

**ВЛАДИМИР ВАСИЛЬЕВИЧ ВАПИРОВ**

доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой общей химии Института биологии, экологии и агротехнологий, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)  
*vapirov@petrsu.ru*

**НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА ВАПИРОВА**

старший преподаватель кафедры общей химии Института биологии, экологии и агротехнологий, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)  
*nadin@mechty.su*

**СВЕТЛАНА ПАВЛОВНА НАСОНОВА**

инженер базовой кафедры сквозных технологий и экономической безопасности, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)  
*svetlana.1996.nasonova@mail.ru*

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ЭЛЕМЕНТНЫЙ СТАТУС ПО МЕДИ ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРНЫХ РЕГИОНОВ РОССИИ**

Рассмотрены особенности физико-химических свойств меди, которые определяют биологическую роль этого элемента в организме. Раскрыт метаболизм меди и ее биологическая роль. Обобщены современные данные по переносу меди внутри клетки Cu-шаперонами. Проанализирован элементный статус по меди для жителей северных регионов России.

Ключевые слова: медь, биологическая роль, элементный статус, продукты питания

**Физико-химические свойства меди, определяющие ее физиологическую роль в организме**

Одной из важнейших физико-химических характеристик катиона меди, определяющих его физиологическую роль в организме, является наличие вакантных d-орбиталей, что относит этот ион к кислотам Льюиса. Это обуславливает способность ионов меди к процессам комплексообразования с участием различных лигандов.

Катионы меди  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cu}^{1+}$  в соответствии с классификацией Пирсона относятся соответственно к промежуточным и мягким кислотам. Эти кислоты способны к образованию комплексов с мягкими и жесткими основаниями. В организме медь образует комплексные соединения с лигандами, содержащими серу, азот и кислород, это аминокислоты, белки, углеводы и другие лиганды. Процессы комплексообразования меди определяют ее биологическую доступность для организма, транспорт и активацию медьзависимых ферментов. Следует иметь в виду, что некоторые комплексные соединения меди настолько прочно удерживают катион, что в составе таких комплексов она практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте. Примером такого комплексного соединения является медный комплекс хлорофилла.

Биологическая функция меди определяется и ее переменной степенью окисления. Для меди характерны три степени окисления: +1, +2 и +3. В своей высшей степени окисления медь про-

являет очень сильно выраженные окислительные свойства. Существование  $\text{Cu(III)}$  возможно только в сильнощелочной среде, поэтому такая форма меди в организме не присутствует. Основными формами меди, присутствующими в организме, являются катионы  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cu}^{1+}$ . Значение стандартного электродного потенциала  $\varphi^{\circ}_{\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^{+}}$  равно +0,153 В. Это позволяет осуществлять взаимный переход этих ионов в обратимых процессах передачи электронов в организме. Например, в цитохромоксидазе в субъединицах II и I происходит передача электронов с участием меди, при этом осуществляется обратимый переход  $\text{Cu}^{2+} \leftrightarrow \text{Cu}^{+}$ .

Одним из критериев, определяющих биологическую доступность элементов, является растворимость соединений, находящихся в желудочно-кишечном тракте. В этом отношении следует иметь в виду, что реакция среды в различных отделах желудочно-кишечного тракта меняется, а в некоторых случаях и очень существенно, поэтому изменение растворимости с изменением pH может кардинально менять биологическую доступность и токсичность соединений меди. Нерастворимые в водных растворах сульфиды растворяются в кислой среде желудка, поэтому избыточное поступление в организм нерастворимых сульфидов может оказывать токсическое действие. С увеличением pH среды растворимость соединений меди уменьшается, что должно сказываться на биодоступности этого элемента.

### Пути поступления меди в организм человека. Содержание меди в продуктах питания

В экологически благоприятных условиях основным источником меди для организма человека является пища. Следует отметить, что источников по содержанию меди в продуктах питания очень мало. В литературе приводятся очень противоречивые сведения, вплоть до того, что содержание меди в одном и том же продукте отличается не в разы, а на порядки. Поэтому изучение содержания меди в пищевых продуктах является актуальным, тем более что в настоящее время разработаны и апробированы методики таких измерений.

В соответствии с Методическими рекомендациями МР 2.3.1.2432-08, установленные уровни потребности в меди составляют 0,9–3,0 мг/сутки при физиологической потребности для взрослых 1,0 мг/сутки, для детей от 0,5 до 1,0 мг/сутки [4].

Для усвоения продуктов растительного происхождения требуется более интенсивная работа ферментативной системы. Медьсодержащие продукты животного происхождения, как правило, легче солибилизируются.

К особым источникам меди следует отнести молоко. Это связано с тем, что молоко является основным продуктом питания при вскармливании младенцев. В первую очередь следует отметить, что биодоступность микроэлементов из молока чрезвычайно высока, особенно в раннем младенческом возрасте, независимо от абсолютных концентраций элементов. Материнское грудное молоко имеет самую высокую концентрацию меди среди молочных продуктов млекопитающих, потребляемых человеком, которая обычно варьируется от 0,25 до 0,60 мг/л (от 3,9 до 9,5 мкмоль/л). Для сравнения: концентрация меди в коровьем молоке в четыре-шесть раз ниже, чем в материнском. Распределение меди среди белковых фракций с разной молекулярной массой и среди липидов сильно различается. Доля связывания меди с различными компонентами человеческого и коровьего молока также отличается. Так, процент связывания меди с липидами, сывороткой и казеином для материнского и коровьего молока составляет 15, 56, 8 % и 2, 8, 44 % соответственно. Общая биодоступность меди из грудного молока человека оценивается в 24 %, коровьего – 18 %. В пожилом возрасте коровье молоко играет важную роль как более доступный источник меди для организма по сравнению с растительным белком [8].

### Всасывание меди

Основные процессы всасывания меди происходят в желудке и тонкой кишке, слизистая оболочка которой содержит металлотионеин, образующий комплексные соединения с медью [2]. Поступающая с пищей медь импортируется в энтероцит. Поглощение ионов меди сопровождается восстановлением  $\text{Cu(II)}$  до  $\text{Cu(I)}$  одной

из металлоредуктаз плазматической мембраны. Вхождение меди в энтероцит происходит при участии транспортного белка  $\text{Ctr1}$ . Поступление меди в системный кровоток осуществляется белком-носителем АТР7А. Высвобождение меди из клетки является энергозатратным процессом, требующим значительного расхода аденозинтрифосфата [5].

Концентрация меди в плазме возрастает в течение всей жизни. Этот процесс не связан с изменением эффективности всасывания меди в желудочно-кишечном тракте. Изменения концентрации меди в плазме крови объясняются снижением секреции желчи как одного из компонентов регуляции всасывания этого элемента.

Половые различия в содержании меди в плазме у людей присутствуют для всех возрастов, при этом более высокие значения концентрации меди наблюдаются у женщин по сравнению с мужчинами. К тому же разница в концентрации меди у женщин и мужчин особенно увеличивается в случае приема женщинами эстрогенов. До настоящего времени остается невыясненным вопрос о влиянии факторов желудочно-кишечного тракта на гендерные различия в показателях меди. Предполагается, что различия в концентрациях меди связаны с различными потребностями в этом эссенциальном элементе у мужчин и женщин.

На всасывание меди оказывает влияние кислотность среды. В кислой среде происходит освобождение меди из природных органических комплексов, что приводит к тому, что медь находится в диссоциированном состоянии и присутствует в виде катионов. Увеличение в кишечнике значения рН среды должно приводить к изменению состояния меди в растворе. Увеличение рН среды способствует переходу меди из состояния свободных катионов в связанную форму с гидроксид-ионами или образованию гидроксоослей, которые характеризуются низкими значениями растворимости. Все это должно приводить к уменьшению абсорбции с увеличением значения рН среды. Действительно в экспериментах, проведенных на крысах, было показано, что в подвздошной кишке и, в меньшей степени, в тощей кишке абсорбция меди зависит от значения рН.

Существенную роль на эффективность всасывания меди могут оказывать присутствующие в кишечнике компоненты пищи. При этом степень и роль воздействия определяется физико-химическими характеристиками отдельных компонентов. К ним могут быть отнесены аминокислоты, пептиды, растительные волокна и другие [8].

### Си-шапероны

Шапероны, выполняющие роль переносчика меди в клетке к белкам-мишеням, имеют очень сильное сродство к катионам  $\text{Cu}^{1+}$ . Константа диссоциации комплекса меди с белком-шапероном меньше  $10^{-20}$ . В настоящее время идентифицированы следующие Си-шапероны:  $\text{Atx1}$ ,  $\text{CCS}$ ,  $\text{Cox17}$

и Cox11. Важно отметить, что медьзависимый белок снабжается медью своим специфическим Cu-шапероном, и в пределах одной клетки Cu-шаперон одного типа не может заменить Cu-шаперон другого типа.

Шапероны Atx1 идентифицированы из различных филогенетических источников: человека, мыши, крысы, собаки, растений, прокариот. Эти шапероны связывают катионы меди и доставляют их к специфической мишени – Cu-АТР-азе. У человека Cu-шаперон hAtx1 переносит ионы меди к Cu-АТР-азам – АТР7А и АТР7В, которые транспортируют их в аппарат Гольджи, где они включаются в церулоплазмин. Установлено, что степень окисления катиона меди в Atx1 равна +1.

Известно, что катион Cu(I) в водном растворе является неустойчивым и легко подвергается диспропорционированию или аутоокислению. Если же катион меди Cu(I) находится в составе комплекса с Atx1, то, как показывают экспериментальные данные, он является стабильным.

Cu-шаперон CCS является переносчиком ионов меди к супероксиддисмутазе, катализирующей диспропорционирование супероксиданион-радикала. Cu-шапероны CCS идентифицированы у дрожжей (уCCS), человека (hCCS), растений и насекомых. Последними исследованиями показано, что функция CCS не ограничивается только переносом меди к СОД. Так, шаперон человека hCCS может принимать участие в фолдинге СОД. Подтверждением этому является тот факт, что ионы меди, добавленные к денатурированной

СОД1, не способны реактивировать этот фермент, в то время как в присутствии CCS указанный фермент восстанавливает свою активность.

Механизм включения катионов меди в цитохромоксидазу до настоящего времени не установлен, однако известно, что в доставке и внедрении ионов меди в фермент участвуют белки Cox17, Sco1, Sco2 и Cox11 [1].

Установлено, что Cox17 доставляет медь непосредственно к ферменту цитохромоксидазе, а опосредованно через Sco1 и Sco2. Cox17 переносит медь на Sco1 и Sco2, которые уже непосредственно переносят ионы меди на фермент. Цитохромоксидаза содержит несколько кофакторов, среди которых три катиона меди, находящиеся в субъединицах 1 и 2. В С-концевом гидрофильном домене субъединицы 2 содержатся два иона меди, которые образуют биядерный центр Cu<sub>A</sub>. Этот центр выступает в межмембранных пространствах митохондрий. Третий катион меди локализован в субъединице 1 и образует там моноядерный центр Cu<sub>B</sub>, который погружен во внутреннюю мембрану митохондрий. Белки Sco1 и Sco2 связывают Cu<sup>1+</sup> и внедряют его в биядерный центр Cu<sub>A</sub>. Cu-шаперон Cox11 связывает медь и участвует в сборке центра Cu<sub>B</sub> – цитохромоксидазы [1,3].

### Физиологическая роль меди

Медь осуществляет свою физиологическую роль посредством Cu-зависимых ферментов. Некоторые из них представлены в табл. 1.

Таблица 1

Некоторые медьсодержащие ферменты животных и человека [2], [5], [7]

Фермент	Характеристика фермента
Церулоплазмин (КФ 1.16.3.1)	Продуцируется печенью, содержит до 95 % меди плазмы. Участвует в окислении Fe <sup>2+</sup> до Fe <sup>3+</sup> . Вероятно, участвует в транспортировке меди на цитохромы и другие медьсодержащие белки. Играет важную роль в регуляции биогенных аминов
Супероксиддисмутазы (КФ 1.15.1.1)	Катализирует дисмутацию супероксидных анион-радикалов. Предполагается, что идиопатические эпилептические припадки могут проявляться из-за снижения активности этого фермента
Тирозиназа (КФ 1.14.18.1)	Катализирует реакции, приводящие к образованию меланина. Мутация гена, кодирующего тирозиназу, приводит к развитию окологорбитального альбинизма
Дофамин-β-гидроксилаза (КФ 1.14.17.1)	Катализирует превращение дофамина в норадреналин. Дефицит дофамин-β-гидроксилазы относится к редким генетическим расстройствам с аутосомно-доминантным путем наследования
Диаминоксидаза	Участвует в инактивации гистамина и других физиологически активных аминов
Моноаминоксидаза	Участвует в обмене дофамина, норадреналина и адреналина, а также преобразовании серотонина в конечные метаболиты
Лизилоксидаза (КФ 1.4.3.4)	Инактивация фермента приводит к задержке и неадекватности образования эластина и коллагена
Аминоксидаза (КФ 1.4.3.6)	Участвует в транспорте лейкоцитов к месту воспаления, развитии ревматоидного артрита, псориаза, системного склероза, респираторных заболеваний, диабета и его сосудистых осложнений
Цитохром-С-оксидаза (КФ 1.9.3.1)	Превращает O <sub>2</sub> в воду, что создает высокий протонный градиент, необходимый для синтеза АТФ
Оксидаза аскорбиновой кислоты (ЕС 1 J0.3.3)	Снижение активности ведет к уменьшению синтеза коллагена
Ацилтрансфераза холестерина (LCAT) (ЕС 7.3.1.43)	Образует большинство сложных эфиров холестерина и имеет важное значение для транспортировки холестерина прямо или косвенно в печень для катаболизма
Липаза липопротеинов (ЕС 3.1.1.34)	Предполагается, что высокий уровень холестерина в крови связан с дефицитом меди и вызван снижением активности этой липазы. Снижение активности липопротеиновой липазы может также отвечать за гипертриглицеридемию, наблюдаемую при дефиците меди

## Об элементном статусе по меди жителей северных территорий

Обращает на себя внимание, что для жителей Республики Карелия характерны относительно высокие для Северо-Западного федерального округа значения меди в волосах. Встречаемость отклонений по меди от нормы у жителей Республики Карелия распределена следующим образом (табл. 2).

Таблица 2

Элементный статус по меди населения Республики Карелия по данным [6]

Элемент	Дети, 3–15 лет				Взрослые, 25–50 лет			
	девочки		мальчики		женщины		мужчины	
	Повышено	Понижено	Повышено	Понижено	Повышено	Понижено	Повышено	Понижено
Cu	10,82	39,04	10,84	42,84	18,44	33,12	11,86	30,44

Отметим, что факт повышенного содержания меди в волосах жителей Карелии пока остается без объяснения и требует некоторых уточнений. Возможно, это связано с тем, что многие исследования проведены в местах локального загрязнения медью окружающей среды, что могло привести как к избыточному поступлению этого элемента в организм, так и к загрязнению волос медью из атмосферы.

Что же касается ситуации медного статуса жителей Северо-Западного федерального округа, то здесь отмечается недостаток меди у детей от 3 до 15 лет на уровне 40 % обследованных и недостаток у взрослого населения в возрасте 25–50 лет на уровне 30 % [6].

Принимая во внимание важную физиологическую роль меди, можно сделать вывод об актуальности процессов обогащения продуктов питания медью для жителей северных регионов России.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маркосян К. А., Курганов Б. И. Су-шапероны – внутриклеточные переносчики ионов меди. Функция, структура и механизм действия // Биохимия. 2003. Т. 68. № 8. С. 1013–1025.
2. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А. П. Авцын и др. М.: Медицина, 1991. 496 с.
3. Нельсон Д., Кохс М. Основы биохимии Ленинджера: В 3 т. Т. 2: Биоэнергетика и метаболизм: Пер. с англ. 3-е изд., испр. М.: Лаборатория знаний, 2017. 636 с.
4. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: МР 2.3.1.2432-08: утв. Гл. сан. врачом РФ 18.12.08: ввод в действие с 18.12.08. М.: ФГУП «ИнтерСЭН», 2008. 39 с.
5. Парахонский А. П. Роль меди в организме и значение ее дисбаланса // Естественно-гуманитарные исследования. 2015. № 10 (4). С. 72–83.
6. Элементный статус населения России. Ч. 3. Элементный статус населения Северо-Западного, Южного и Северо-Кавказского федеральных округов / Под. ред. А. В. Скального, М. Ф. Киселева. СПб.: Медиакнига «ЭЛБИ-СПб», 2012. 447 с.
7. Wachnik A. The physiological role of copper and the problems of copper nutritional deficiency // Die Nahrung. 1988. Vol. 32. P. 755–765.
8. Wapnir R. A. Copper absorption and bioavailability // The American journal of clinical nutrition. 1998. Vol. 67. P. 1054S–1060S.

Vapirov V. V., Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation)  
 Vapirova N. V., Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation)  
 Nasonova S. P., Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation)

## REVIEW OF PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES, BIOLOGICAL ROLE AND ELEMENT STATUS OF COPPER IN THE INHABITANTS OF RUSSIA'S NORTHERN REGIONS

The article deals with specific physical and chemical properties of copper, which determine the biological role of this element in the human body. Copper metabolism and its biological role are revealed. Modern data on the transfer of copper inside cells by Cu-chaperones are generalized. The data on the elemental status of copper in the inhabitants of Russia's northern regions are analyzed.

Key words: copper, biological role, elemental status, food products

## REFERENCES

1. Markossian K. A., Kurganov B. I. Copper chaperones, intracellular copper trafficking proteins. Function, structure, and mechanism of action. *Biokhimiya*. 2003. Vol. 68. No 8. P. 1013–1025. (In Russ.)
2. Human microelementosis: etiology, classification, organopathology. Avtsyn A. P. i dr. Moscow, Meditsina Publ., 1991. 496 p. (In Russ.)
3. Nelson D., Cox M. Lehninger principles of biochemistry. Vol. 2. Bioenergy and metabolism. Moscow, Laboratoriya Znaniy Publ., 2017. 636 p. (In Russ.)
4. Norms of physiological needs for energy and nutrients in different population groups of the Russian Federation: MR 2.3.1.2432-08 (effective from Dec. 18, 2008). Moscow, FGUP "InterSEN" Publ., 2008. 39 p. (In Russ.)
5. Parakhonsky A. P. The role of copper in human body and the value of its imbalance. *Estestvenno-gumanitarnye issledovaniya*. 2015. No 10 (4). P. 72–83. (In Russ.)
6. Element status of the Russian population. Part 3. Element status of the population of the Northwestern, Southern and North Caucasus Federal Districts. (A. V. Skal'niy, M. F. Kiselev, Eds.). St. Petersburg, Mediakniga "ELBI-SPb" Publ., 2012. 447 p. (In Russ.)
7. Wachnik A. The physiological role of copper and the problems of copper nutritional deficiency. *Die Nahrung*. 1988. Vol. 32. P. 755–765.
8. Wapnir R. A. Copper absorption and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1998. Vol. 67. P. 1054S–1060S.

Поступила в редакцию 01.10.2018