

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041142**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.09.19

(51) Int. Cl. **G01N 33/483 (2006.01)**

(21) Номер заявки
201700202

(22) Дата подачи заявки
2017.04.18

(54) СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО БАЛАНСА В ОРГАНИЗМЕ

(43) **2018.10.31**

(56) RU-A-2011139264

(96) **2017000034 (RU) 2017.04.18**

RU-C1-2129426

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

РУСТЕМБЕКОВА С.А. и др.:

**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ
ЦЕНТР "МИКРОЭЛЕМЕНТ";
РУСТЕМБЕКОВА САУЛЕ
АБСАТТАРОВНА; ТУЛЕМИСОВ
ХАСАН МУРАТБЕКОВИЧ (RU)**

Микроэлементозы и факторы экологического
риска. Москва, Университетская книга, Логос,
2006, с. 87-90

(72) Изобретатель:

**Рустембекова Сауле Абсаттаровна,
Тулемисов Хасан Муратбекович,
Горшков Владимир Владимирович,
Шарипова Майсият Магомедовна,
Хазова Алла Сергеевна (RU)**

(57) Изобретение относится к медицине и может быть использовано для определения макро- и микроэлементного баланса в организме и проведения на этой основе диагностики различных заболеваний. Сущность изобретения: определяют содержание макро- и микроэлементов в биосубстрате, в качестве которого используют преимущественно волосы и ногти пациента, при этом определяют содержание макро- и микроэлементов и их корреляционные связи и фиксируют изменения относительно нормы содержания макро- и микроэлементов по значениям абсолютных отклонений от нормы и используют их для отнесения пациента к группе риска с соответствующим заболеванием, кроме того, изменения относительно нормы содержания макро- и микроэлементов дополнительно определяют по значениям относительных отклонений от нормы в отношениях пар макро- и микроэлементов, при этом определяют допустимые интервалы для абсолютных отклонений от нормы содержания макро- и микроэлементов и допустимые интервалы для относительных отклонений от нормы в отношениях пар макро- и микроэлементов, и относят пациента к группе риска с соответствующим заболеванием по данным о выходе за допустимые интервалы абсолютных отклонений макро- и микроэлементов и/или по данным о выходе за допустимые интервалы относительных отклонений от нормы в отношениях пар макро- и микроэлементов, и/или по скрытому отклонению одного из элемента пары за допустимые интервалы в отношениях пар макро- и микроэлементов.

B1**041142****041142****B1**

Изобретение относится к медицине и может быть использовано для определения макро- и микро-элементного баланса в организме и проведения на этой основе диагностики различных заболеваний.

Макро- и микроэлементы являются составной частью многих биоструктур, в частности активными центрами некоторых ферментов, участвуют в важнейших биохимических процессах, окислительно-восстановительных реакциях, свободно-радикальном окислении, синтезе белка, дифференцировке и росте тканей, взаимодействии с внутренними кислотами и составляющими их мономерами.

Концентрация макро- и микроэлементов в здоровом организме достаточно строго сбалансирована и поддерживается гомеостазом. Кинетика, распределение и депонирование ионов металлов подчиняется биохимической регуляции макроорганизма. Изменение концентрации каждого из макро- и микроэлементов взаимосвязано. По состоянию ионного баланса в биосубстратах можно составить представление о метаболических изменениях, протекающих с участием металлосодержащих молекул.

По содержанию макро- и микроэлементов в биосубстрате можно провести корреляцию с некоторыми заболеваниями (Браунвальд Н. Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 2. - М.: Медицина. - 1993, с. 544; гл. 77. Нарушение метаболических микроэлементов, с. 451-457)).

Из уровня техники известен способ исследования биологической системы макро- и микроэлементного гомеостаза методом определения концентрации макро- и микроэлементов в волосах [RU 2180121, C1, G01N 33/84, 27.02.2002], особенностью которого является то, что, дополнительно содержание макро- и микроэлементов определяют в сыворотке крови и по количественному изменению концентрации макро- и микроэлементов, а также по изменению корреляционных связей между макро- и микроэлементами относительно нормы, выявляют диагностические признаки, характерные для каждой нозологии.

При этом используются данные о том, что дефицит цинка в волосах, марганца и магния в сыворотке крови, избыток цинка в сыворотке крови, а также изменение в системе линейных корреляций соотношений содержания марганца, магния, меди, железа, фосфора и цинка в сыворотке крови, цинка, меди, марганца, магния и фосфора в волосах является диагностическим признаком сахарного диабета; дефицит меди в сыворотке крови и волосах, дефицит марганца в сыворотке крови, повышение концентрации цинка в сыворотке крови, повышение концентрации марганца, молибдена, кадмия в волосах, а также изменение в системах линейных корреляций между концентрациями меди, железа, магния, марганца, молибдена в сыворотке крови, кобальта, фосфора, молибдена, меди, магния в волосах относительно нормы является диагностическим признаком гиперплазии щитовидной железы; повышение концентрации меди, фосфора, цинка в сыворотке крови, снижение содержания серы в сыворотке крови, незначительное снижение содержания железа в волосах, а также изменение в системе линейных корреляций между концентрациями меди, железа, магния, марганца, цинка в сыворотке крови, цинка, марганца, серы, фосфора, молибдена, магния, железа, меди, кобальта в волосах относительно нормы, является диагностическим признаком ревматоидного артрита.

Недостатком способа является его относительно высокая сложность и относительно низкая оперативность, вызванная необходимостью дополнительного определения содержания макро- и микроэлементов в сыворотке крови.

Известен также способ [RU 2230491, C2, A61B 6/00, G01N 33/84, 20.06.2004], заключающийся в том, что, проводят отбор пробы волос и/или ногтей женщины, в которой определяют концентрации пар макро- и микроэлементов K, Na, Cu, Fe, Mg, Pb, Cd, As, Se, Ca и Mg, затем рассчитывают соотношения концентраций пар K/Na, Cu/Fe, Mg/Pb, Cd/Se, Ca/Mg, As/Se и относят женщину в группу риска при обнаружении отклонений соотношений концентраций от нормы аналогичных соотношений этих пар.

Недостатком способа является относительно узкая область применения, поскольку он предназначен только для выявления группы риска заболеваний молочной железы у женщин.

Наиболее близким к предложенному по своей технической сущности и достигаемому результату при использовании является способ определения макро- и микроэлементного баланса в организме путем выявления содержания микроэлементов в биосубстрате [RU 2129426, C1, A61K 35/36, 27.04.1999], заключающийся в том, что в качестве биосубстрата используют преимущественно волосы и ногти, при этом определяют содержание макро- и микроэлементов Cu, Fe, Mg, P, Zn, Cd, Co, Mo, Pb, K, Ca, Se, St, Cr и их корреляционные связи и при изменении относительно нормы содержания микроэлементов, нарушения корреляционных связей, отражающих ионный баланс в организме, выделяют корреляцию с различными заболеваниями.

Таким образом, конечная операция способа заключается в том, что на основе данных об изменении относительно нормы содержания микроэлементов и нарушения корреляционных связей определяют заболевание (группу риска), для которого характерны именно такие изменения.

Для этого, например, используют информацию о том, что, при дисфункции щитовидной железы выявлены изменения относительно нормы в содержании микроэлементов Cu, Fe, Mg, Mn, P, Zn, Cd, Co, Mo и их корреляционные связи, при этом, при гипофункции щитовидной железы выявлены достоверные различия ($P < 0,05$) в содержании Cd, Mn, Fe по сравнению с нормой, снижение количества Cd и одновременное изменение корреляционных связей, появление положительной корреляционной связи Mn с Fe, повышение содержания P и появление отрицательной корреляционной связи с Co ($r = 0,76$), снижение содержания Mg, Mn, Mo; при гиперфункции щитовидной железы выявлено наличие высокого отрица-

тельного коэффициента корреляции ($r = 0,90$) между Zn и Fe, увеличение содержания Mg, P и Mo, при нормальном функциональном состоянии щитовидной железы выявлено наличие отрицательной связи Cd с P ($r = 0,64$) и положительной с Zn ($r = 0,73$), положительной корреляционной связи Mn с Cu ($r = 0,76$), Mg ($r = 0,67$) и отрицательной с P ($r = 0,66$). Кроме того, при заболеваниях соединительной ткани аутоиммунного характера выявлено достоверное снижение меди, цинка, кальция, селена, при мочекаменной болезни выявлено достоверное повышение кобальта, магния и фосфора, при симпатадреналовых кризах, сочетающихся с нейроэндокринно-обменной формой гипоталамического синдрома, выявлено достоверное повышение калия, магния и снижение марганца, при аллергодерматозах, сочетающихся с синдромом мальабсорбции, выявлено резкое снижение цинка, достоверное повышение свинца и полиминеральный дефицит, при остеопорозах различной этиологии выявлено достоверное повышение стронция, снижение магния, кальция, марганца, цинка и меди, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы выявлено достоверное снижение калия, магния, хрома и меди, при бронхиальной астме выявлено достоверное снижение цинка, меди и магния, при нарушении углеводного обмена выявлено снижение хрома, калия, марганца и достоверное снижение цинка.

Недостатком наиболее близкого технического решения является относительно низкая точность способа и достоверность определения заболевания (группы риска). Это обусловлено тем, что, используется информация только об абсолютном отклонении содержания макро- и микроэлементов от нормы и не учитывают одновременно информацию об изменении относительного содержания макро- и микроэлементов в парах, что, как выяснено при разработке предложенного способа, позволяет выявить скрытое нарушение баланса, и является характерным для некоторых заболеваний.

Задачей настоящего изобретения является разработка способа, характеризующегося более высокой точностью и достоверностью определения заболеваний (группы риска), за счет учета не только абсолютных отклонений от нормы содержания макро- и микроэлементов в организме, но одновременно и отклонений от нормы и их отношений между собой.

Требуемый технический результат заключается в повышении точности определения заболевания (группы риска) на основе определения макро- и микроэлементного баланса в организме.

Поставленная задача решается, а требуемый технический результат достигается тем, что, в способе, заключающемся в том, что определяют содержание макро- и микроэлементов в биосубстрате, в качестве которого используют, преимущественно, волосы и ногти пациента, при этом определяют содержание макро- и микроэлементов и их корреляционные связи и фиксируют изменения относительно нормы содержания макро- и микроэлементов по значениям абсолютных отклонений от нормы и используют их для отнесения пациента к группе риска с соответствующим заболеванием, согласно изобретению, изменения относительно нормы содержания макро- и микроэлементов дополнительно определяют по значениям относительных отклонений от нормы в отношениях пар макро- и микроэлементов, при этом, определяют допустимые интервалы для абсолютных отклонений от нормы содержания макро- и микроэлементов и допустимые интервалы для относительных отклонений от нормы в отношениях пар макро- и микроэлементов, и относят пациента к группе риска с соответствующим заболеванием по данным о выходе за допустимые интервалы абсолютных отклонений макро- и микроэлементов и/или по данным о выходе за допустимые интервалы относительных отклонений от нормы в отношениях пар макро- и микроэлементов, и/или по скрытому отклонению одного из элемента пары за допустимые интервалы в отношениях пар макро- и микроэлементов.

Кроме того, требуемый технический результат достигается тем, что, в качестве макро- и микроэлементов, содержание которых определяют в биосубстрате, используют эссенциальные макроэлементы Ca, Cl, F, K, Na, Mg, P и S и эссенциальные микроэлементы Cr, Cu, Fe, I, Mn, Mo, Se, Zn, а также условно-эссенциальные микроэлементы Ag, Al, Au, B, Br, Co, Ge, Li, Ni, Si, V и условно-токсичные микроэлементы As, Ba, Be, Bi, Cd, Ce, Cs, Dy, Er, Eu, Ga, Gd, Hf, Hg, Ho, In, Ir, La, Lu, Nb, Nd, Os, Pb, Pd, Pr, Pt, Rb, Re, Rh, Ru, Sb, Sc, Sm, Sn, Sr, Ta, Tb, Te, Th, Ti, Tl, Tm, U, W, Y, Yb, Zr.

Кроме того, требуемый технический результат достигается тем, что, в качестве отношений пар эссенциальных макро- и микроэлементов используют отношения Ca/P, Na/K, Na/Mg, Ca/Mg, Fe/Cu, Zn/Cu, Ca/K, условно-токсичных и эссенциальных элементов Pb/S, Pb/Fe, Pb/Ca, Cd/Zn, Cd/S, Hg/Z, Hg/Se, Hg/S, Hg/Zn.

Кроме того, требуемый технический результат достигается тем, что, интервал нормального содержания для эссенциальных и условно-эссенциальных макро- и микроэлементов включает зону нижней границы интервала, зону гарантированного нормального содержания и зону верхней границы интервала, а для условно-токсичных микроэлементов - зону гарантированного нормального содержания и зону верхней границы интервала.

Задача повышения точности определения заболевания (группы риска) на основе определения макро- и микроэлементного баланса в организме решается за счет того, что изучение макро-микроэлементного баланса в организме производится путем выявления содержания макро- и микроэлементов в биосубстрате, при котором в качестве биосубстрата используют преимущественно волосы и ногти, определяют содержание макро- и микроэлементов и при изменении относительно нормы содержания микроэлементов, выделяют корреляцию с различными заболеваниями.

Кроме того, корреляцию с различными заболеваниями выделяют также при изменении содержания макроэлементов относительно нормы, при этом, задают интервал нормального содержания для каждого макро- и микроэлемента, а под изменением содержания макро- и микроэлементов относительно нормы понимают состояние, при котором результат определения содержания определенного макро- или микроэлемента выходит за пределы интервала нормального содержания для этого макро- или микроэлемента. Помимо этого, задают интервал нормального содержания для каждого выбранного отношения содержания макро- и микроэлементов и при выходе значения какого-либо выбранного отношения содержания макро-и микроэлементов за пределы интервала нормального содержания для этого отношения дополнительно выявляют изменение содержания макро- или микроэлементов относительно нормы содержания. Ну, и, наконец, выделяют корреляции с различными заболеваниями для каждого макро- или микроэлемента как по абсолютным отклонениям, так и по относительным изменениям пар элементов для одно-временного использования при вынесении суждения о заболевании.

Под макроэлементами можно понимать Ca, Cl, F, K, Na, Mg, P, S, а под микроэлементами - остальные стабильные химические элементы, за исключением O, H, C, N, которые являются основными, при этом к эссенциальным элементам относят макроэлементы и Cr, Cu, Fe, I, Mn, Mo, Se, Zn, к условно-эссенциальным относят микроэлементы Ag, Al, Au, B, Co, Ge, Li, Si, V, к условно-токсичным - остальные микроэлементы.

В свою очередь, под выбранными отношениями содержания макро- и микроэлементов можно понимать отношения содержания эссенциальных элементов Ca/P, Ca/K, Na/K, Na/Mg, Ca/Mg, Fe/Cu, Zn/Cu и условно-токсичных и эссенциальных элементов Pb/S, Pb/Fe, Pb/Ca, Cd/Zn, Cd/S, Hg/Z, Hg/Se, Hg/S.

Интервал нормального содержания для эссенциальных и условно-эссенциальных элементов может включать зону нижней границы нормы, интервал гарантированного нормального содержания и зону верхней границы нормы, а для условно-токсичных элементов - интервал гарантированного нормального содержания и зону верхней границы нормы.

По содержанию макро- и микроэлементов в волосах и ногтях можно провести диагностику ряда заболеваний. При этом нужно учитывать как изменения относительно нормы абсолютного содержания макро- и микроэлементов, так и изменения относительного содержания пар элементов, выявляемые путем сравнения выбранных отношений макро- и микроэлементов с границами соответствующих интервалов нормального содержания.

Сущность изобретения поясняется чертежами, на которых изображено
на фиг. 1 - зоны содержания для эссенциальных и условно-эссенциальных элементов;
на фиг. 2 - зоны содержания для условно-токсичных элементов;
на фиг. 3 - общая блок-схема расчетного алгоритма;
на фиг. 4 - блок-схема алгоритма расчета для каждого эссенциального и условно-эссенциального элемента (расчет № 1);
на фиг. 5 - блок-схема алгоритма расчета для каждого условно-токсичного элемента (расчет № 2);
на фиг. 6 - блок-схема алгоритма расчета для отношения эссенциальных элементов (расчет № 3);
на фиг. 7 - блок-схема алгоритма расчета для отношения эссенциальных элементов (расчет № 3.1);
на фиг. 8 - блок-схема алгоритма расчета для отношения эссенциальных элементов (расчет № 3.2);
на фиг. 9 - блок-схема алгоритма расчета для отношения эссенциальных элементов (расчет № 3.3);
на фиг. 10 - блок-схема алгоритма расчета для отношения эссенциальных элементов (расчет № 3.4);
на фиг. 11 - блок-схема алгоритма расчета для отношения условно-токсичного и эссенциального элементов (расчет № 4).

Предложенный способ реализуется следующим образом.

В последующем описании возможной реализации способа используются следующие термины:

Антагонизм элементов - такая взаимосвязь между элементами, при которой повышение содержания одного элемента сопровождается обычно понижением содержания или усвоения другого.

Биодопустимый уровень (БДУ) - предельный уровень содержания элемента в организме, после превышения которого возможны органические изменения в тканях. Обычно биодопустимый уровень в несколько раз превосходит верхнюю границу референсного интервала. К настоящему времени БДУ установлен не для всех микроэлементов.

Верхняя граница нормы (ВГН) - область, примыкающая к верхней границе референсного интервала (занимает порядка 1-20% от ширины референсного интервала) и располагаемая, в основном, внутри этого интервала, как правило, с крайне небольшим (максимум 5%) перехлестом во внешнюю область.

Выше ВГН, раз - отношение верхней границы референсного интервала к измеренному значению содержания элемента. Если содержание элемента выше верхней границы референсного интервала, этот показатель будет > 1 . В случае условно-токсичных элементов этот показатель совпадает с отклонением.

Граница референсного интервала - значение содержания элемента, соответствующее границе референсного интервала (верхней или нижней).

Дефицит (Д) элемента - содержание элемента ниже нижней границы нормы (НГН).

Заметное содержание (ЗС) - содержание некоторых условно-токсичных элементов с известным БДУ (Pb, Sr, Cd, Ti), для которых при расчете за единицу берется расстояние от 0 не до верхней границы ре-

ференсного интервала, а до биодопустимого уровня. Такое содержание всегда больше верхней границы референсного интервала, но ниже БДУ.

Избыток (И) элемента - содержание элемента выше ВГН. Различают 5 степеней избытка: легкой степени, избыток без указания степени, средней степени тяжести, выраженный избыток и избыток выше биодопустимого уровня, БДУ (для элементов, для которых уже установлен БДУ). В некоторых случаях для обозначения избытка применяют термины "нарушение обмена", "избыточное накопление", "заметное содержание".

Интервал гарантированного нормального содержания (ИГНС) - интервал, охватывающий ту часть референсного интервала, которая не включает зоны верхней и нижней границы нормы.

Интервал нормального содержания - интервал, включающий интервал гарантированного нормального содержания, а также верхнюю и нижнюю границы нормы. Выход измеренного значения содержания (элемента или отношения элементов) за пределы этого интервала свидетельствует о нарушении нормы.

Макроэлементы - элементы, содержащихся в относительно больших количествах ($>10^{-2}\%$), это Са, Cl, F, K, Mg, Na, P, S. Вместе основными элементами в сумме образуют группу структурных элементов.

Микроэлементы - это группа химических элементов (всего 69), которые содержатся в организме человека в очень малых количествах, в пределах ($10^{-3}-10^{-12}\%$).

Нарушение обмена (НО) - состояние, при котором значение содержания эссенциального или условно-эссенциального элемента оказывается ниже НГН или выше ВГН, а условно-токсичного - выше верхней границы нормы. Для макроэлементов часто термин "нарушение обмена" применяют для обозначения только избытка.

Нарушение обмена какого-либо эссенциального или условно-эссенциального элемента можно характеризовать двумя показателями:

отклонение (от середины референсного интервала для эссенциальных и условно-эссенциальных элементов и относительно верхней границы РИ - для условно-токсичных элементов); ниже НГН (выше ВГН), раз.

Необходимость использования одновременно двух таких числовых показателей определяется тем, что все исследуемые элементы имеют разную ширину референсного интервала относительно середины этого интервала, а также разную ширину НГН и ВГН относительно ширины референсного интервала.

У условно-токсичных элементов нижняя граница референсного интервала совпадает с 0, поэтому для них используется только один показатель - выше ВГН, раз (он численно совпадает с отклонением относительно 0).

Попадание в зоны НГН и ВГН можно обычно не рассматривать как нарушение обмена (дефицит или избыток), но факт такого попадания заставляет следить за динамикой содержания соответствующих элементов в дальнейшем.

Ниже НГН, раз - отношение нижней границы референсного интервала к измеренному значению содержания элемента. Если содержание элемента ниже нижней границы референсного интервала, этот показатель будет > 1 . Этот показатель применяется только для эссенциальных и условно-эссенциальных элементов.

Нижняя граница нормы (НГН) - область, примыкающая к нижней границе референсного интервала (занимает порядка 1-20% от ширины референсного интервала) и располагаемая, в основном, внутри этого интервала, как правило, с крайне небольшим (порядка 5%) перехлестом во внешнюю область.

Основные элементы - это С, Н, О, N.

Отклонение: а) в случае эссенциальных и условно-эссенциальных элементов - расстояние от результата измерений до середины референсного интервала, если считать полуширину референсного интервала равной единице (в этом случае нижней границе референсного интервала будет соответствовать отклонение - 1 а верхней, соответственно, 1). При выходе за пределы референсного интервала отклонение бывает < -1 (ниже нижней границы) или $> +1$ (выше верхней границы); в данном случае иногда говорят "отклонение относительно середины референсного интервала"; б) в случае условно-токсичных элементов - расстояние от результата измерений до нуля, если считать ширину референсного интервала равной 1. По смыслу в данном случае это - отклонение относительно 0, оно совпадает с показателем "выше ВГН, раз" и всегда > 0 .

Отношение содержания элементов - отношение значений содержания двух элементов. Анализ такого отношения позволяет выявить скрытые отклонения от нормы для одного из двух элементов данной пары. Обычно в этих парах имеется соотношения типа синергизма или антагонизма. Запись типа А/Б при этом означает отношение содержания элемента А к содержанию элемента Б в одной и той же биологической пробе.

Порог обнаружения (ПО) - минимальный уровень, при котором обнаруживается наличие данного элемента в биосубстрате. Иногда реально содержание элемента оказывается ниже порога обнаружения. В этом случае результат измерения заменяется численным значением порога обнаружения.

Референсный интервал (РИ) - интервал содержания элемента у полностью здорового человека без

прогнозов ухудшения состояния здоровья. Границы референсных интервалов опубликованы в нескольких источниках, например [Рустембекова С.А. Age- and sex-related differences in Al, Cd, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, P, Pb, S and Zn levels in heard hair of health humans. Macro and Trace Elements./S. Rustembekova, V. Zaichick//Mengen - und Spurenelemente. 22th Workshop.Friedrich-Schiller-Universität, Jena. - 2006. -Vol. 1. - P. 230-236; Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. - М.: "АЛЕФ-В", 2003, с. 626-633].

Синергизм элементов - такая взаимосвязь между элементами, при которой повышение содержания одного элемента сопровождается обычно повышением содержания или усвоения другого.

Содержание элемента в волосах или ногтях измеряется в мкг/г, например содержание фосфора 100 мкг/г означает, что в 1 г волос содержится 100 мкг фосфора.

Условно-токсичные (УТ) микроэлементы - потребление таких элементов оказывается чаще вредным, чем полезным, всего 50 шт. Это все микроэлементы, за исключением эссенциальных и условно-эссенциальных. Считается, что ртуть (Hg) вредна для человека в любом количестве, поэтому ее можно назвать (безусловно) токсичным элементом, хотя она и входит в число упомянутых 50 условно-токсичных микроэлементов.

Условно-эссенциальные (УЭ) микроэлементы - микроэлементы, жизненно-важные, но вредные в определенных дозах (Ag, Al, Au, B, Br, Co, Ge, Li, Ni, Si, V) - 11 шт.

Эссенциальные (Э) элементы - жизненно-важные элементы; это все структурные элементы (H, O, N, C; Ca, Cl, F, K, Mg, Na, P, S) + 8 микроэлементов (Cr, Cu, Fe, I, Mn, Mo, Se, Zn) - всего 20 шт.

Помимо содержания индивидуальных макро- и микроэлементов в организме интерес представляет изучение отношения содержания различных макро- и микроэлементов, которые могут находиться в состоянии синергизма и/или антагонизма (по отношению друг к другу). Сведения об указанных состояниях для наиболее изученных пар эссенциальных элементов, а также условно-токсичных и эссенциальных элементов приведены в табл. 1. Здесь запись Э/Э означает отношение содержания двух эссенциальных элементов, а УТ/Э - отношение содержания эссенциального и условно-токсичного элементов. Выбор пар макро- и микроэлементов для формирования отношения их содержания определялся степенью изученности их влияния на здоровье человека, изложенной в различных источниках [Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. - М.: "АЛЕФ-В", 2003, с. 670; Авцын А.П. и др. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология/А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова; АМН СССР. - М.: Медицина, 1991, с. 496]/Подобные отношения используются при исследовании в различных лабораториях, в частности, они перечислены на сайте компании Trace Elements, США (<http://www.traceelements.com/docs/Graph.pdf>, дата обращения 01.06.2016).

Таблица 1. Состояния взаимосвязи для пар элементов

Категория пары	№ п/п	Пара	Синергизм	Антагонизм
Э/Э	1	Ca/Mg	+	+
	2	Ca/P	+	+
	3	Fe/Cu		+
	4	Na/K	+	+
	5	Na/Mg	+	+
	6	Zn/Cu		+
	7	Ca/K		+
УТ/Э	1	Cd/S		+
	2	Cd/Zn		+
	3	Pb/Ca		+
	4	Pb/Fe		+
	5	Pb/S		+
	6	Hg/Fe		+
	7	Hg/S		+
	8	Hg/Se		+
	9	Hg/Zn		+

Обоснование состояния взаимосвязи для вышеприведенных пар элементов категории Э/Э приведено ниже [даются ссылки на страницы в книге Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. - М.: "АЛЕФ-В", 2003].

1. Кальций/магний. Магний усиливает всасывание кальция (синергизм), отношение содержание кальция к содержанию магния в рационе должно быть 2:1. Повышенное содержание магния может уменьшить усвояемость кальция из кишечного тракта (антагонизм), при этом, однако, резкая недостаточность магния может вызвать гипокальцимию. Когда количество магния в крови уменьшается, почки восстанавливают равновесие, удерживая меньше кальция (синергизм) (с. 373).

2. Кальций/фосфор. Фосфор усиливает всасывание кальция (синергизм), отношение содержания

кальция к содержанию фосфора в рационе должно быть 2:1 (с. 373). Избыток кальция приводит к дефициту фосфора (антагонизм) (с. 557).

3. Железо/медь. Медь исключительно важна для процессов усвоения железа (синергизм). Излишнее употребление и накопление железа приводит к дефициту меди в организме (антагонизм) (с. 451).

4. Натрий/калий. Натрий и калий - электролиты, входящие в состав всех жидкостей человеческого организма, участвуют в широком спектре биохимических реакций. Повышенная чувствительность к натрию связана с дефицитом калия в организме (синергизм) (с. 479). При избытке натрия снижается уровень калия в организме, вызванное его усиленным выведением (антагонизм). Известно, что калиевые каналы в клетке и гиперполяризация ее мембраны являются физиологическими средствами, уменьшающими клеточную возбудимость (с. 467).

5. Натрий/магний. Ионы магния участвуют в метаболизме натрия, натрий ингибирует интерстициальную абсорбцию магния (антагонизм) (с. 427).

6. Цинк/медь - одна из важнейших констант в организме человека. Цинк и медь - известные физиологические антагонисты, которые участвуют в образовании металлотионеина. Накопление или повышенное употребление цинка приводит к дефициту меди в организме (антагонизм) (с. 451).

7. Кальций/калий. При лечении гиперкалиемии, в первую очередь, необходимо вводить ионы кальция, стимулировать переход калия из внеклеточной жидкости в клетку (антагонизм) (с. 363).

Все это делает необходимым исследование баланса для каждой из вышеприведенной пары, а именно баланса кальций-магний, кальций-фосфор, железо-медь и т.д. Для вышеприведенных отношений устанавливаются нормы нормальных значений, в общем, не совпадающие с возможными зонами, которые бы определялись границами нормального содержания отдельных элементов для каждой из вышеприведенных пар. Вследствие этого возможны ситуации, когда, например, оба элемента какой-либо пары содержатся в норме, а отношение их содержания выходит за пределы нормальной зоны для такой пары. В таких ситуациях раньше не было ясно, каким образом следует восстанавливать баланс для такой пары, что и потребовало введения понятия скрытых нарушений типа дефицита (недостаточности) или избытка (нарушения обмена) элементов, входящих в ту или иную пару из вышеприведенного списка.

Указанное утверждение можно проиллюстрировать следующим способом. Введем обозначения:

$x_{чн}$ - нижняя граница нормы элемента, стоящего в числителе отношения для пары элементов;

$x_{чв}$ - верхняя граница нормы элемента, стоящего в числителе отношения для пары элементов;

$x_{зн}$ - нижняя граница элемента, стоящего в знаменателе отношения для пары элементов;

$x_{зв}$ - верхняя граница элемента, стоящего в знаменателе отношения для пары элементов;

$u_{рв} = x_{чв}/x_{зн}$ - верхняя граница размаха для пары элементов;

$u_{рн} = x_{чн}/x_{зв}$ - нижняя граница размаха для пары элементов;

u_v - верхняя граница референсного интервала для отношения содержания элементов;

u_n - нижняя граница референсного интервала для отношения содержания элементов.

В типовом отчете об исследовании минерального баланса, приведенном на сайте компании Trace Elements (<http://www.traceelements.com/docs/Graph.pdf>, дата обращения 01.06.2016), указаны верхние и нижние границы нормы для девяти элементов из семи вышеперечисленных пар эссенциальных элементов (Э/Э), которые представлены в табл. 2.

Таблица 2. Границы интервалов нормального содержания (референсных интервалов) для отдельных элементов семи выбранных для исследования пар эссенциальных элементов

Элемент	Границы нормы, мкг/г	
	Нижняя (x_n)	Верхняя (x_v)
Ca	220	970
Mg	20	110
P	110	200
Fe	5	16
Cu	9	39
Na	40	360
K	20	240
Zn	100	210
Cu	9	39

В свою очередь, в табл. 3 представлены значения нижней и верхней границы для размаха (построенного на основании табл. 2) и предопределенных границ (полученных на указанном сайте Trace Elements) для отношений вышеуказанных пар. Из этой таблицы следует, что интервал нормального содержания (референсный интервал) каждой из выбранных семи пар эссенциальных элементов (Э/Э) во всех случаях оказывается уже соответствующего размаха. Отсюда следует, что для каждой выбранной пары эссенциальных элементов возможна ситуация, когда отношение содержания будет находиться вне референсного интервала для этой пары, в то время как содержание каждого отдельно взятого элемента из этой пары будет находиться в норме, что и обосновывает целесообразность практического использования предлагаемого способа.

Таблица 3. Границы размаха и интервала нормального содержания (референсного интервала) для семи выбранных для исследования пар эссенциальных элементов

Пара	Размах для отношения (безразмерно)		Норма для отношения (безразмерно)	
	Нижняя граница, $u_{\text{ни}}$	Верхняя граница, $u_{\text{вр}}$	Нижняя граница, $u_{\text{н}}$	Верхняя граница, $u_{\text{в}}$
Ca/Mg	2,00	48,50	3,00	11,00
Ca/P	1,10	8,82	1,60	3,60
Fe/Cu	0,13	1,78	0,20	1,60
Na/K	0,17	18,00	1,40	3,40
Zn/Cu	2,56	23,33	4,00	12,00
Na/Mg	0,36	18,00	2,00	6,00
Ca/K	0,92	48,50	2,30	6,20

Наличие скрытых недостаточности и избытка содержания тех или иных макро- и микроэлементов, приведенных в табл. 1, было подтверждено лабораторно (проведением анализов содержания макро- и микроэлементов в других биосубстратах, а именно в крови и моче) и клинически (результатами коррекции скрытых минеральных нарушений приемом препаратов, предназначенных для коррекции минерального баланса). Ниже приводятся клинические данные о некоторых больных с выявленными скрытыми нарушениями и результатах их лечения для каждого из вышеупомянутых отношений Э/Э. Первые 5 примеров касаются исследования для индивидуальных пациентов, а пример 6 - исследования для группы пациентов. Данные по содержанию макро- и микроэлементов в волосах, а также отношения содержания элементов выбранной пары (элементов) до начала коррекции минерального баланса, для первых пяти примеров сведены в табл. 4.

Таблица 4. Данные по содержанию макро- и микроэлементов в волосах, а также отношения содержания элементов выбранной пары элементов до начала коррекции минерального баланса, для примеров № 1-5

№ примера	Отношение				Числитель			Знаменатель			Результат	
	Пара	Значение	Отклонение	Статус	Элемент	Значение, мкг/г	Отклонение	Элемент	Значение, мкг/г	Отклонение	Элемент	Скрытый статус
1	Ca/Mg	11,81	1,66	И	Ca	1282,2	0,52	Mg	108,6	-0,5	Ca	СИ
2	Ca/P	6,75	1,11	И	Ca	1250	0,44	P	185,0	0,7	P	СИ
3	Fe/Cu	4,39	1,06	Д	Fe	36,0	0,68	Cu	8,2	-0,92	Cu	СД
4	Na/K	3,16	1,66	И	Na	475,6	0,88	K	150,3	-0,66	Na	СИ
5	Na/Mg	5,09	1,46	И	Na	465,3	0,83	Mg	91,5	-0,86	Mg	СД

Обозначения: Д - дефицит, И - избыток, СД - скрытый дефицит, СИ - скрытый избыток

Пример 1. Кальций/магний (недостаточность, волосы) - скрытый избыток кальция

Больная С., 46 лет с диагнозом аутоиммунный тиреоидит, первичный гипотиреоз, стадия медикamentозного зутиреоза.

Обратилась с жалобами на скованность в коленных суставах, судороги икроножных мышц, неприятные ощущения при мочеиспускании. Из анамнеза: хронический пиелонефрит, стадия ремиссии. Больная принимала в течение 6-ти лет L-тироксина в дозе от 75 до 100 мкг/сут.

При осмотре на момент исследования обращает на себя внимание сухость кожных покровов, особенно в локтевой области, незначительная пастозность лица.

При пальпации - ЩЖ увеличена до 1-й степени (по ВОЗ), безболезненна. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

На УЗИ щитовидной железы - ЩЖ несколько увеличена, общий объем 21,5 см³. Железистая ткань неоднородная за счет множественных участков пониженной эхогенности, контуры неровные. Участки размером от 3 до 7 мм, узел в правой доле размером 4,9 мм. Заключение: Аутоиммунный тиреоидит, гипертрофическая форма.

На ЭКГ - синусовая тахикардия 88 уд/мин; горизонтальное положение электрической оси сердца (ЭОС); гипертрофия левого желудочка.

Результаты обследования: гормоны крови нормализовались - ТТГ 2,6 мкМЕд/мл (N 0,4-4,0), св. Т4 11,4 пмоль/л (N 10,3-24,5); антитела к ТПО 293 ед/мл (N до 30); общий анализ крови: эритроциты $5,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $6,0 \times 10^9$ /л, в лейкоформуле - норма; СОЭ - 11 мм/ч; биохимический анализ крови: холестерин 5,1 ммоль/л (N до 5,2), медиана йодурии составила 152,7 мкг/л стабильного йода в моче.

Содержание элементов в сыворотке крови (мкг/мл): Ca 83,6 (норма, N); Mg 18,2 (N); в волосах (мкг/г): Ca 1282,2 (N); Mg 108,6 (N). Содержание элементов в суточной моче (мг/сут): Ca 504,1 (N 100-300); Mg 82,4 (N). Таким образом, анализ исследований показал, что концентрации кальция и магния в сыворотке крови и в волосах в пределах нормальных значений; в суточной моче выявлено повышенное содержание уровня кальция при нормальном содержании уровня магния. В минералограмме волос было выявлено нарушение соотношения Ca/Mg (скрытый избыток кальция в волосах), что было подтверждено повышенным содержанием кальция в суточной моче и клинической картиной пациентки.

У больной диагностирована мочекаменная болезнь, подтвержденная инструментальными методами исследования.

Пример 2. Фосфор/кальций (избыток, волосы) - скрытое накопление фосфора.

Пациентка М., 1939 г.р., наблюдалась с 2011 по 2015 гг. в НМЦ "МИКРОЭЛЕМЕНТ" по поводу гипотиреоза в исходе субтотальной резекции ЩЖ, принимает L-тироксин 50 мкг/сут. В 2014 г по данным денситометрии был выявлен генерализованный остеопороз. В анализах крови: ПТГ повышен до 72,4 пг/мл (N 15,0-65,0); 25 ОН ДЗ (транспортная форма витамина Д) 14,7 нг/мл; фосфор 0,98 ммоль/л (N 0,8-1,55); Са ионизированный 1,22 ммоль/л (N 1,05-1,03); уровень Са в суточной моче 1,38 ммоль/л (N 1,7-5,3), фосфор в суточной моче 55,5 ммоль/сут (N 12,9-42). На УЗИ околощитовидных желез (ОЩЖ): эхо-признаки объемного образования из правой верхней ОЩЖ, размер 0,9×0,4×1,5 см³. На скintiграфии: картина новообразования правой верхней ОЩЖ.

По показателям клинического состояния пациентки, данных инструментального и лабораторного исследований состояние расценено как вторичный гиперпаратиреоз (подтвержденный также гиперфосфатурией и гипокальциемией в суточной моче).

Пример 3. Железо/медь (избыток, волосы) - скрытый дефицит меди.

Больная, А., 14 лет. Диагноз: атопический дерматит, эритематозная форма. Гастродуоденит, панкреатопатия. Вторичный дисбактериоз кишечника II-III степени.

Жалобы на слабость; кожные высыпания; зуд; боли в животе, возникающие после приема кислого, острого; метеоризм; неустойчивый стул. В анамнезе - искусственное вскармливание, пищевая аллергия. Настоящее обострение возникло после приема обильной и жирной пищи. В клиническом анализе крови была выявлена гипохромная анемия и лейкопения. Биохимический анализ крови без патологии.

Исследование спектрального анализа волос и сыворотки выявило дефицит хрома (0,13 мкг/г и 0,067 мкг/мл соответственно) и магния (54 мкг/г и 15,8 мкг/мл соответственно), при нормальном содержании уровня меди. Для подтверждения скрытого дефицита меди был проведен суточный анализ мочи, в котором был выявлен дефицит меди (10,22 мкг/сут при N 15,12-50,4). Анализ кала на дисбактериоз показал снижение нормальной кишечной палочки до 14 млн/г, повышение кишечной палочки со слабовыраженными ферментативными свойствами (СВК) до 60%, отмечалось также снижение бифидо-лактобактерий и грибковое поражение кишечника.

Проводили комплексное лечение, которое включало хром, 1 таблетка которого содержит 100 мкг хрома пиколината (NOW, США) по схеме 200 мкг в сутки в течение 3 месяцев, минерально-органический комплекс "Геммос" (НПП "Каньон", Россия) по 1 капс. × 1 раз в день в сочетании с магне-В6, 1 таблетка которого содержит магния лактат дигидрат 470 мг (что соответствует 48 мг магния) ("Са-нофи Винтроп Индастри", Франция) по 2 таблетки 1 раз в день, в течение 3 месяцев.

Биотерапию проводили сочетанием Бифилиза (5 доз) и Лактобактерина (5 доз) 3 раза в день в течение 1,5 месяцев. Контрольный спектральный анализ волос и суточной мочи проводился через 4 месяца, анализ кала на дисбактериоз измерялся через 1 неделю после окончания лечения. Клиническое улучшение наступило к концу 1-й недели от начала лечения и характеризовалось улучшением общего самочувствия, снижением интенсивности зуда, нормализацией частоты и характера стула, уменьшением метеоризма и болей в животе. Клинические проявления дисфункции кишечника были купированы полностью на 30-й день от начала лечения.

Бактериологически после курса лечения в кишечной микрофлоре нормализовалось содержание бифидобактерий, лактобактерий, возросло общее количество кишечной палочки до 330 млн/г, снизилось количество кишечной палочки со слабовыраженными ферментативными свойствами (СВК) до 10%, обнаружена элиминация микроорганизмов с патогенными потенциями (дрожжевые грибы).

После комбинированного лечения к концу 2-го месяца атопический дерматит перешел в стадию ремиссии, кожные высыпания полностью прошли. Через 3 месяца от начала лечения у больного отмечается стойкое выздоровление (положительная динамика лабораторных и функциональных показателей - нормализация показателей крови и размеров поджелудочной железы). Перестала беспокоить слабость. В минералограмме отмечено восстановление обмена меди (на основании клинической картины и динамики содержания в суточной моче).

Пример 4. Натрий/калий (избыток, волосы) - скрытое накопление натрия.

Больная С., 1947 г. с диагнозом: аутоиммунный тиреоидит, первичный гипотиреоз. Наблюдалась в Институте эндокринологии в течение нескольких лет. Обратилась в марте 2014 г. с жалобами на повышенную утомляемость, тахикардию, чувство "комка" в горле, пастозность нижних конечностей. Из анамнеза - в течение последних 2-х лет принимала L-тироксин в дозе 50 мкг (монотерапия), на УЗИ щитовидной железы - щитовидная железа несколько увеличена, признаки диффузных изменений структуры железы, по типу хронического тиреоидита, гормональный фон не изменен, антитела к ТПО 940 (N до 35 МЕ/мл, международных единиц на миллилитр). На ЭКГ - синусовая тахикардия, 90 уд/мин; нормальное положение электрической оси сердца (ЭОС). В анализах: общий анализ крови - лейкопения $2,8 \times 10^9$ /л, биохимический анализ крови - холестерин 6,5 ммоль/л. Содержание калия и натрия в сыворотке (мкг/мл) и в волосах (мкг/г) было в пределах нормы. В суточной моче было выявлено повышение уровня натрия и

нормальные показатели калия.

Больной проводилось комбинированное лечение минерально-органическим комплексом "Геммос" (НПП "Каньон", Россия) по 1 капс. × 2 раза в сочетании калием, 1 таблетка которого содержит 99 мг калия глюконата (RBC, США) по 1 таблетке 1 раз в день на фоне лечения L-тироксин 50 мкг в течение 3 месяцев. Был проведен контроль анализа крови через 3 месяца, анализ волос и суточная моча на калий и натрий - через 4 месяца, контрольное УЗИ щитовидной железы - через 4 месяца от начала лечения

В динамике - в анализах крови - лейкоциты - $4,9 \times 10^9/\text{л}$, антитела к ТПО 220 мЕ/мл (миллиединиц на миллилитр), холестерин 5,4 ммоль/л. На ЭКГ - синусовый ритм - 74 уд/мин.

В минералограмме отмечено восстановление обмена натрия (на основании клинической картины и динамики содержания в суточной моче).

Улучшение показателей клинического состояния пациентки (перестали беспокоить вышеперечисленные жалобы), нормализация данных инструментального и лабораторного исследований позволяют считать проведенное комбинированное лечение эффективным

Пример 5. Натрий/магний (избыток, волосы) - скрытый дефицит магния.

Больная К. 54 года, обратилась амбулаторно с жалобами на эмоциональную лабильность, общую слабость, парестезии в области верхних и нижних конечностей, повышение АД до 140/90 мм. рт.ст., пастозность нижних конечностей, плохой сон, раздражительность. Объективно: состояние удовлетворительное, внутренние органы без патологии. В биохимических анализах крови - без патологии, общий анализ мочи без патологии, суточная моча на содержание магния - выявлен дефицит 44,62 мг/сут (N 60-210). В анализах волос нормальное содержание магния и натрия, выявлен скрытый дефицит магния (на основании нарушения соотношения кальций/магний). Назначена коррекция минерального баланса Магния, 1 таблетка которого содержит 150 мг магния малата (NOW, США) по 1 таблетке 1 раз в день в течение 3 месяцев. После проведенной терапии отмечена положительная динамика в клиническом состоянии пациентки, состояние стабилизировалось через месяц приема: нормализовалось артериальное давление до 120/80 мм рт. ст., перестали беспокоить парестезии, настроение улучшилось, исчезла пастозность. Через 1,5 месяца приема появилась жизненная активность. Стабильное улучшение показателей клинического состояния пациентки позволяют считать проведенное корригирующее лечение успешным, а цель - выявление скрытого дефицита магния - достигнутой.

Пример 6. Цинк/медь (недостаточность, волосы) - скрытый дефицит цинка.

В Научно-медицинском центре "МИКРОЭЛЕМЕНТ" было проведено исследование влияния приема препарата "Геммос" (НПП "Каньон", Россия) на макро-микроэлементный баланс организма. Сначала мы оценили влияние "Геммоса" на макро-микроэлементный баланс в сыворотке крови у 15 здоровых добровольцев на 7-й, 14-й и 30-й день применения [Рустембекова С.А. Микроэлементы при заболеваниях щитовидной железы - Saarbrücken: LAMBERT Academic Press, 2014, с. 175]. Полученные результаты отражены в табл. 5.

Таблица 5. Динамика показателей макро-микроэлементов при применении "Геммоса" у здоровых добровольцев, мкг/мл (n=15)

Элемент	Норма	До	7 день	14 день	30 день
Эссенциальные микроэлементы					
Cu	0,7-1,55	0,86±0,15	0,91±0,14	0,88±0,12	0,93±0,13
Zn	0,8-1,82	1,54±0,27	1,59±0,55	0,96±0,31	0,78±0,16*
Токсичные микроэлементы					
Cd	0,0001-0,0052	0,0057±0,004	0,0027±0,0046 *	0,0012±0,0017* *	0,0011±0,0012**
Pb	0,015-0,1	0,071±0,01	0,042±0,01*	0,040±0,02*	0,028±0,01**
Макроэлементы					
Ca	90-108	99,62±4,53	102,51±3,95	104,76±2,64	105,98±3,57
Mg	19-25	19,93±1,65	21,11±1,84	21,06±0,16	19,38±0,55

* $p < 0,05$ - по сравнению с исходными показателями;

** $p < 0,01$ - по сравнению с исходными показателями

В результате исследования было выявлено достоверное снижение кадмия и свинца через 7 и 14 дней приема. Более выраженное снижение этих элементов мы наблюдали в 5,2 и 2,5 раза соответственно, через 1 месяц приема "Геммоса". Обращает внимание достоверное снижение цинка и "застывшие" низкие показатели магния в сыворотке крови через 30 дней коррекции "Геммосом" здоровых добровольцев; содержание меди, магния, кальция достоверно не изменялись. У всех здоровых добровольцев на 30-й день применения "Геммоса" провели исследования волос на содержание меди и цинка и у всех было выявлено нарушение соотношения цинк/медь - скрытая недостаточность цинка, что подтвердили анализы сыворотки крови.

Предлагаемый способ может быть реализован следующим образом.

Этап 1. Сначала каким-либо спектрометрическим (масс-спектрометрическим, атомно-абсорбционным, атомно-эмиссионным и пр.) методом определяют содержание макро- и микроэлементов в волосах или ногтях.

Этап 2. Затем определенное таким образом значение содержания сравнивается с границами интер-

вала нормального содержания для каждого макро- или микроэлемента, после чего выносят суждение о том, выявлено ли для данного элемента отклонение относительно нормы (в сторону избытка или дефицита). При этом для эссенциальных и условно-эссенциальных элементов определяют как верхнюю, так и нижнюю границы интервала нормального содержания, а для условно-токсичных - только верхнюю границу, поскольку нижняя граница нормального содержания, она же - нижняя граница интервала гарантированного нормального содержания, - совпадает с нулем.

На фиг. 1 приведено пояснение к процедуре сравнения результатов измерения с границами интервала нормального содержания для эссенциальных и условно-эссенциальных элементов, на фиг. 2 - для условно-токсичных элементов, а в табл. 6 и 7 приведены обоснования для графиков соответственно на фиг. 1 и 2.

Таблица 6. Пояснения к графикам отклонений эссенциальных и условно-эссенциальных элементов

Точка на оси «абсолютное значение содержания, мкг/г», x	Зона	Отклонение, y	Ниже НГН, раз	Выше ВГН, раз
x_1	Ниже НГН - дефицит	$y < -1 - d$	>1	<1
x_2	НГН	~ -1 (точнее $-1 - d < y < -1 - d + a$)	~ 1	<1
x_3	Норма	$-1 - d + a < y < 1 - a + d$	<1	<1
x_4	ВГН	~ 1 (точнее $1 + d - a < y < 1 + d$)	<1	~ 1
x_5	Выше ВГН - избыток	$y > 1 + d$	<1	>1
x_6	Выше ВГН (в пределах БДУ) – непосредственно около БДУ	$1 + d < y < (L - x_{cp})/l$	<1	>1
x_7	Выше БДУ	$y > (L - x_{cp})/l$	<1	>1

Таблица 7. Пояснения к графикам отклонений условно-токсичных элементов

Точка на оси «абсолютное значение содержания, мкг/г», x	Зона	Отклонение, y	Ниже НГН, раз	Выше ВГН, раз
x_3	Норма	$0 < y < 1 - a + d$	<1	<1
x_4	ВГН	~ 1 (точнее $1 + d - a < y < 1 + d$)	<1	~ 1
x_5	Выше ВГН - избыток	$y > 1 + d$	<1	>1
x_6	Выше ВГН (в пределах БДУ) – непосредственно около БДУ	$1 + d < y < (L - x_{cp})/l$	<1	>1
x_7	Выше БДУ	$y > (L - x_{cp})/l$	<1	>1

На этих чертежах и в этих таблицах для одиночных элементов использованы следующие обозначения:

x - измеренное абсолютное значение содержания элемента, мкг/г;

$x_{cp} = (x_v - x_n)/2$ - среднее значение (середина) референсного интервала (РИ), при этом x_v - верхняя граница референсного интервала, а x_n - нижняя граница референсного интервала;

l - половина ширины референсного интервала (у условно-токсичных элементов нижняя граница референсного интервала совпадает с 0, в отличие от эссенциальных и условно-эссенциальных элементов, для которых это не соблюдается);

$y = (x - x_{cp})/l$ - нормированное (на половину ширины референсного интервала) центрированное (относительно середины референсного интервала) значение содержания элемента, называемое также (нормированным) отклонением (относительно середины референсного интервала);

L - биодопустимый уровень;

a - ширина зоны верхней границы нормы (ВГН), а в случае эссенциальных и условно-эссенциальных элементов - и нижней границы нормы (НГН).

d - величина "перехлеста" (то, насколько верхняя и нижняя границы нормы заходят за пределы референсного интервала; размер этой величины может быть установлен на основе анализа погрешности измерения - единицы процентов - или положен равным нулю);

x/x_v - степень превышения содержанием элемента верхней границы референсного интервала, называемая "выше ВГН, раз";

x_n/x - степень того, насколько содержание элемента ниже нижней границы референсного интервала, называемая "ниже НГН, раз" (для условно-токсичных элементов эта величина равна нулю).

Порядок выявления отклонений в содержании элементов на основе табл. 3 и 4 приведен на фиг. 3 (общая схема), фиг. 4 (расчет для эссенциальных и условно-эссенциальных элементов) и фиг. 5 (расчет для условно-токсичных элементов).

Этап 3. После дешифровки данных по каждому отдельному элементу производится определение скрытых отклонений для элементов из выбранных пар, перечисленных в табл. 1. Отношение содержания для выбранной пары элементов (эссенциальных, а также эссенциальных и условно-токсичных) позволяет

определить скрытые нарушения:

отношение двух эссенциальных элементов - скрытый дефицит и скрытый избыток одного из двух элементов в паре;

отношение условно-токсичного и эссенциального элементов - скрытый избыток условно-токсичного элемента в паре.

Ниже для простоты рассмотрения случая скрытых нарушений используются следующие сокращения:

Н - норма;

З - знаменатель;

Ч - числитель;

НЧ - норма для элемента в числителе;

НЗ - норма для элемента в знаменателе;

РВГЧ - расстояние до верхней границы для элемента в числителе;

РНГЗ - расстояние до нижней границы для элемента в знаменателе;

СИЧ - скрытый избыток для элемента в числителе;

СДЗ - скрытый дефицит для элемента в знаменателе;

СДЧ - скрытый дефицит для элемента в числителе;

СИЗ - скрытый избыток для элемента в знаменателе;

Э/Э - отношение содержания двух эссенциальных элементов (безразмерно);

УТ/Э - отношение содержания условно-эссенциального и эссенциального элементов (безразмерно).

Обозначения для отношений содержания элементов в выбранной паре элементов:

$x_{\text{ч}}$ - содержание элемента, стоящего в числителе отношения для пары элементов;

$x_{\text{з}}$ - содержание элемента, стоящего в знаменателе отношения для пары элементов;

$u = x_{\text{ч}}/x_{\text{з}}$ - отношение содержания элементов (такое отношение корректно, поскольку нижняя граница референсного интервала для эссенциальных элементов всегда больше нуля);

$u_{\text{в}}$ - верхняя граница референсного интервала для отношения содержания элементов;

$u_{\text{н}}$ - нижняя граница референсного интервала для отношения содержания элементов;

$l = (u_{\text{в}} - u_{\text{н}})/2$ - половина ширины референсного интервала для отношения элементов (у отношения условно-токсичного и эссенциального элементов нижняя граница референсного интервала $u_{\text{н}}=0$);

$u_{\text{ср}} = (u_{\text{в}} + u_{\text{н}})/2$ - среднее значение (середина) референсного интервала;

$v = (u - u_{\text{ср}})/l$ - нормированное (на половину ширины референсного интервала) центрированное (относительно середины референсного интервала) значение отношения содержания элементов, называемое также (нормированным) отклонением (относительно середины референсного интервала);

$a_{\text{отн}}$ - ширина зоны верхней и нижней границы нормы для отношения (у отношения условно-токсичного и эссенциального элементов зоны нижней границы нормы нет);

$d_{\text{отн}}$ - величина "перехлеста" для отношения (то, насколько верхняя и нижняя границы нормы входят за пределы референсного интервала; размер этой величины может быть установлен на основе анализа погрешности измерения - единицы процентов - или положен равным нулю);

$u/u_{\text{в}}$ - степень превышения отношением содержания элементов верхней границы референсного интервала, называемая "выше ВГН, раз";

$u_{\text{н}}/u$ - то, насколько отношение содержания элементов ниже нижней границы референсного интервала, называемая "ниже НГН, раз" (для отношения условно-токсичного и эссенциального элементов эта величина равна нулю).

Здесь индексы такие же, как и для одиночных элементов.

Итак, для каждой пары по итогам анализа одиночных элементов в паре имеются следующие входные данные:

1. Абсолютные значения содержания для каждой пары элементов, содержание одного из которых находится в числителе, а другого - в знаменателе, а именно: Ч ($x_{\text{ч}}$) и З ($x_{\text{з}}$).

2. Нормированные центрированные значения содержания для каждой пары элементов - числителя ($y_{\text{ч}}$) и знаменателя ($y_{\text{з}}$).

3. 6 чисел - данных о соотношении числителя и знаменателя с нормой, формируемые при дешифровке результатов исследования содержания отдельных элементов из пары, а именно: Ч ($x_{\text{ч}}$) = НЧ, Ч > НЧ, Ч < НЧ, З ($x_{\text{з}}$) = НЗ, З > НЗ, З < НЗ (в случае условно-токсичных элементов, которые стоят в числителе, соотношения Ч < НЧ быть не может).

В таблицах ниже перечислены все возможные случаи соотношений элементов в выбранной паре (табл. 8 - эссенциальные элементы, табл. 9 - условно-токсичный и эссенциальный элементы). Прочерк в последнем столбце соответствует отсутствию скрытых отклонений.

Таблица 8. Возможные соотношения между содержанием элементов в выбранной паре и соответствующие им скрытые отклонения (случай пары эссенциальных элементов)

Отношение (Отн), v	Числитель (Ч), y_4	Знаменатель (З), y_3	Соотношение РВГЧ (1- y_4) и РНГЗ (1 + y_3)	Скрытое отклонение
Отн = Н ($-1 - d_{отн} < v < 1 + d_{отн}$)				-
Отн > Н ($v > 1 + d_{отн}$)	Ч = НЧ ($-1 - d_4 < y_4 < 1 + d_4$)	З = НЗ	РВГЧ < РНГЗ (1 - $y_4 < 1 + y_3$)	СИЧ
		($-1 - d_4 < y_3 < 1 + d_3$)	РВГЧ > РНГЗ (1 - $y_4 > 1 + y_3$)	СДЗ
		$3 > НЗ (y_3 > 1 + d_3)$		СИЧ
	Ч > НЧ ($y_4 > 1 + d_4$)	$3 < НЗ (y_3 < 1 - d_3)$		-
		З = НЗ ($-1 - d_4 < y_3 < 1 + d_3$)		-
		$3 > НЗ (y_3 > 1 + d_3)$		-
	Ч < НЧ ($y_4 < 1 - d_4$)	$3 < НЗ (y_3 < 1 - d_3)$		-
		З = НЗ ($-1 - d_4 < y_3 < 1 + d_3$)		СДЗ
		$3 > НЗ (y_3 > 1 + d_3)$		Маловероятно, недостоверно
Отн < Н ($v < -1 - d_{отн}$)	Ч = НЧ ($-1 - d_4 < y_4 < 1 + d_4$)	З = НЗ	РВГЧ > РНГЗ (1 - $y_4 > 1 + y_3$)	СДЧ
		($-1 - d_4 < y_3 < 1 + d_3$)	РВГЧ < РНГЗ (1 - $y_4 < 1 + y_3$)	СИЗ
		$3 > НЗ (y_3 > 1 + d_3)$		-
	Ч < НЧ ($y_4 < 1 - d_4$)	$3 < НЗ (y_3 < 1 - d_3)$		СДЧ
		З = НЗ ($-1 - d_4 < y_3 < 1 + d_3$)		-
		$3 > НЗ (y_3 > 1 + d_3)$		-
	Ч > НЧ ($y_4 > 1 + d_4$)	$3 < НЗ (y_3 < 1 - d_3)$		-
		З = НЗ ($-1 - d_4 < y_3 < 1 + d_3$)		СИЗ
		$3 > НЗ (y_3 > 1 + d_3)$		-
		$3 < НЗ (y_3 < 1 - d_3)$		Маловероятно, недостоверно

Таблица 9. Возможные соотношения между содержанием элементов в выбранной паре и соответствующие им скрытые отклонения (содержание условно-токсичного элемента - в числителе, а эссенциального - в знаменателе)

Отношение (Отн), v	Числитель (Ч), y_4	Знаменатель (З), y_3	Скрытое отклонение
Отн = Н ($0 < v < 1 + d_{отн}$)			-
Отн > Н ($v > 1 + d_{отн}$)	Ч = НЧ ($-1 - d_4 < y_4 < 1 + d_4$)	З = НЗ	СИЧ
		($-1 - d_4 < y_3 < 1 + d_3$)	
		$3 > НЗ (y_3 > 1 + d_3)$	СИЧ
	Ч > НЧ ($y_4 > 1 + d_4$)	$3 < НЗ (y_3 < 1 - d_3)$	-
		Ч < НЧ ($y_4 < 1 - d_4$)	-

Порядок выявления отклонений в отношениях содержания элементов на основе табл. 8 и 9 приведен на фиг. 5-10 (отношение содержания эссенциальных элементов) и фиг. 11 (расчет для отношения условно-токсичных и эссенциальных элементов).

Полученные результаты расчетов (дешифровки) как для отдельных элементов, так и для пар элементов представляются в виде таблицы "Проблемные элементы (отклонения от норм)". Ниже в виде табл. 10 приведена такая таблица, соответствующая вышеприведенному примеру 1.

Таблица 10. Проблемные элементы (отклонения от норм)

Категория	Ниже желательного уровня						Выше желательного уровня						Между РИ и БДУ?		
	Дефицит			НГН			ЗС		ВГН			Избыток			
	Элемент	Отклонение	Ниже НГН, раз	Элемент	Отклонение	Ниже НГН, раз	Элемент	Отклонение	Элемент	Отклонение	Выше ВГН, раз	Элемент		Отклонение	Выше ВГН, раз
Э	Cr	-1,09	1,29									K	1,33	1,13	
Э	Cu	-1,45	1,22									P	1,22	1,06	
Э	Mo	-1,50	2,67												
Э	S	-1,12	1,02												
Э	Se	-1,13	1,22												
УТ	Co	-1,07	1,15												
УЭ				Ag	-0,99	0,67						Al	1,38	1,19	
УЭ				Li	-0,99	0,45						Si	1,23	1,10	
УТ									Ti	0,64	0,82				
Э/Э															
Э/Э	Na/K	-1,61	1,78									Ca/Mg	1,66	1,24	

Обозначения: НГН - нижняя граница нормы; ВГН - верхняя граница нормы; ЗС - заметное содержание; РИ - референсный интервал; БДУ - биодоступный уровень.

Результаты выявления скрытых нарушений в эту таблицу не заносятся, но используются при формировании заключений о проведенных исследованиях. Ниже приводится заключение по минералограмме, сделанное на основе табл. 10.

Заключение по минералограмме

1. Синдром дефицита молибдена
2. Дефицит хрома
3. Дефицит серы легкой степени и дефицит селена
4. Дефицит меди

5. Нарушение обмена калия
6. Скрытое нарушение обмена кальция (см. нарушение в паре кальций/Магний ниже)
7. Верхняя граница нормы содержания титана - биодопустимый уровень (БДУ)
8. Нарушение соотношения натрия/калий (в сторону уменьшения)
9. Нарушение соотношения кальций/магний (в сторону увеличения)

Этап 4. Когда относительно какого-либо элемента установлен факт нарушения обмена в явном или скрытом виде, это по установленной ранее корреляции позволяет с высокой достоверностью ставить диагноз и выявлять то или иное заболевание.

Табл. 8 и 9 определяют порядок вынесения суждения о наличии или отсутствии скрытых нарушений для отдельных элементов, определяемых по анализу отношения пар содержания элементов и отдельно каждого элемента из пары. Ниже приводятся правила вынесения таких суждений отдельно для отношений эссенциальных элементов и отношений условно-токсичных и эссенциальных элементов. В перечисленных ниже операциях указываются центрированные (по отношению к середине референсного интервала) и нормированные (на полуширину референсного интервала) значения содержаний и расстояний.

1. Отношения содержания эссенциальных элементов:

пусть отношение содержания пары эссенциальных элементов выше нормы, а содержание элементов в числителе и знаменателе в норме; если при этом расстояние от верхней границы нормы элемента в числителе до значения содержания этого элемента меньше расстояния от нижней границы нормы элемента в знаменателе до значения содержания этого элемента, то выносится суждение о скрытом избытке элемента в числителе, в противном случае - о скрытом дефиците элемента в знаменателе;

пусть отношение содержания пары эссенциальных элементов выше нормы, содержание элемента в числителе в норме, а содержание элемента в знаменателе выше нормы; тогда выносится суждение о скрытом дефиците элемента в знаменателе;

пусть отношение содержания пары эссенциальных элементов выше нормы, содержание элемента в числителе ниже нормы, а содержание элемента в знаменателе в норме; тогда выносится суждение о скрытом дефиците элемента в знаменателе;

пусть отношение содержания пары эссенциальных элементов ниже нормы, а содержание элементов в числителе и знаменателе в норме; если при этом расстояние от верхней границы нормы элемента в числителе до значения содержания этого элемента больше расстояния от нижней границы нормы элемента в знаменателе до значения содержания этого элемента, то выносится суждение о скрытом дефиците элемента в числителе, в противном случае - о скрытом избытке элемента в знаменателе;

пусть отношение содержания пары эссенциальных элементов ниже нормы, содержание элемента в числителе в норме, а содержание элемента в знаменателе ниже нормы; тогда выносится суждение о скрытом дефиците элемента в числителе;

пусть отношение содержания пары эссенциальных элементов ниже нормы, содержание элемента в числителе выше нормы, а содержание элемента в знаменателе в норме; тогда выносится суждение о скрытом избытке элемента в знаменателе;

во всех остальных случаях считается, что скрытых нарушений нет.

2. Отношение содержания условно-токсичного и эссенциального элементов:

пусть отношение содержания условно-токсичного и эссенциального элементов выше нормы, а содержание условно-токсичного элемента (в числителе) в норме; если при этом содержание условно-эссенциального элемента (в знаменателе) в норме или выше нормы, то выносится суждение о скрытом избытке условно-токсичного элемента (в числителе);

во всех остальных случаях считается, что скрытых нарушений нет.

Сведения об использовании изобретения

Данный способ успешно используется в научно-медицинском центре "Микроэлемент" уже несколько лет, с его помощью были произведены расчеты для тысяч пациентов. За прошедшие годы были доказаны его эффективность и достоверность полученных с его помощью результатов.

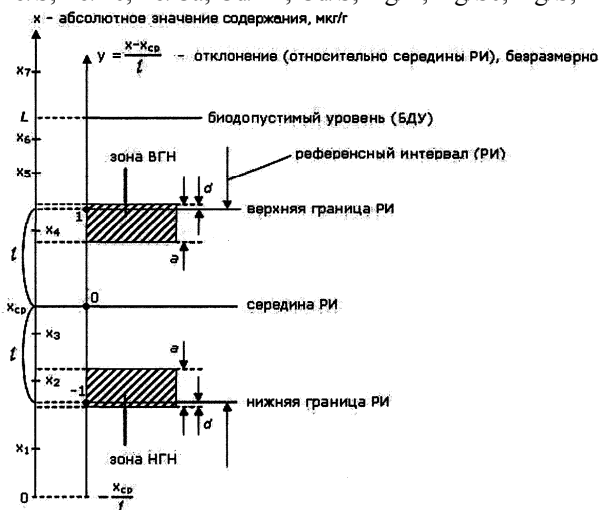
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ определения макро-микроэлементного баланса в организме и определения риска заболевания, заключающийся в том, что определяют содержание макро- и микроэлементов и их корреляционные связи и фиксируют изменения относительно нормы их содержания в организме и используют их для отнесения пациента к группе риска с соответствующим заболеванием, отличающийся тем, что предварительно определяют допустимые интервалы для абсолютных отклонений от нормы содержания макро- и микроэлементов и допустимые интервалы для относительных отклонений от нормы в отношениях пар макро- и микроэлементов и относят пациента к группе риска с соответствующим заболеванием по данным о выходе за допустимые интервалы абсолютных отклонений макро- и микроэлементов, по данным о выходе за допустимые интервалы относительных отклонений от нормы в отношениях пар макро- и микроэлементов и по скрытому отклонению одного из элемента пары за допустимые интервалы в отношении

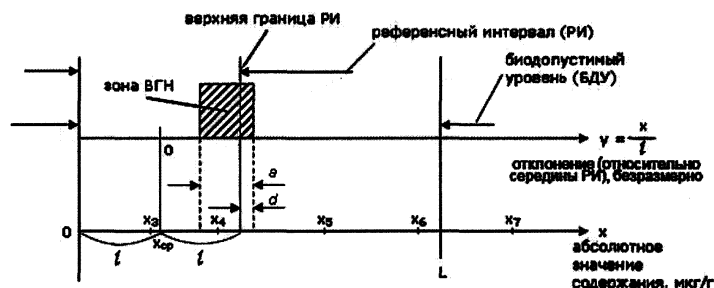
ях пар макро- и микроэлементов, при этом интервал нормального содержания для эссенциальных и условно-эссенциальных макро- и микроэлементов включает зону нижней границы интервала, зону гарантированного нормального содержания и зону верхней границы интервала, а для условно-токсичных микроэлементов - зону гарантированного нормального содержания и зону верхней границы интервала.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве макро- и микроэлементов, содержание которых определяют в биосубстрате, используют эссенциальные макроэлементы Ca, Cl, F, K, Na, Mg, P и S и эссенциальные микроэлементы Cr, Cu, Fe, I, Mn, Mo, Se, Zn, а также условно-эссенциальные микроэлементы Ag, Al, Au, B, Br, Co, Ge, Li, Ni, Si, V и условно-токсичные микроэлементы As, Ba, Be, Bi, Cd, Ce, Cs, Dy, Er, Eu, Ga, Gd, Hf, Hg, Ho, In, Ir, La, Lu, Nb, Nd, Os, Pb, Pd, Pr, Pt, Rb, Re, Rh, Ru, Sb, Sc, Sm, Sn, Sr, Ta, Tb, Te, Th, Ti, Tl, Tm, U, W, Y, Yb, Zr.

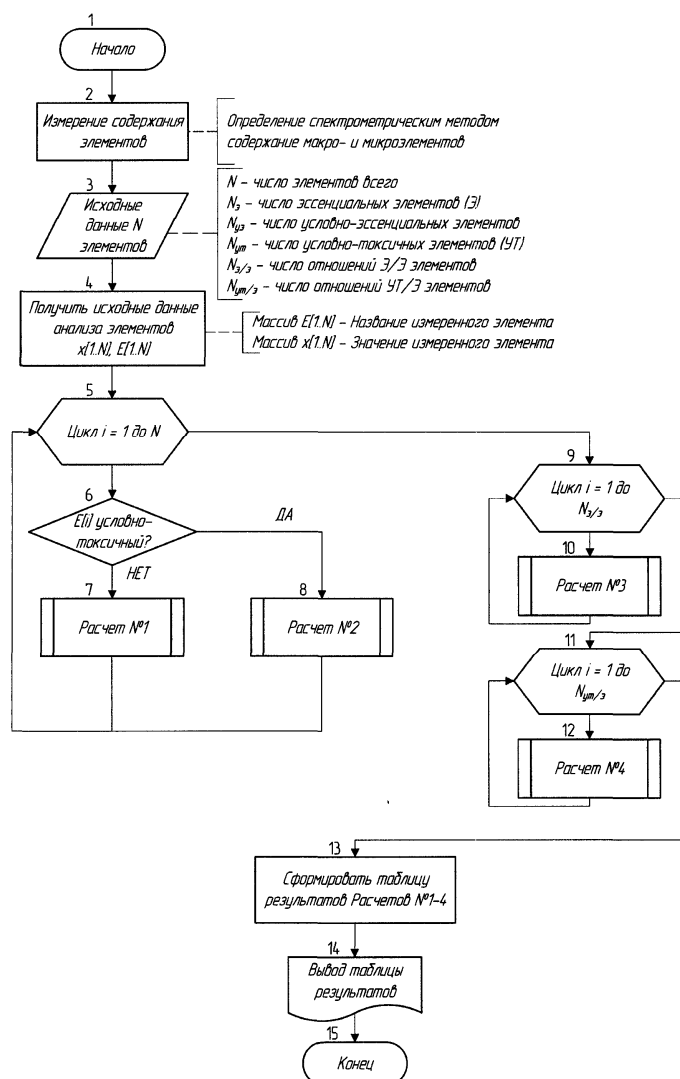
3. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве отношений пар эссенциальных макро- и микроэлементов используют отношения Ca/P, Na/K, Na/Mg, Ca/Mg, Fe/Cu, Zn/Cu, Ca/K, условно-токсичных и эссенциальных элементов Pb/S, Pb/Fe, Pb/Ca, Cd/Zn, Cd/S, Hg/Z, Hg/Se, Hg/S, Hg/Zn.



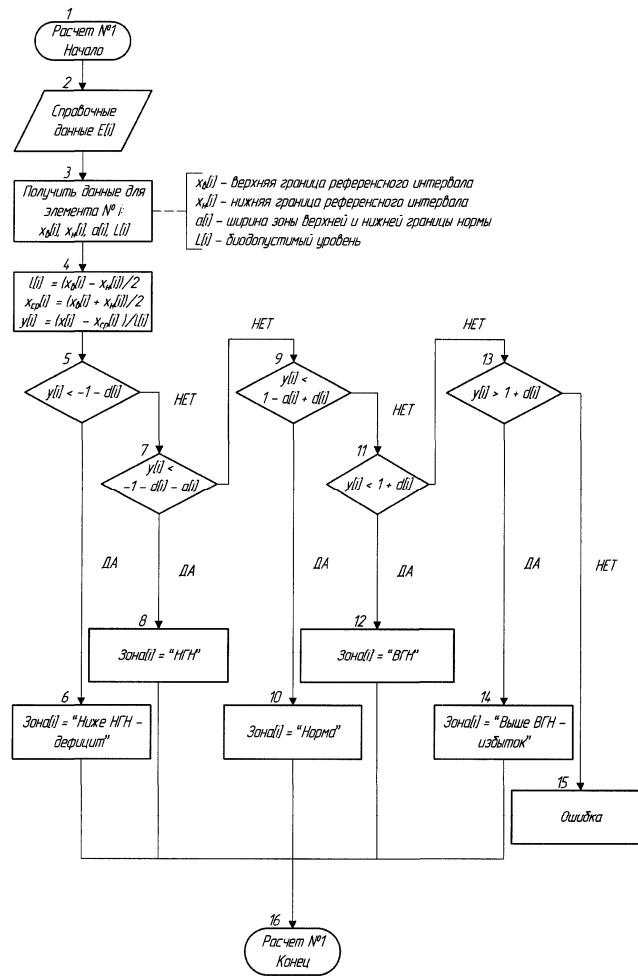
Фиг. 1



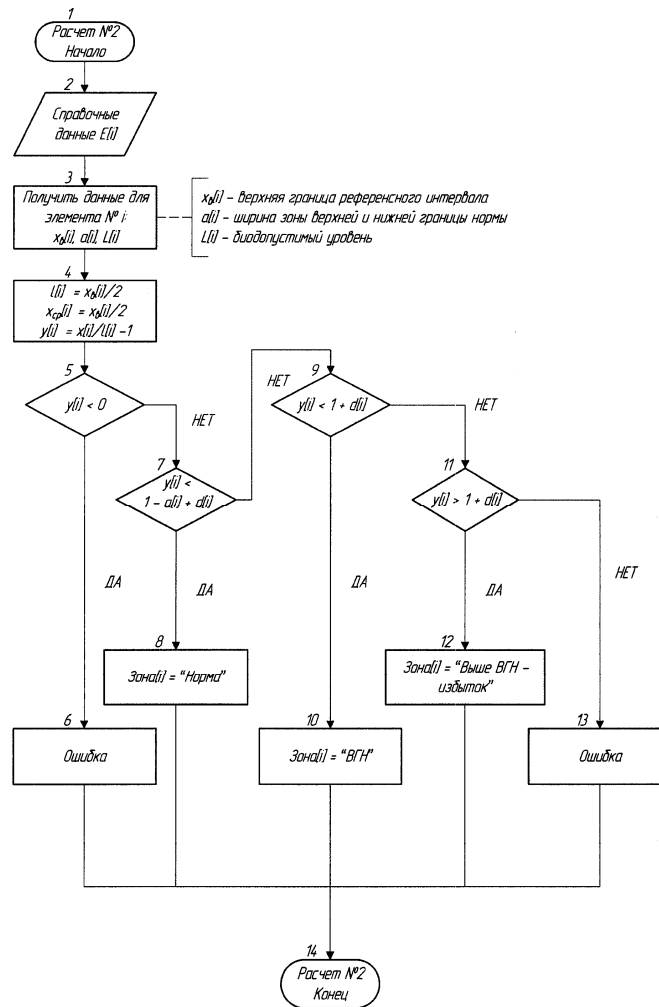
Фиг. 2



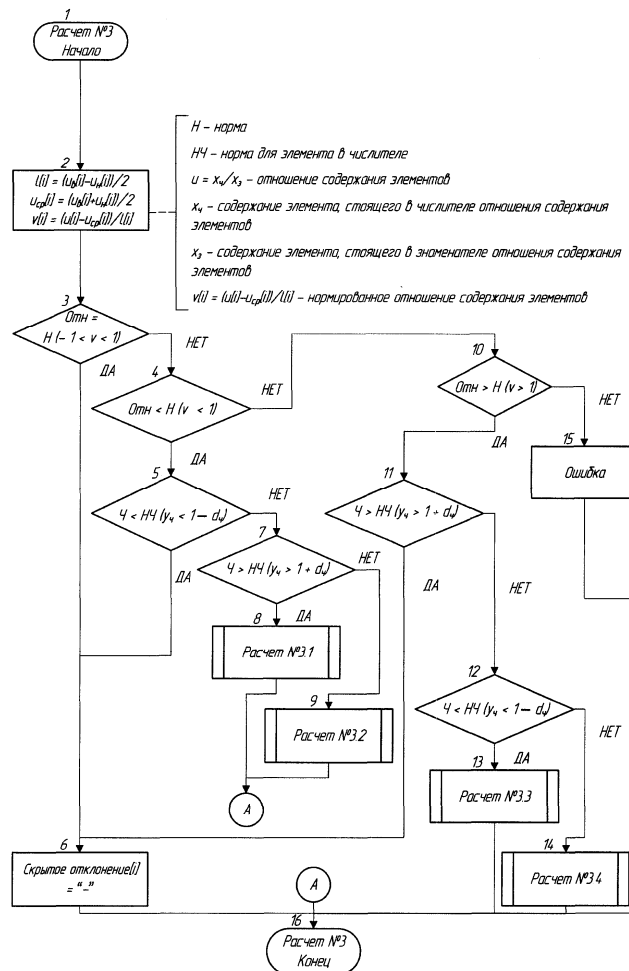
Фиг. 3



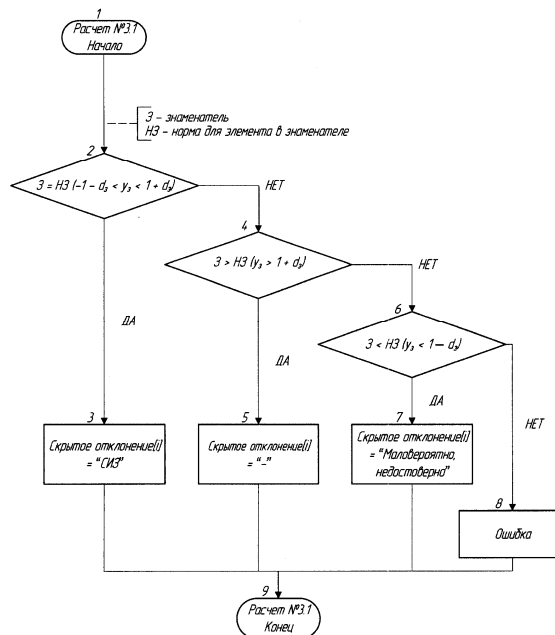
Фиг. 4



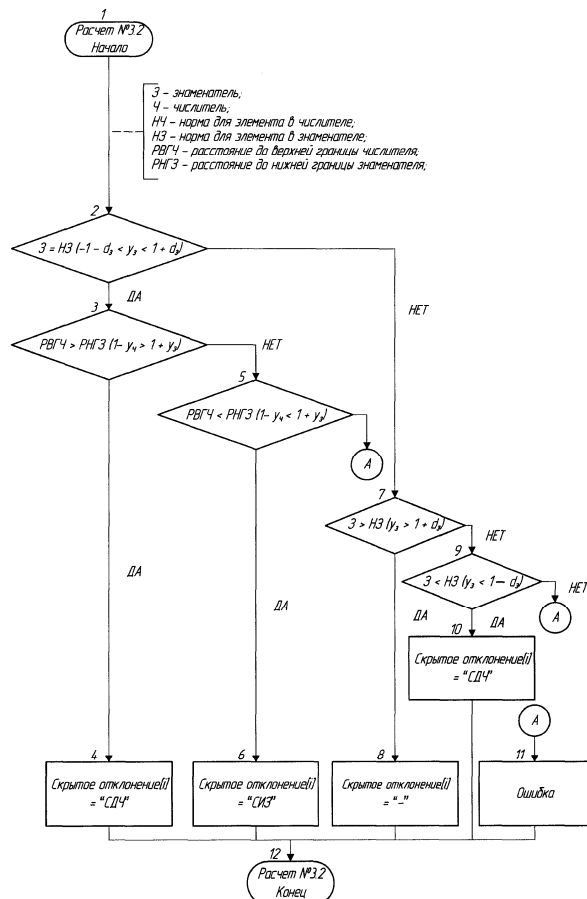
Фиг. 5



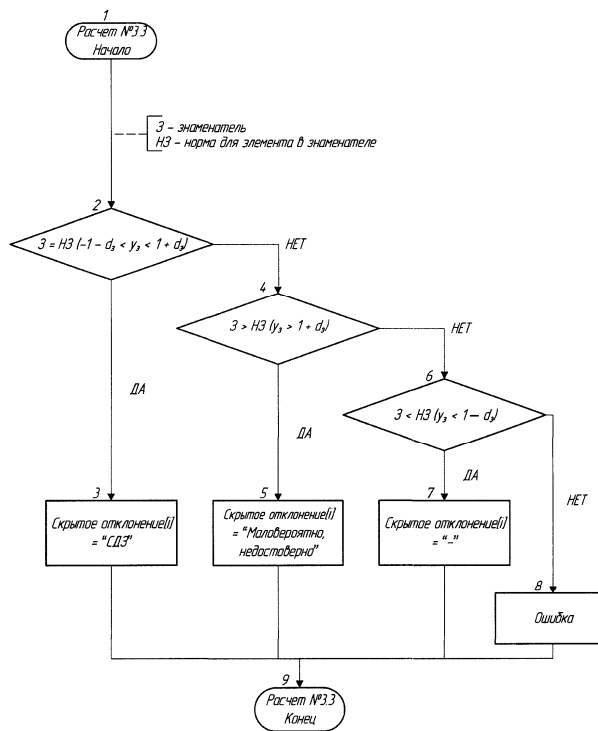
Фиг. 6



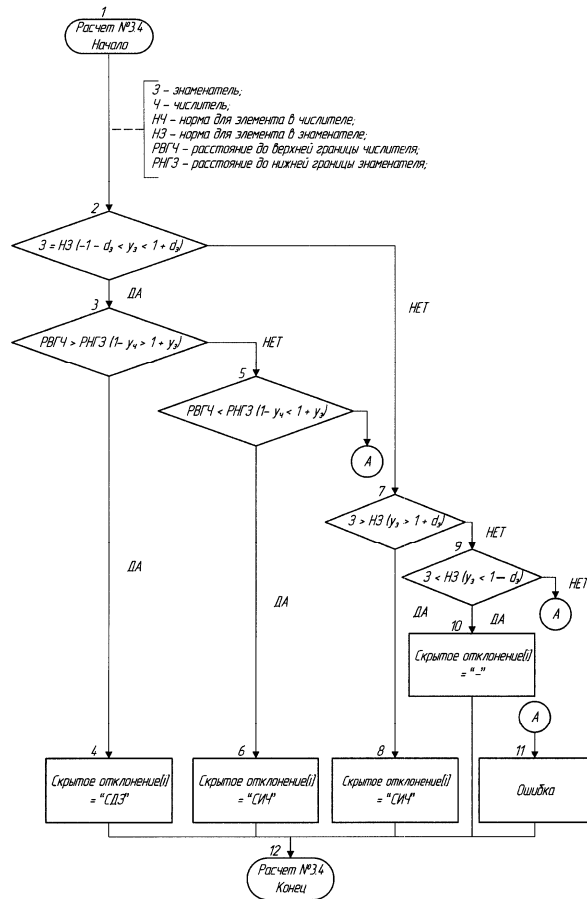
Фиг. 7



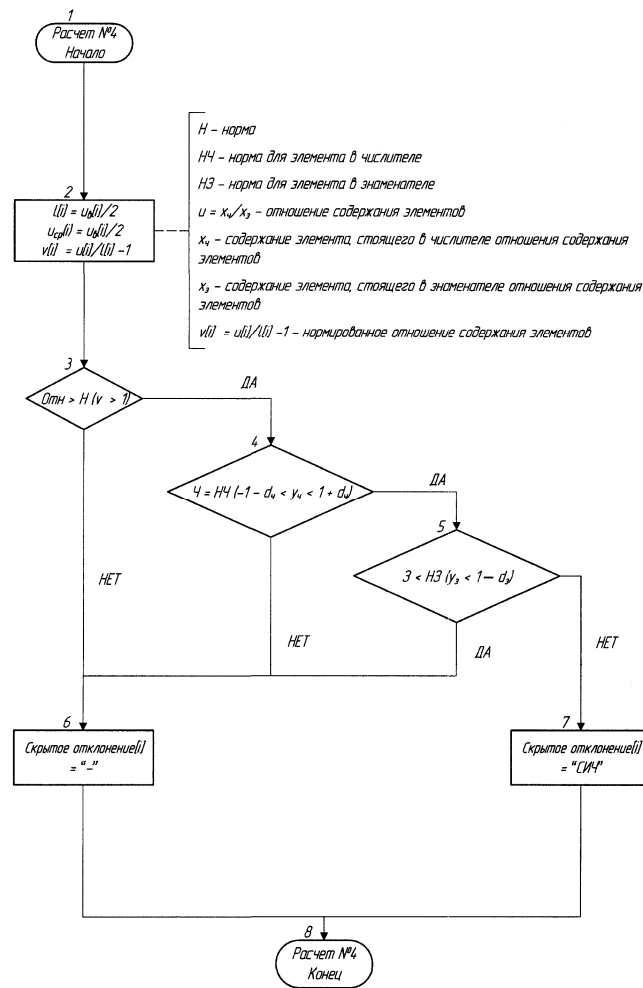
Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11

