52.
14. Лузгин Б.Н. Комлева К.Б. Структура и эволюция желчных камней // Записки всесоюзного минералогического общества. – 1987. – Ч. 116. – Вып. 3. – С. 347–352.
15. Пальчик Н.А., Столповская В.Н., Леонова И.В. Особенности минерального состава и структуры мочевых камней и их распространенность у пациентов из разных районов Новосибирской области // Минералогия техногенеза. – Миасс: ИМин УрО РАН, 2001. – С. 99–108.
16. Пальчик Н.А., Столповская В.Н., Мороз Т.Н., Колмогоров Ю.П., Леонова И.В. Фазовый и элементный анализ желчных камней // Неорганическая химия. – 2003. – Т. 48. – № 12. – С. 2080–2085.
17. Пальчик Т.А., Мороз Т.Н., Леонова И.В., Мирошниченко Л.В. Минералообразование в организме человека // Биокостные взаимодействия: жизнь и камень: материалы II Международного симпозиума. – СПб.: МО РАН, 2004. – С. 186–189.
18. Скальный А.В., Дубовой Р.М., Лакарова Е.В. Методология оценки эффективности коррекции элементного статуса человека // Вестник восстановительной медицины. – 2009. – № 1. – С. 35–38.
19. Скальный А.В., Ломакин Ю.В., Лакарова Е.В., Березкина Е.С. Актуальные проблемы аналитических исследований в биоэлементологии // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2011. – № 6. – С. 14–18.
20. Тиньков А.А., Скальный А.В., Никоноров А.А. Состав и строение липидного обмена при избыточном хроническом поступлении солей железа и меди с питьевой водой // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2012. – № 11. – С. 58–62.
21. Шелекетина И.И. Современные представления о генезе и принципах типирования желчных конкрементов // АМН Украины. – 1996. – Т.2. – № 4. – С. 631–643.
22. Юргенсон Г.А., Мироненко Г.А. Состав и строение желчных камней человека // Клиническая медицина. – 1979. – Т. 57. – № 3. – С. 73–79.
23. Юшкин Н.П. Биоминеральные взаимодействия: 42-е чтения им. В.И. Вернадского, 12 марта 2002 г. – М.: Наука, 2002. – 600 с.
24. Aquilar T., Hidalgo J.M. Dissolution of biliary stones by the substances various synthetic and allocated from plants // Ars. pharm. – 1998. – Vol. 39. – № 2. – P. 133–136.
2. Beloborodova Je.I., Aleksandrova A.Ju., Plotnikova E.Ju., Didkovskaja N.A. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*, 2007, no.6, pp. 33–36.
3. Bobrovnickij I.P., Skal'nyj A.V., Alchinova I.B., Dubovoj R.M., Lakarova E.V. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*, 2009, no.2, pp. 42–44.
4. Bornjak U.I. *Materialy I Rossijskogo soveshhanija po organicheskoj mineralogii*. SPb., 2002, pp. 63.
5. Borovkova E.V. *Materialy mezhd. soveshhanija*. SPb., 2004, pp. 154–157.
6. Vinogradova E.V., Starickaja K.N., Nikolaev V.I. *Voprosy jekologii i ohrany prirody*, 1994, no. 4, pp. 116–126.
7. Galkin V.A. *Biohimicheskie izmenenija zhelchi pri nekotoryh zabojevanijah organov pishhevarenija* [Biochemical changes of bile in certain diseases of the digestive system]. Moscow, Medicina, 1975.
8. Golovanova O.A., Pal'chik N.A., Berезina N.Ju., Judina L.N. *Himija v interesah ustojchivogo razvitija*, 2006, no. 14, pp. 125–131.
9. Grigor'eva K.N. *Lipidy, lipoproteidy i dopolnitel'nye faktory riska ZhKB* [Lipids, lipoproteins and additional risk factors for cholelithiasis]: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Novosibirsk, 2001. 35 p.
10. Zhdanov R.I., Skal'nyj A.V., Ibragimova M.Ja., Skal'naja M.G., Berезkina E.S., Sabirova L.Ja. *Kazanskij medicinskij zhurnal*, 2011, no.4, pp. 606–609.
11. Il'inskih E.N., Il'inskih I.N., Il'inskih N.N. *Parazitologija*, 2009, no.2, pp. 172–179.
12. Korago A.A. *Vvedenie v biomineralogiju* [Introduction to biomineralogi]. SPb.: Nedra, 1992.
13. Korago A.A., Mashina V.N. *Mineralogija i zhizn': Materialy k Mezghosudarstvennomu mineralogicheskomu seminaru*. Syktyvkar, 1993, pp. 51–52.
14. Luzgin B.N. Komleva K.B. *Zapiski vsesozjnogo mineralogicheskogo obshhestva*, 1987, vol. 116, no.3, pp. 347–352.
15. Pal'chik N.A., Stolpovskaja V.N., Leonova I.V. *Mineralogija tehnogeneza*, 2001. Miass: IMin UrO RAN. pp. 99–108.
16. Pal'chik N.A., Stolpovskaja V.N., Moroz T.N., Kolmogorov Ju.P., Leonova I.V. // *Neorganicheskaja himija*, 2003, vol. 48, no. 12, pp. 2080–2085.
17. Pal'chik T.A., Moroz T.N., Leonova I.V., Miroshnichenko L.V. *Biokostnye vzaimodejstvija: zhizn' i kamen': Materialy II Mezhdunarodnogo simpoziuma*. SPb.: MO RAN, 2004, pp. 186–189.
18. Skal'nyj A.V., Dubovoj R.M., Lakarova E.V. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*, 2009, no.1, pp. 35–38.
19. Skal'nyj A.V., Lomakin Ju.V., Lakarova E.V., Berезkina E.S. *Voprosy biologicheskoi, medicinskoj i farmacevticheskoi himii*, 2011, no. 6, pp. 14–18.
20. Tin'kov A.A., Skal'nyj A.V., Nikonorov A.A. *Voprosy biologicheskoi, medicinskoj i farmacevticheskoi himii*, 2012, no. 11, pp. 58–62.
21. Sheleketina I.I. *AMN Ukrainy*, 1996, vol.2, no. 4, pp. 631–643.
22. Jurgenson G.A., Mironenko G.A. *Klinicheskaja medicina*, 1979, vol.57, no.3, pp. 73–79.
23. Jushkin N.P. *Biomineral'nye vzaimodejstvija* [Biomineral'nye interaction]: 42-e chtenija im. V.I. Vernadskogo, 12 marta 2002 g. M.: Nauka, 2002, 600 p.
24. Aquilar T., Hidalgo J.M. *Ars. pharm.*, 1998, vol.39, no.2, pp. 133–136.

**Рецензенты:**

Овсянников В.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;  
 Чистяков В.А., д.б.н., заведующий лабораторией экспериментального мутагенеза, НИИ биологии, ФГАОУ ВПО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону.  
 Работа поступила в редакцию 26.02.2014.

**References**

1. Antonjuk M.V., Knyshova V.V., Sajno O.V., Dem'janenko N.B. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*, 2006, no.10, pp. 12–16.