

Обзор литературы

УДК 614

doi:10.37614/2949-1185.2024.3.1.019

РОЛЬ ОТДЕЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ И ТОКСИЧНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

**Надежда Александровна Никифорова¹, Татьяна Алексеевна Карапетян²,
Наталья Владимировна Доршакова³**

^{1–3}*Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия*

¹*nadusha_nikifor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7244-8678>*

²*kara@karelia.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8129-8133>*

³*ndorshakova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1072-9164>*

Аннотация

Пневмония остается одной из наиболее актуальных проблем пульмонологии. Несмотря на значительные достижения в антибактериальной и противовирусной терапии, смертность от этого заболевания не снижается. В развитии внебольничной пневмонии у взрослых существенную роль играют экологические факторы. В северных регионах, к которым относится Республика Карелия, неблагоприятные для здоровья условия окружающей среды выступают как факторы риска, способствующие возникновению или ухудшению течения заболевания. Республика Карелия, как и другие территории Севера, имеет определенные характеристики содержания и распределения химических элементов (или их соединений) в природных средах, являясь специфической биогеохимической провинцией. В настоящем обзоре обсуждается роль отдельных эссенциальных и токсичных микроэлементов в патогенезе внебольничной пневмонии, что может помочь выяснить и конкретизировать причины длительного и осложненного течения заболевания, а также открывает новые перспективы в разработке эффективных подходов к его лечению и профилактике.

Ключевые слова:

Север, внебольничная пневмония, микроэлементы

Финансирование:

исследование проведено за счет средств гранта Российского научного фонда № 22-25-00204, <https://rscf.ru/project/22-25-00204/>.

Для цитирования:

Никифорова Н. А., Карапетян Т. А., Доршакова Н. В. Роль отдельных эссенциальных и токсичных микроэлементов в патогенезе внебольничной пневмонии // Труды Кольского научного центра РАН. Серия: Естественные и гуманитарные науки. 2024. Т. 3, № 1. С. 160–169. doi:10.37614/2949-1185.2024.3.1.019.

Literature review

THE ROLE OF CERTAIN ESSENTIAL AND TOXIC TRACE ELEMENTS IN THE PATHOGENESIS OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Nadezhda A. Nikiforova¹, Tatyana A. Karapetyan², Natalia V. Dorshakova³

^{1–3}*Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia*

¹*nadusha_nikifor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7244-8678>*

²*kara@karelia.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8129-8133>*

³*ndorshakova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1072-9164>*

Abstract

Pneumonia remains one of the most pressing problems of pulmonology. Despite significant advances in antibacterial and antiviral therapy, mortality from this disease is not going down. Environmental factors play a significant role in the development of community-acquired pneumonia in adults. In the northern regions, such as the Republic of Karelia, environmental conditions unfavorable for human health act as risk factors that contribute to the occurrence or worsening of the disease. The Republic of Karelia, like other northern territories, has certain characteristics in terms of the content and distribution of chemical elements (or their compounds) in natural environments, making it a specific biogeochemical province. This survey discusses the role of individual essential and toxic trace elements in the pathogenesis of community-acquired pneumonia, which can help clarify and specify the causes of the long and complicated disease course. This opens up new prospects in the development of effective approaches to its treatment and prevention.

Keywords:

North, community-acquired pneumonia, trace elements

Funding:

the study was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation No. 22-25-00204, <https://rscf.ru/project/22-25-00204/>.

For citation:

Nikiforova N. A., Karapetyan T. A., Dorshakova Natalia V. The role of certain essential and toxic trace elements in the pathogenesis of community-acquired pneumonia. *Transactions of the Kola Science Centre of RAS. Series: Natural Sciences and Humanities*, 2024, Vol. 3, No. 1, pp. 160–169. doi:10.37614/2949-1185.2024.3.1.019.

Пневмония остается одной из самых актуальных проблем пульмонологии. Несмотря на достигнутые успехи в антибактериальной и противовирусной терапии, летальность по ее причине не снижается [1; 2]. Пневмония накладывает большую финансовую нагрузку на ресурсы здравоохранения, занимая восьмое место по стоимости лечения среди всех патологий в стационаре и создавая значительные дополнительные расходы [3], связанные с временной нетрудоспособностью. Высокая заболеваемость и смертность от внебольничной пневмонии (ВП) во многом объясняется демографическими изменениями — старением населения в современном мире, которое резко ускорилося с 2010 г. [4]. Большое значение приобретает и неуклонный рост резистентности патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам, связанный с их бесконтрольным назначением и самолечением пациентов [5]. Вместе с тем известно, что ВП у взрослых относится к группе болезней, в этиопатогенезе которых большую роль играют экологические факторы. Неблагоприятные условия окружающей среды выступают как факторы риска, способствуя возникновению или утяжелению течения заболевания, что особенно актуально для северных регионов [6], к которым относится и Республика Карелия (РК).

Согласно официальным статистическим данным, в период с 2014 по 2019 г. заболеваемость ВП в РК находилась в интервале 418,9–721,8 на 100 тыс. человек, превышая среднероссийский уровень, который в эти годы составлял 337,09–518,9 на 100 тыс. человек. Во время пандемии COVID-19 в республике произошел резкий рост заболеваемости ВП: в 2020 г. — до 1517,9 и в 2021 г. — до 1306,4 на 100 тыс. человек при средних показателях по Российской Федерации 1856,18 и 1148,43 на 100 тыс. человек соответственно [7].

Республика Карелия, как и другие территории Севера, имеет определенные характеристики содержания и распределения химических элементов (или их соединений) в природных средах, являясь специфической биогеохимической провинцией [8]. С этим связано развитие биологических реакций местной флоры и фауны, так как известно, что изолированный синтез химических элементов в живом организме невозможен. Существующий недостаток или избыток микроэлементов (МЭ) может выступать и в качестве предиктора развития специфичной для данной местности патологии у человека, являющегося конечным звеном большинства всех пищевых цепей. У жителей Севера выявляется глубокий дефицит кальция, магния, цинка, селена, йода, что приводит к возникновению микроэлементозов, однако роль химических элементов в развитии такого заболевания, как ВП, до сих пор изучена недостаточно.

Взаимодействие микро- и макроорганизма представляет собой совокупность сложных биохимических процессов, в которых участвуют различные химические вещества, в том числе и МЭ. Они выполняют важнейшие функции, будучи не только ключевыми составными частями многих ферментов, но и необходимыми кофакторами для течения разнообразных химических реакций [9]. Эссенциальные элементы, выполняя сигнальную, структурную, каталитическую роли, необходимы для функционирования всех систем организма, тогда как токсичные индуцируют окислительный стресс, провоцируют воспаление, нарушая работу иммунной, эндокринной, нервной и других систем организма. Определение эссенциальных и токсичных элементов в крови необходимо для изучения основных физиологических процессов, происходящих в организме человека под влиянием различных факторов окружающей среды [10]. Данное направление является важным в доказательной медицине при оценке рисков здоровья населения. Одним из примеров роли микроэлементов в организме человека является их участие в патогенезе пневмонии [11].

Представляется необходимым последовательно рассмотреть роль отдельных эссенциальных и токсичных микроэлементов в жизнедеятельности микроорганизмов и человека.

При инфекционном процессе, который играет ключевую роль в патогенезе развития воспаления легких, патогенные микроорганизмы находятся в постоянной борьбе за выживание и размножение в организме человека. В биохимических реакциях, необходимых для жизнедеятельности бактерий, важную роль играют ионы таких металлов, как железо (Fe), марганец (Mn) и цинк (Zn). Они могут участвовать в регуляции генной экспрессии, защищать бактерии от окислительного стресса, выступать в качестве факторов роста и кофакторов для различных ферментов. Протеомические исследования показали, что ионы этих металлов выступают в качестве кофакторов у около 30 % всех белков в бактериальной клетке [12]. Это подтверждает их важность для нормального функционирования бактерий, особенно в контексте взаимодействия со своим хозяином. Кроме того, некоторые патогенные бактерии активно конкурируют с организмом за МЭ, что позволяет им эффективно выживать и размножаться. Показано, что ограничение захвата ионов Fe, Mn и Zn у микроорганизмов приводит к подавлению роста колоний, повышает их чувствительность к механизмам элиминации и антибактериальным препаратам [13]. Некоторые бактерии используют ионы Mn для защиты от окислительного стресса, который возникает при активации иммунной системы хозяина. Взаимодействуя с радикальными соединениями, ионы Mn предотвращают их воздействие на бактериальные клетки и служат протекторами, способствующими повышению выживаемости микроорганизмов и, соответственно, прогрессированию инфекционного процесса [14]. Ряд исследований показал, что повышение содержания Mn в диете может потенцировать развитие тяжелого течения инфекции, вызванной *S. Aureus* [15]. Дальнейшее изучение механизмов взаимодействия ионов Mn с бактериальными патогенами может помочь разработать новые подходы к лечению и профилактике инфекций, предотвращать их летальные последствия [16]. В свою очередь, дефицит Zn является одной из причин нарушения биохимических процессов в бактериях, а избыточный уровень этого МЭ может оказывать токсическое воздействие на патогенные микроорганизмы [17].

Первым барьером, который препятствует проникновению патогенов в организм человека, являются эпителиальные клетки слизистых оболочек дыхательных путей. Дистрофические и атрофические изменения в эпителии могут привести к нарушению целостности этого барьера и снижению его защитных, секреторных и абсорбционных функций [18]. В таком состоянии слизистая оболочка становится особо уязвимой для инфекций. В защите слизистых оболочек дыхательного тракта особую роль играет Zn [19; 20]. Исследования показывают, что дополнительное поступление цинка в организм может помочь восстановить нормальное состояние слизистой оболочки и функцию эпителиальных клеток, активировать иммунные клетки и синтез антител и цитокинов [19; 20].

Микроэлементы играют важную роль в функционировании иммунной системы организма, так как регулируют образование, функции и активность иммунокомпетентных клеток, синтез антител, цитокинов и пр. Недостаток и дефицит МЭ может привести к нарушению работы различных компонентов иммунной защиты организма и к повышению чувствительности к инфекционным агентам.

Цинк является важным минералом, играющим роль кофактора для множества ферментов [21]. Одной из важнейших его функций в организме является участие в регуляции функций иммунной системы. Установлено, что профилактическое применение препаратов цинка статистически достоверно уменьшает заболеваемость пневмонией и диареей у детей, а также снижает смертность при этих заболеваниях [22]. Отмечено безусловное иммуномодулирующее и противовирусное действие ионов цинка [19–27]. Он активирует нейтрофилы, естественные киллеры и Т-лимфоциты, играет важную роль в синтезе нуклеиновых кислот в клетках тимуса, а также в активации тималина, который стимулирует иммунные клетки. Селективный дефицит цинка может привести к гипоплазии тимуса и снижению активности тималина с развитием иммунодефицита, прежде всего Т-клеточного [28]. Zn также необходим для нормального синтеза и функционирования белков иммунной системы, таких как антитела и цитокины. Уменьшение количества Т-лимфоцитов и антител, а также подавление функций фагоцитов — это характерные проявления иммунодефицита. Все эти изменения, скорее всего, связаны с нарушением метаболических и биохимических процессов, в которых Zn играет ключевую роль [28–31]. Нарушение баланса Zn может привести к снижению иммунной реактивности организма и увеличению риска развития инфекции, а его дефицит вызывает снижение числа и функциональной активности иммунных клеток, изменение в составе и активности цитокинов, что нарушает иммунный

ответ на инфекцию [19–32]. При остром воспалении происходит перераспределение Zn: большая часть его ионов переходит из сыворотки крови в ткань печени, где он участвует в синтезе белков острофазового ответа. Уменьшение уровня Zn в сыворотке крови помогает предотвратить развитие системного инфекционного процесса. Понимание механизмов, связанных с ролью цинка в иммунном ответе, имеет важное значение для разработки методов профилактики и лечения различных иммунодефицитов. Возможно, в будущем будет разработана терапия, направленная на коррекцию цинкового дефицита и восстановление нормального функционирования иммунной системы. Однако для этого нужно дальнейшее изучение всех аспектов взаимодействия цинка и иммунной системы. Большое количество исследований посвящено эффективности цинка в отношении инфекционного повреждения дыхательной системы [19–32]. Дефицит Zn является одним из факторов риска развития пневмонии у пожилых людей. Его уровень в крови напрямую влияет на частоту заболевания пневмонией, продолжительность болезни и необходимость применения антибиотиков [32]. Показано, что повышение уровня цинка в крови у лиц с лабораторными признаками его дефицита сопровождается снижением частоты пневмонии, сокращением времени заболевания и потребности в антибиотиках. Учитывая, что дефицит цинка наблюдается у 30 % населения в мире [33], эти результаты подчеркивают важность поддержания оптимального уровня цинка в организме для предотвращения развития заболевания.

Марганец, как и цинк, является важнейшим элементом, который участвует в процессах образования и активации различных ферментов [34–36]. Он необходим для регуляции внутриклеточных энергетических процессов, нормального функционирования иммунной системы, а также для свертывания крови, роста костной и соединительной тканей и пр. [37]. Марганец выполняет три важнейшие функции: 1) выступает в качестве активатора пируваткарбоксилазы и изоцитрат-дегидрогеназы, играющих ключевую роль в регуляции гликонеогенеза; 2) участвует в процессе защиты и сохранения целостности митохондриальной мембраны совместно с супероксиддисмутазой; 3) активирует гликозилтрансферазу, вовлеченную в синтез мукополисахаридов [38]. Несмотря на важность марганца для организма, его избыточное поступление в организм человека может вызвать отрицательные последствия, такие как расстройства нервной системы и нарушения функций печени, более тяжелое течение пневмонии. Однако исследования, посвященные описанию конкретной роли марганца в патогенезе ВП, крайне малочисленны [39].

Известно, что медь (Cu) необходима для оптимальной функции врожденного иммунитета, а ее дефицит в питании приводит к повышенной восприимчивости к бактериальным инфекциям. В литературных источниках сообщается, что умеренный дефицит меди у людей и животных характеризуется нейтропенией [40; 41] и нарушением функции нейтрофилов (что проявляется пониженной фагоцитарной и бактерицидной активностью), а прием пищевых медьсодержащих добавок устраняет эти нарушения [42]. Аналогичное воздействие оказывает дефицит Cu и на функцию макрофагов [42–44]. Кроме того, медь увеличивает лизоцимную и бактерицидную активность сыворотки крови, а также обладает способностью связывать токсины и усиливать эффективность антибактериальных препаратов [45].

В различных исследованиях прослеживается связь между уровнем железа в организме и инфекционно-воспалительными заболеваниями, включая пневмонию [46]. Демонстрируется, что дефицит Fe сопряжен с повышенным риском развития инфекционного процесса, так как оно способно стимулировать повышение уровня комплимента и гемолизина, индуцировать процесс антителообразования, увеличивать фагоцитарную активность лейкоцитов [31, 47–48]. Однако известно, что Fe используется самим микроорганизмом-возбудителем для своей жизнедеятельности [49; 50]. Именно поэтому важно поддерживать оптимальный баланс и уровень железа в организме. Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейших исследований роли Fe в воспалительных процессах и разработки стратегии их профилактики и лечения на основе поддержания оптимального уровня микроэлемента в организме.

Проведенные исследования показывают, что кадмий (Cd) оказывает негативное воздействие на альвеолярные макрофаги, вызывая снижение их количества и фагоцитарной активности. Предполагается, что это происходит вследствие снижения содержания внутриклеточной АТФ [51].

Кроме того, кадмий подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов и синтез интерлейкина-2, а также образование Т-супрессоров через активацию ПОЛ, что патогенетически важно в развитии ВП [52; 53]. В отличие от кадмия, карбонат лития усиливает лейкопоэз, что связано с повышенной продукцией колониестимулирующего фактора моноцитами-макрофагами, повышает подвижность, хемотаксис и фагоцитарную активность моноцитов и макрофагов [53; 54]. Это позволяет сделать вывод, что кадмий и карбонат лития оказывают противоположное воздействие на иммунную систему, что важно для понимания и может найти применение в различных областях медицины и токсикологии.

Кобальт (Co) является важным микроэлементом, необходимым для нормального функционирования живых организмов, так как присутствует в молекуле витамина В₁₂, где его массовая доля составляет около 4 %. Хотя кобальт необходим для нормального функционирования организма, его избыток может стать токсичным. Чрезмерное поступление Co негативно влияет на гены, а также клеточные мембраны и ферменты. Это связано с его способностью вызывать гипоксию, а также активировать процесс перекисления липидов и истощение антиоксидантных систем. В результате возникает окислительный стресс, который лежит в основе развития таких патологических состояний и заболеваний, как старение, рак и сердечно-сосудистые заболевания [55]. В этой связи важно поддерживать уровень Co в организме в оптимальных пределах. Следует соблюдать сбалансированную диету, содержащую необходимое количество этого МЭ, и следить за его концентрацией в организме, особенно при дополнительном приеме препаратов Co.

Таким образом, МЭ принадлежит обширная и значительная роль в развитии пневмонии. Дальнейшее изучение этого вопроса может помочь выяснить и конкретизировать причины длительного и осложненного течения ВП, что, в свою очередь, открывает новые перспективы в разработке эффективных подходов к лечению и профилактике заболевания.

Список источников

1. Мировые демографические перспективы: пересмотренное издание 2019 года. Ссылка активна на 09.2023. <https://population.un.org/wpp/>.
2. Минаков А. А., Вахлевский В. В., Волошин Н. И., Харитонов М. А., Салухов В. В., Тыренко В. В., Рудаков Ю. В., Вахлевская Е. Н., Алехина Е. В. Новый взгляд на этиологию и иммунологические аспекты пневмонии // Медицинский совет. 2023. № 17 (4), С. 141–153. <https://doi.org/10.21518/ms2023-056>.
3. Гомон Ю. М., Колбин А. С., Балыкина Ю. Е., Сидоренко С. В., Иванов И. Г., Кужель А. М., Репина А. В., Лобзин Ю. В. Анализ «затраты-эффективность» существующей практики антибактериальной терапии внегоспитальных пневмоний в многопрофильных стационарах // Клин. фармакол. тер. 2017. № 26 (4). С. 92–96.
4. Гаврикова А. В. Ключевые тенденции демографических процессов в контексте социального развития // Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2018. № 12. 0,2 п. л. URL: <http://e-koncept.ru/2018/183081.htm>.
5. Воробьева Л. Л. Пути решения антибиотикорезистентности в современном мире // Цифровая наука. 2021. № 2. С. 6–15.
6. Попова Л. А. Продолжительность жизни населения северных регионов России: тенденции и резервы роста // Север и рынок: формирование экономического порядка. 2021. № 4. С. 157–171. doi: 10.37614/2220-802X.4.2021.74.012.
7. Карапетян Т. А., Доршакова Н. В., Никифорова Н. А. Анализ фактической заболеваемости внебольничной пневмонией, не ассоциированной с COVID-19, в Республике Карелия в 2011–2021 гг. // Материалы X Всероссийской научно-практической конференции «Здоровье населения и качество жизни». СПб., 2023. Т. 1. С. 211–217.
8. Горбачев А. Л., Добродеева Л. К., Теддер Ю. Р., Шацова Е. Н. Биогеохимическая характеристика северных регионов. Микроэлементный статус населения Архангельской области и прогноз развития эндемических заболеваний // Экология человека. 2007. № 1. С. 4–11.
9. Авцын А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А., Строчкова Л. С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация. М.: Медицина, 1991. 496 с.

10. Ноздрюхина Л. Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М.: Наука, 1977. 184 с.
11. Смоляр В. И. Гипо- и гипермикроэлементозы. Киев: Здоровья, 1989. 152 с.
12. Capdevila D. A., Edmonds K. A., Giedroc D. P. Metallochaperones and metalloregulation in bacteria // *Essays Biochem.* 2017. May 9; 61 (2): 177–200. doi:10.1042/EBC20160076.
13. Brown L. R., Caulkins R. C., Schartel T. E., et al. Increased Zinc Availability Enhances Initial Aggregation and Biofilm Formation of *Streptococcus pneumoniae* // *Front Cell Infect Microbiol.* 2017. 7 (7): 233. doi:10.3389/fcimb.2017.00233.
14. Barnese K, Gralla E. B., Valentine J. S., Cabelli D. E. Biologically relevant mechanism for catalytic superoxide removal by simple manganese compounds. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012. May 1; 109 (18): 6892–7. doi:10.1073/pnas.1203051109.
15. Juttukonda L. J., Berends ETM, Zackular J. P., et al. Dietary Manganese Promotes Staphylococcal Infection of the Heart. *Cell Host Microbe.* 2017. Oct 11; 22 (4): 531–542. e8. doi:10.1016/j.chom.2017.08.009.
16. Абатуров А. Е. Медикаментозное ограничение доступности ионов железа для патогенных бактерий // *Здоровье ребенка.* 2018. Т. 13, № 4. С. 416–424.
17. Martinez-Estevéz N. S., Alvarez-Guevara A. N., Rodriguez-Martinez C. E. Effects of zinc supplementation in the prevention of respiratory tract infections and diarrheal disease in Colombian children: A 12-month randomised controlled trial // *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016 Jul–Aug; 44 (4): 368–75. doi:10.1016/j.aller.2015.12.006.
18. Раков А. Л., Панфилов Д. Н., Гельцер Б. И. Цилиарная активность мерцательного эпителия у больных с инфекцией нижних дыхательных путей (пневмонией и острым бронхитом) // *Пульмонология.* 2000. № 1. С. 57–62.
19. Brooks W. A., Santosham M., Naheed A., et al. Effect of weekly zinc supplements on incidence of pneumonia and diarrhoea in children younger than 2 years in an urban, low-income population in Bangladesh: randomised controlled trial. *Lancet.* 2005 Sep 17–23; 366 (9490): 999–1004. doi:10.1016/S0140-6736(05)67109-7.
20. Laffaye G., Epishev V. V., Naumova K. A., Delafontaine A. How to prevent COVID-19 by means of a daily micronutrition protocol? An overview // *Human. Sport. Medicine.* 2020. Vol. 20, N 4. P. 127–138.
21. Damo S. M., Kehl-Fie T. E., Sugitani N., et al. Molecular basis for manganese sequestration by calprotectin and roles in the innate immune response to invading bacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Mar 5; 110 (10): 3841–6. doi:10.1073/pnas.1220341110.
22. Gammoh N. Z. and Rink L. (2017). Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients*, 9, Article No. 624. <https://doi.org/10.20944/preprints201705.0176.v1>.
23. Романов А. О., Шарипова М. М., Попова И. А., Архангельская А. Н., Гуревич К. Г., Шимановский Н. Л. Микроэлементы: роль в развитии тяжелых форм COVID-19 и возможности коррекции // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2022. Т. 11, № 4. С. 91–98. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-4-91-98>.
24. Skalny A. V., Timashev P. S., Aschner M. et al. Serum zinc, copper, and other biometals are associated with COVID-19 severity markers // *Metabolites.* 2021. Vol. 11, N 4. P. 244.
25. Skalny A. V., Rink L., Ajsuvakova O. P., Aschner M. et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (review) // *Int. J. Mol. Med.* 2020. Vol. 46. P. 17–26.
26. Vogel-Gonzales M., Talló-Parra M., Herrera-Fernández V., Pérez-Vilaró G. et al. Low zinc levels at admission associates with poor clinical outcomes in SARS-CoV-2 infection // *Nutrients.* 2021. Vol. 13, N 2. P. 562.
27. Damo S. M., Kehl-Fie T. E., Sugitani N., et al. Molecular basis for manganese sequestration by calprotectin and roles in the innate immune response to invading bacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Mar 5; 110 (10): 3841–6. doi:10.1073/pnas.1220341110.
28. Федосеев Г. Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб., 1995. 333 с.
29. Кактурский Л. В. Ванадий и другие микроэлементы // *Арх. пат.* 1990. № 52 (6). С. 76–78.
30. Преер С. М. Микроэлементы и иммунологическая реактивность организма. Томск, 1979. 167 с.
31. Тимакин Н. П. Биологическая роль микроэлементов, электролитов и значение их в медицине // *Материалы Научной конф. Томск. мед. ин-та и ЦНИЛ. Томск, 1977. С. 5–20.*

32. Barnett J. B., Hamer D. H., Meydani S. N. Low zinc status: a new risk factor for pneumonia in the elderly? *Nutr Rev.* 2010; 68 (1): 30–7. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00253>.
33. Аширметов А. Х., Мавлянов И. Р., Мавлянов З. И., Жарылкасынова Г. Ж. COVID-19: Известные препараты, новые возможности // *Анализ риска здоровью.* 2020. № 4. С. 170–180.
34. Chandrangu P., Rensing C., Helmann J. D. Metal homeostasis and resistance in bacteria. *Nat Rev Microbiol.* 2017. Jun; 15 (6): 338–350. doi:10.1038/nrmicro.2017.15.
35. Chen Z., Wang X., Yang F., et al. Molecular Insights into Hydrogen Peroxide-sensing Mechanism of the Metalloregulator MntR in Controlling Bacterial Resistance to Oxidative Stresses. *J Biol Chem.* 2017 Mar 31; 292 (13): 5519–5531. doi: 10.1074/jbc.M116.764126.
36. Zogzas C. E., Mukhopadhyay S. Inherited Disorders of Manganese Metabolism. *Adv Neurobiol.* 2017; 18: 35–49. doi:10.1007/978-3-319-60189-23.
37. Erikson K. M., Syversen T., Aschner J. L., Aschner M. // *Environm. Toxicol. and Pharmacol.* 2005. Vol. 19. P. 415–421.
38. Au K., Benedetto A., Aschner M. // *Neurotoxicology.* 2008. Vol. 29 (4). P. 569–576.
39. Габуния Г. Ш. К вопросу о роли марганца в этиологии пневмонии. Ссылка активна 09.2023. https://cyberleninka.ru/viewer_images/19325288/f/1.png.
40. Dunlap W. M., James G. W., 3rd, Hume D. M. (1974). Anemia and neutropenia caused by copper deficiency. *Ann. Int. Med.* 80, 470–476.
41. Zidar B. L., Shaddock R. K., Zeigler Z., Winkelstein A. (1977). Observations on the anemia and neutropenia of human copper deficiency. *Am. J. Hematol.* 3, 177–185.
42. Percival S. S. (1995). Neutropenia caused by copper deficiency: possible mechanisms of action. *Nutr. Rev.* 53, 59–66.
43. Heresi G., Castillo-Durán C., Muñoz C., Arévalo M., Schlesinger L. (1985). Phagocytosis and immunoglobulin levels in hypocupremic infants. *Nutr. Res.* 5, 1327–1334.
44. Xin Z., Waterman D. F., Hemken R. W., Harmon R. J. (1991). Effects of copper status on neutrophil function, superoxide dismutase, and copper distribution in steers. *J. Dairy Sci.* 74, 3078–3085.
45. Babu U., Failla M. L. (1990). Respiratory burst and candidacidal activity of peritoneal macrophages are impaired in copper-deficient rats. *J. Nutr.* 120, 1692–1699.
46. Никитин Ю. Е., Никитин Е. Н., Шкляев А. Е. Клиническое значение гепсидина при внебольничной пневмонии, осложненной анемией // *Практическая медицина.* 2014. № 3 (79). С. 162–167.
47. Копьева Т. Н., Амосова О. М. Полиморфно-ядерный лейкоцит: роль в развитии острого и хронического неспецифического воспаления легких // *Тер. арх.* 1987. № 3. С. 142–145.
48. Смоляр В. И. Гипо- и гипермикрозелементозы. Киев : Здоровья, 1989. 147 с.
49. Лямин А. В., Халиулин А. В., Исмагуллин Д. Д., Козлов А. В., Балдина О. А. Железо как эссенциальный фактор роста микобактерий // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук.* 2016; 18 (5): 320–7.
50. Capdevila D. A., Edmonds K. A., Giedroc D. .P. Metallochaperones and metalloregulation in bacteria // *Essays Biochem.* 2017 May 9; 61 (2):177–200. doi: 10.1042/EBC20160076.
51. Bouhafs R. K., Jarstrand C. Interaction between lung surfactant and nitric oxide production by alveolar macrophages stimulated by group B streptococci // *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 30 (2): 106–113.
52. Гембицкий Е. В., Новоженев В. Г. Принципы и методы современной патогенетической терапии острой пневмонии // *Клин. мед.* 1994. № 5. С. 7–12.
53. Нурмуханбетов Е. П., Кашеева А. И., Иксымбаев Ж. С. Индукция кадмием ПОЛ в тканях белых крыс и ее профилактика аскорбиновой кислотой // *Гиг. труда.* 1989. № 3. С. 77–78.
54. Кончаловский М. В., Шишкова Т. В., Чотий В. Г., Баранов А. Е. Применение карбоната лития в качестве лейкоцестимулятора при острой лучевой болезни человека // *Гематол. и трансфузиол.* 1989. № 3. С. 16–22.
55. Долوماتов С. И., Сатаева Т. П., Жуков В. Современные аспекты регуляторных, патофизиологических и токсических эффектов, вызываемых ионами кобальта при оральном поступлении в организм человека // *Анализ риска здоровью.* 2019. № 3. С. 161–174. doi:10.21668/health.risk/2019.3.19.

References

1. Global demographic prospects: revised 2019 edition. (In Russ.). The link is active on 09.2023. <https://population.un.org/wpp/>.
2. Minakov A. A., Vakhlevsky V. V., Voloshin N. I., Kharitonov M. A., Salukhov V. V., Tyrenko V. V., Rudakov Yu. V., Vakhlevskaya E. N., Alyokhina E. V. A new look at the etiology and immunological aspects of pneumonia. *Medical advice*, 2023, No. 17 (4), pp. 141–153. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2023-056>.
3. Gomon Yu. M., Kolbin A. S., Balykina Yu. E., Sidorenko S. V., Ivanov I. G., Kuzhel A. M., Repina A. V., Lobzin Yu. V. Analysis of the "cost-effectiveness" of the existing practice of antibacterial therapy of out-of-hospital pneumonia in multidisciplinary hospitals. *Klin. pharmacol. ter.*, 2017, no. 26 (4), pp. 92–96. (In Russ.).
4. Gavrikova A. V. Key trends of demographic processes in the context of social development. *Scientific and methodological electronic journal "Concept"*, 2018, No. 12, 0,2 p. 1. (In Russ.). Available at: <http://e-koncept.ru/2018/183081.htm>.
5. Vorobyeva L. L. Ways to solve antibiotic resistance in the modern world. *Digital science*, 2021, No. 2, pp. 6–15. (In Russ.).
6. Popova L. A. Life expectancy of the population of the northern regions of Russia: trends and growth reserves. *The North and the market: the formation of an economic order*, 2021, No. 4, pp. 157–171. (In Russ.). doi: 10.37614/2220-802X.4.2021.74.012.
7. Karapetyan T. A., Dorshakova N. V., Nikiforova N. A. Analysis of the actual incidence of community-acquired pneumonia not associated with COVID-19 in the Republic of Karelia in 2011–2021. *Materials of the X All-Russian Scientific and Practical Conference "Public health and quality of life"*. St. Petersburg, 2023, Vol. 1, pp. 211–217. (In Russ.).
8. Gorbachev A. L., Dobrodeeva L. K., Tedder Y. R., Shatsova E. N. Biogeochemical characteristics of the northern regions. The microelement status of the population of the Arkhangelsk region and the prognosis of the development of endemic diseases. *Human ecology*, 2007, No. 1, pp. 4–11. (In Russ.).
9. Avtsyn A. P., Zhavoronkov A. A., Rish M. A., Strochkova L. S. *Human trace elements: etiology, classification*. Moscow, Medicine, 1991, 496 p. (In Russ.).
10. Nozdryukhina L. R. *Biological role of trace elements in animals and humans*. Moscow, Nauka, 1977, 184 p. (In Russ.).
11. Smolyar V. I. *Hypo- and hypermicroelementoses*. Kiev, Health, 1989, 152 p.
12. Capdevila D. A., Edmonds K. A., Giedroc D. P. Metallochaperones and metalloregulation in bacteria. *Essays Biochem.*, 2017, May 9; 61 (2): 177–200. doi:10.1042/EBC20160076.
13. Brown L. R., Caulkins R. C., Schartel T. E., et al. Increased Zinc Availability Enhances Initial Aggregation and Biofilm Formation of *Streptococcus pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol.*, 2017, 7 (7): 233. doi:10.3389/fcimb.2017.00233.
14. Barnese K., Gralla E. B., Valentine J. S., Cabelli D. E. Biologically relevant mechanism for catalytic superoxide removal by simple manganese compounds. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, May 1; 109 (18): 6892–7. doi:10.1073/pnas.1203051109.
15. Juttukonda L. J., Berends ETM, Zackular J. P., et al. Dietary Manganese Promotes Staphylococcal Infection of the Heart. *Cell Host Microbe*, 2017, Oct 11; 22 (4): 531–542. e8. doi:10.1016/j.chom.2017.08.009.
16. Abaturov A. E. Medicamental restriction of the availability of iron ions for pathogenic bacteria. *Child's health*, 2018, Vol. 13, No. 4, pp. 416–424. (In Russ.).
17. Martinez-Estevéz N. S., Alvarez-Guevara A. N., Rodríguez- Martínez C. E. Effects of zinc supplementation in the prevention of respiratory tract infections and diarrheal disease in Colombian children: A 12-month randomised controlled trial. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2016, Jul-Aug; 44 (4): 368–75. doi:10.1016/j.aller.2015.12.006.
18. Rakov A. L., Panfilov D. N., Geltser B. I. Ciliary activity of the atrial fibrillation in patients with lower respiratory tract infection (pneumonia and acute bronchitis). *Pulmonology*, 2000, No. 1, pp. 57–62. (In Russ.).

19. Brooks W. A., Santosham M., Naheed A., et al. Effect of weekly zinc supplements on incidence of pneumonia and diarrhoea in children younger than 2 years in an urban, low-income population in Bangladesh: randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, Sep 17–23; 366 (9490): 999–1004. doi:10.1016/S0140-6736(05)67109-7.
20. Laffaye G., Epishev V. V., Naumova K. A., Delafontaine A. How to prevent COVID-19 by means of a daily micronutrition protocol? An overview. *Human. Sport. Medicine*, 2020, Vol. 20, N 4, pp. 127–138.
21. Damo S. M., Kehl-Fie T. E., Sugitani N., et al. Molecular basis for manganese sequestration by calprotectin and roles in the innate immune response to invading bacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, Mar 5; 110 (10): 3841–6. doi:10.1073/pnas.1220341110.
22. Gammoh N. Z. and Rink L. (2017). Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients*, 9, Article No. 624. <https://doi.org/10.20944/preprints201705.0176.v1>.
23. Romanov A. O., Sharipova M. M., Popova I. A., Arkhangelskaya A. N., Gurevich K. G., Shimanovsky N. L. Trace elements: the role in the development of severe forms of COVID-19 and the possibility of correction. *Infectious diseases: news, opinions, training*, 2022, Vol. 11, No. 4, pp. 91–98. (In Russ.). doi:<https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-4-91-98>.
24. Skalny A. V., Timashev P. S., Aschner M. et al. Serum zinc, copper, and other biometals are associated with COVID-19 severity markers. *Metabolites*, 2021, Vol. 11, N 4, p. 244. (In Russ.).
25. Skalny A. V., Rink L., Ajsuvakova O. P., Aschner M. et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (review). *Int. J. Mol. Med.*, 2020, Vol. 46, pp. 17–26.
26. Vogel-Gongzales M., Talló-Parra M., Herrera-Fernández V., Pérez-Vilaró G. et al. Low zinc levels at admission associates with poor clinical outcomes in SARS-CoV-2 infection. *Nutrients*, 2021, Vol. 13, N 2. p. 562.
27. Damo S. M., Kehl-Fie T. E., Sugitani N., et al. Molecular basis for manganese sequestration by calprotectin and roles in the innate immune response to invading bacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, Mar 5; 110 (10): 3841–6. doi: 10.1073/pnas.1220341110.
28. Fedoseev G. B. *Mechanisms of bronchial obstruction*. Saint Petersburg, 1995, 333 p. (In Russ.).
29. Kaktursky L. V. Vanadium and other trace elements. *Arch. pat.* 1990. No. 52 (6). pp. 76–78. (In Russ.).
30. Preer S. M. *Trace elements and immunological reactivity of the organism*. Tomsk, 1979, 167 p. (In Russ.).
31. Timakin N. P. Biological role of trace elements, electrolytes and their importance in medicine. *Materials of the Scientific Conference. Tomsk med. in-ta and TSNIL*. Tomsk, 1977, pp. 5–20. (In Russ.).
32. Barnett J. B., Hamer D. H., Meydani S. N. Low zinc status: a new risk factor for pneumonia in the elderly? *Nutr Rev.*, 2010; 68 (1): 30–7. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00253>.
33. Ashirmetov A. H., Mavlyanov I. R., Mavlyanov Z. I., Zharylkasynova G. J. COVID-19: Known drugs, new opportunities. *Health risk analysis*, 2020, No. 4, pp. 170–180. (In Russ.).
34. Chandrangsul P., Rensing C., Helmann J. D. Metal homeostasis and resistance in bacteria. *Nat Rev Microbiol.*, 2017, Jun; 15 (6):338–350. doi: 10.1038/nrmicro.2017.15.
35. Chen Z., Wang X., Yang F., et al. Molecular Insights into Hydrogen Peroxide-sensing Mechanism of the Metalloregulator MntR in Controlling Bacterial Resistance to Oxidative Stresses. *J Biol Chem.*, 2017, Mar 31; 292 (13): 5519–5531. doi:10.1074/jbc.M116.764126.
36. Zogzas C. E., Mukhopadhyay S. Inherited Disorders of Manganese Metabolism. *Adv Neurobiol.*, 2017; 18: 35–49. doi:10.1007/978-3-319-60189-2_3.
37. Erikson K. M., Syversen T., Aschner J. L., Aschner M. *Environment. Toxicol. and Pharmacol.*, 2005, Vol. 19, pp. 415–421.
38. Au K., Benedetto A., Aschner M. *Neurotoxicology*, 2008, Vol. 29 (4), pp. 569–576.
39. Gabunia G. S. On the role of manganese in the etiology of pneumonia. (In Russ.). The link is active 09.2023 https://cyberleninka.ru/viewer_images/19325288/f/1.png.
40. Dunlap W. M., James G. W., 3rd, Hume D. M. (1974). Anemia and neutropenia caused by copper deficiency. *Ann. Int. Med.*, 80, 470–476.
41. Zidar B. L., Shaddock R. K., Zeigler Z., Winkelstein A. (1977). Observations on the anemia and neutropenia of human copper deficiency. *Am. J. Hematol.*, 3, 177–185.

42. Percival S. S. (1995). Neutropenia caused by copper deficiency: possible mechanisms of action. *Nutr. Rev.*, 53, 59–66.
43. Heresi G., Castillo-Durán C., Muñoz C., Arévalo M., Schlesinger L. (1985). Phagocytosis and immunoglobulin levels in hypocupremic infants. *Nutr. Res.*, 5, 1327–1334.
44. Xin Z., Waterman D. F., Hemken R. W., Harmon R. J. (1991). Effects of copper status on neutrophil function, superoxide dismutase, and copper distribution in steers. *J. Dairy Sci.*, 74, 3078–3085.
45. Babu U., Failla M. L. (1990). Respiratory burst and candidacidal activity of peritoneal macrophages are imposed in copper-deficient rats. *J. Nutr.*, 120, 1692–1699.
46. Nikitin Yu. E., Nikitin E. N., Shklyayev A. E. Clinical significance of hepcidin in community-acquired pneumonia complicated by anemia. *Practical Medicine*, 2014, No. 3 (79), pp. 162–167. (In Russ.).
47. Kopyeva T. N., Amosova O. M. Polymorphonuclear leukocyte: the role in the development of acute and chronic nonspecific lung inflammation. *Ter. arch.*, 1987, No. 3, pp. 142–145. (In Russ.).
48. Smolyar V. I. *Hypo- and hypermicroelementoses*. Kiev, Zdorovya, 1989, 147 p.
49. Lyamin A. V., Khaliulin A. V., Ismatullin D. D., Kozlov A. V., Baldina O. A. Iron as an essential growth factor of mycobacteria. *Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*, 2016; 18 (5): 320–7. (In Russ.).
50. Capdevila D. A., Edmonds K. A., Giedroc D. P. Metallochaperones and metalloregulation in bacteria. *Essays Biochem.*, 2017, May 9; 61 (2): 177–200. doi:10.1042/EBC20160076.
51. Bouhafis R. K., Jarstrand C. Interaction between lung surfactant and nitric oxide production by alveolar macrophages stimulated by group B streptococci. *Pediatr. Pulmonol.*, 2000; 30 (2): 106–113.
52. Gembitsky E. V., Novozhenov V. G. Principles and methods of modern pathogenetic therapy of acute pneumonia. *Klin. med.*, 1994, No. 5, pp. 7–12. (In Russ.).
53. Nurmukhanbetov E. P., Kashcheeva A. I., Iksymbayev Zh. S. Induction of cadmium POL in the tissues of white rats and its prevention with ascorbic acid. *Gig. Labor.*, 1989, No. 3, pp. 77–78. (In Russ.).
54. Konchalovsky M. V., Shishkova T. V., Chotiy V. G., Baranov A. E. The use of lithium carbonate as a leukostimulator in acute human radiation sickness. *Hematol. and transfusiol.*, 1989, No. 3, pp. 16–22. (In Russ.).
55. Dolmatov S. I., Sataeva T. P., Zhukov V. Modern aspects of regulatory, pathophysiological and toxic effects caused by cobalt ions during oral intake into the human body. *Health risk analysis*, 2019, No. 3, pp. 161–174. (In Russ.). doi:10.21668/health.risk/2019.3.19.

Информация об авторах

Н. А. Никифорова — кандидат медицинских наук, старший преподаватель;

Т. А. Карапетян — доктор медицинских наук, доцент, профессор;

Н. В. Доршакова — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой.

Information about the authors

N. A. Nikiforova — Can. Sci. (Med.), Senior Lecturer;

T. A. Karapetyan — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof;

N. V. Dorshakova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Family Medicine.

Статья поступила в редакцию 27.11.2023; одобрена после рецензирования 05.12.2023; принята к публикации 05.12.2023.
The article was submitted 27.11.2023; approved after reviewing 05.12.2023; accepted for publication 05.12.2023.