

УДК 615.828:611.018.4
<https://doi.org/10.32885/2220-0975-2022-4-126-144>

© Ю. А. Рахманин, А. Д. Фесюн,
А. А. Стехин, Г. В. Яковлева, 2022

Регуляторное действие пероксидных анион-радикалов на процессы остеогенеза и костного ремоделирования: обзор литературы

Ю. А. Рахманин, А. Д. Фесюн, А. А. Стехин*, Г. В. Яковлева

Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России
121099, Москва, Новый Арбат, д. 32



Представлен анализ научных публикаций о регуляторном влиянии пероксидных анион-радикалов и электронной активации организма на функцию остеогенеза и сопряженные системы организма по следующим источникам информации: база данных Scopus, MEDLINE, Web of Science, eLibrary.ru, Google Academy — на наличие рецензируемых оригинальных и обзорных публикаций по ключевым словам: остеогенез (osteogenesis), костно-мышечная система (musculoskeletal system), реоксигенация (reoxxygenation), гормональные регуляторы (hormonal regulators), электрон-донорная активность (electron-donor activity), фаза ассоциированной воды (associated water phase), реабилитация (rehabilitation), на основании которых были сформированы поисковые фразы по теме исследования. Основываясь на ряде доказательных научных исследований по регуляторному влиянию пероксидных анион-радикалов и электронной активации на биологические процессы (изменение функционального состояния печени, гематологические показатели, макро- и микроэлементный состав жидких сред и органов животных, течение репаративных процессов в поврежденных тканях), предложен биофизический механизм системного гомеостатического действия кислородных анион-радикалов. Данный механизм заключается в антигипоксическом и детоксицирующем действии при реоксигенации ишемизированных тканей, в повышении пролиферативной активности и сдвиге регуляторов остеогенеза (система sRANKL-OPG) в сторону остеопротектина. Одновременно происходят процессы связывания внутриклеточного свободного кальция и микроэлементов в остеобластах, активации макрофагальной реакции, неоангиогенеза и восстановления миелоидной ткани в области поломки кости. Показано, что использование мицеллярного механоактивированного углекислого кальция как источника формирования пероксидных анион-радикалов в водной среде приводит к снижению редокс-состояния и стабилизации pH клеток, активации митохондриальной активности, сопровождаемой интенсификацией обмена веществ, включая обмен микро- и макроэлементов, улучшению функций системы антиоксидантной защиты и неспецифического иммунитета организма, стабилизации физиолого-биохимических показателей и функционального состояния внутренних органов.

* Для корреспонденции:

Анатолий Александрович Стехин

Адрес: 121099 Москва, Новый Арбат, д. 32,
Национальный медицинский исследовательский
центр реабилитации и курортологии
Минздрава России
E-mail: Stekhin-aa@mail.ru

* For correspondence:

Anatoly A. Stekhin

Address: National Medical Research Center
for Rehabilitation and Balneology of the Ministry
of Health of Russia, bld. 32 ul. Novyy Arbat,
Moscow, Russia 121099
E-mail: Stekhin-aa@mail.ru

Для цитирования: Рахманин Ю. А., Фесюн А. Д., Стехин А. А., Яковлева Г. В. Регуляторное действие пероксидных анион-радикалов на процессы остеогенеза и костного ремоделирования: обзор литературы. Российский остеопатический журнал. 2022; 4: 126–144. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2022-4-126-144>

For citation: Rakhmanin Yu. A., Fesyun A. D., Stekhin A. A., Yakovleva G. V. Electron-donor and regulatory effects of superoxide anion radicals on the processes of osteogenesis and bone remodeling: literature review. Russian Osteopathic Journal. 2022; 4: 126–144. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2022-4-126-144>

Ключевые слова: остеогенез, костно-мышечная система, реоксигенация, гормональные регуляторы, электрон-донорная активность, фаза ассоциированной воды, реабилитация

Источник финансирования. Исследование не финансировалось каким-либо источником.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила: 07.06.2022

Статья принята в печать: 30.09.2022

Статья опубликована: 31.12.2022

UDC 615.828:611.018.4
<https://doi.org/10.32885/2220-0975-2022-4-126-144>

© Yuri A. Rakhmanin, Anatoly D. Fesyun,
Anatoly A. Stekhin, Galina V. Yakovleva, 2022

Electron-donor and regulatory effects of superoxide anion radicals on the processes of osteogenesis and bone remodeling: *literature review*

Yuri A. Rakhmanin, Anatoly D. Fesyun, Anatoly A. Stekhin*, Galina V. Yakovleva

National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology
of the Ministry of Health of Russia
bld. 32 ul. Novyy Arbat, Moscow, Russia 121099

The analysis of scientific publications on the regulatory effect of peroxide anion radicals and electronic activation of the body on the function of osteogenesis and associated systems of the body is presented according to the following information sources: Scopus database, MEDLINE, Web of Science, eLibrary.ru, Google academy for the availability of peer-reviewed original and review publications on the key words: osteogenesis, musculoskeletal system, reoxygenation, hormonal regulators, electron-donor activity, associated water phase, rehabilitation, on the basis of which search phrases on the research topic were formed. Based on a number of evidence-based scientific studies on the regulatory effect of peroxide anion radicals and electronic activation on biological processes (changes in the functional state of the liver, hematological parameters, macro- and microelement composition of liquid media and animal organs, the course of reparative processes in damaged tissues), a biophysical mechanism of systemic homeostatic action of oxygen anion radicals is proposed. This mechanism consists in antihypoxic and detoxifying action during reoxygenation of ischemic tissues, in increasing proliferative activity and shifting osteogenesis regulators (sRANKL-OPG system) towards osteoprotegerin. At the same time, the processes of binding of intracellular free calcium and trace elements in osteoblasts, activation of the macrophage reaction, neoangiogenesis and restoration of myeloid tissue in the area of bone breakdown occur. It is shown that the use of micellar mechanoactivated calcium carbonate as a source of formation of peroxide anion radicals in an aqueous medium leads to a decrease in the redox state and stabilization of cell *pH*, activation of mitochondrial activity accompanied by intensification of metabolism, including the exchange of micro- and macroelements, improvement of the functions of the antioxidant defense system and nonspecific immunity of the body, stabilization of physiological and biochemical parameters and the functional state of internal organs.

Key words: osteogenesis, musculoskeletal system, reoxygenation, hormonal regulators, electron-donor activity, associated water phase, rehabilitation

Funding. The study was not funded by any source.

Conflict of interest. The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

The article was received 07.06.2022

The article was accepted for publication 30.09.2022

The article was published 31.12.2022

Введение

Нарушения метаболизма костной ткани (воспалительных — ревматоидный артрит, туберкулез, хронический остеомиелит [1]) и невоспалительных — остеохондропатия, деформирующий артроз, остеохондроз позвоночника, посттравматический остеомиелит [2], экзостозная хондродисплазия [3]), заболевания костей и суставов [4] и сопряженные с ними переломы кости являются серьезной проблемой, особенно обострившейся в детской популяции [5].

Причины заболеваний костно-мышечной системы, как правило, принято сопрягать с недостатком витамина *D*, минералов и других остеотропных элементов [6]. Он усиливается при использовании лекарств, оказывающих токсическое воздействие на костную ткань. В то же время, в работе [7] установлена причинно-следственная связь риска развития переломов кости на фоне остеопороза с психоэмоциональным состоянием, особенно у женщин, однако ее характер до настоящего времени не определен.

В поисках установления причинно-следственных факторов нарушений остеогенеза и его коррекции сошлемся на мнение видного европейского специалиста в области реабилитационной и профилактической медицины Ксабы Варги, критикующей взгляды на связь лечебного действия минеральных/термальных вод, в первую очередь при заболеваниях костно-мышечной системы, с минеральными элементами и другими химическими соединениями (в частности, в термальных водах), поскольку экспериментально было установлено, что исцеляющим свойством обладает вода, а не ее элементный состав [8]. В то же время, в работе [9] выдвинута версия, что лечебное действие минеральных вод обусловлено наличием в ней органических фракций [10]. Однако Ксаба Варга акцентирует внимание на том, что они могут быть биологически активными в очень низких концентрациях [10]. Тем не менее, существуют работы [11], в которых лечебное действие на костно-мышечную систему сопрягается не с химическими соединениями, а с электромагнитными излучениями. Полученные в работе результаты опровергают современную концепцию причинно-следственных связей возникновения и лечения заболеваний костно-мышечной системы.

Лечебное действие различных природных факторов, его связь с электромагнитным излучением определяют актуальность изучения влияния электрофизического состояния воды организма на остеогенез и заболевания костно-мышечной ткани. Это связано с тем, что благодаря эффекту диссоциации в воде присутствуют электрические заряды, чувствительные к электромагнитным излучениям.

Известно, что вода в организме и внеорганизменная вода сопряжены между собой и составляют единую квантовую систему, что предопределяет их взаимное влияние, проявляющееся в обменных электронных взаимодействиях [12]. Это электронное взаимодействие значительно усиливается при формировании в воде зарядового неравновесия, когда, например, доля отрицательных зарядов выше по сравнению с концентрацией зарядов положительных, то есть вода становится донором электронов. Очевидно, что причину заболеваний костно-мышечной системы, так же как и других заболеваний метаболической этиологии, следует искать в нарушениях электрофизической неравновесности в водной среде организма.

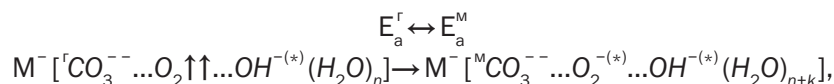
В природных средах вода приобретает электрон-донорную активность в результате катализа и посредством фазовой модуляции ассоциатов воды физическим фактором [13, 14]. При этом основным донором электронов в воде является пероксидный анион-радикал, обладающий системным гомеостатическим свойством [12].

Для придания воде электрической неравновесности в сторону превалирования отрицательных зарядов над положительными используют различные физические методы [14]. Одним из известных физических активаторов воды, поддерживающих свою электрон-донорную активность в течение

достаточно длительного времени, является механоактивированный карбонат кальция в мицеллярной форме (далее — мицеллат) [15]. Мицеллярный углекислый кальций получают на основе природного мела, который дробят на шаровых мельницах и подвергают холодно-плазменной обработке в кавитационных аппаратах [16].

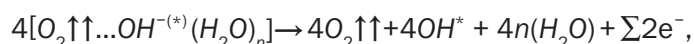
Механизм активации воды механоактивированным мицеллатом углекислого кальция основан на квантовых явлениях переноса электронов (electron bifurcation) [17, 18] из окружающей среды [19]. Рабочим телом процесса активации воды являются электрически заряженные мицеллы аморфного карбоната кальция, которые формируют вокруг себя слои фазы ассоциированной воды (по терминологии авторов [14], Дж. Поллаком подобная фаза названа EZ-водой [20]). Объемные параметры последней зависят от электронного состояния решетки карбоната кальция, представленного двумя, осциллирующими во времени, близко лежащими к автоионизационным уровням электронными переходами [21, 22]. При модуляции фазы ассоциированной воды (ассоциаты) в результате полиморфных превращений карбонатной решетки, в ней (воде) индуцируются процессы перестройки, приводящие к увеличению ее массы, образованию дополнительных дефектов структуры и их заполнению электронами в результате своей конденсации (переноса) на парамагнитном кислороде, заполняющем дефекты структуры [23, 24].

Конденсация электрона на парамагнитном кислороде, обусловленная перестройкой структуры ассоциата воды в процессе электронного перехода в решетке анионной формы карбоната, может быть представлена в форме уравнения:



где M^- — поверхностные состояния тела мицеллы, несущие отрицательный заряд; $г(м)$ — гексагидрокальцит (моногоидрокальцит) в ионной решетке карбоната; E_a^r, E_a^M — электронные переходы полиморфных структур карбоната кальция.

Фазовая неустойчивость ассоциированной воды, обусловленная неконтактным влиянием перестройки структурной организации ионных решеток карбоната на электронную подсистему ассоциатов, сопровождается притоком в систему дополнительного количества электронов:



где $2e^-$ — квант электромагнитной энергии (магнитный поток $\Phi_0 = hc/2e^- = 2,07 \cdot 10^{-7} \text{ Гс} \cdot \text{см}^2$); $n(n+k)$ — параметр ассоциации, имеющий порядок величины $\sim 10^7$.

В последующих физико-химических процессах супероксид анион-радикал, образующийся в том числе в организменной воде, превращается в более стабильный пероксид анион-радикал [25].

В результате физической активации изменяется структурно-энергетическое состояние воды. Наблюдаются пероксидные анион-радикальные ассоциаты в концентрации порядка 15–20 мкг/л, уменьшаются значения окислительно-восстановительного потенциала на 50 мВ, более чем в 2 раза увеличивается доля биологически активной фазы ассоциированной воды, уменьшается абсолютная вязкость [26].

При потреблении с водой аморфный углекислый кальций в желудочно-кишечном тракте быстро нейтрализуется соляной кислотой, переводя соединение в ионную форму, что снимает вероятную проблему токсичности частиц [27, 28]. Распад претерпевают и пероксидные анион-радикалы, в результате которого высвобождаются электроны, поступающие на их первичные акцепторы в организме — эритроциты [29], где они частично поглощаются электрон-акцепторными Fe_4S_4 центрами АТФ-синтазы митохондриальной мембраны клетки и синтезируется АТФ [30], и частично формируют пероксидные ассоциаты в цитоплазме клеток и межклеточном матриксе [31].

В этой связи целями исследования являлись:

- оценка биологического действия ассоциатов пероксидных анион-радикалов в воде, активированной мицеллярной формой карбоната кальция;
- анализ механизмов регуляторного действия ассоциатов пероксидных анион-радикалов в метаболизме клеток костной ткани;
- сопоставление биологического действия пероксидных анион-радикалов в исследованиях на животных;
- обоснование биофизических механизмов действия ассоциатов пероксидных анион-радикалов при нарушениях остеогенеза и ремоделирования кости после ее переломов.

Биологическая активность пероксидных анион-радикалов в воде, активированной мицеллярной формой карбоната кальция

Важным инструментом исследования нелинейного поведения фазы ассоциированной воды, подтверждающим биологическую значимость структурно-физических изменений в воде при ее активации, служат биотест-системы. Среди них наиболее изучены сенсорные биолюминесцентные системы «Эколюм» на основе lux-оперонов люминесцентных бактерий трансгенного штамма *Escherichia coli* Z905/pPHL7 [32], которые характеризуются не только высокой чувствительностью к воздействующим факторам среды, но и высокой стабильностью своих параметров.

Увеличение светимости бактериальной люциферазы клеток связано с наработкой универсального биологического носителя энергии — АТФ [33]. АТФ в прокариотических клетках нарабатывается протонной АТФ-синтазой (FOF1-АТФ-синтаза, где FO, F1 — белковые комплексы), встроенной в мембрану клетки в результате сопряженного с транспортом электронов переноса протонов в дыхательной цепи многих бактерий и митохондрий [34].

Активность микроорганизмов «Эколюм», нелинейно зависящая от концентрации вносимого в воду мицеллата углекислого кальция и, соответственно, от наработки в воде пероксидного анион-радикала, изменяется в несколько раз (от 1,1 до 4,6). При этом взаимодействие активируемой среды с микроорганизмами носит нелокальный характер как в пространстве, так и во времени, что отражается на временной зависимости интенсивности свечения культуры «Эколюм» (табл. 1).

Электрически неравновесная вода на основе мицеллата, в которой содержится нескомпенсированный протонами пероксид анион-радикал, оказывает активирующее электрон-донорное

Таблица 1

Относительная интенсивность свечения воды, активируемой мицеллатом карбоната кальция (тест микроорганизмов «Эколюм» [35])

Table 1

Relative luminescence intensity of water activated by calcium carbonate micellate (Ecolume microbial test [35])

Разведение мицеллата карбоната кальция	Время экспозиции, сут				
	0	2	3	9	16
Дистиллированная вода	1	0,99	0,99	1,5	1,8
1:5·10 ⁵	3	2,1	1,5	1,5	3
1:1·10 ⁵	4,6	2,9	1,6	0,5	3,7
1:5·10 ⁴	3,6	1,4	1,6	0,6	2,3
1:1·10 ⁴	2,8	0,94	1,2	1	1,8

действие на живые организмы, стимулируя их жизнедеятельность, рост и развитие. Как следует из данных таблицы, наибольшая биологическая активность отмечается в диапазоне низких концентраций (разведение $1:10^5$), которые оказывают активирующее электрон-донорное действие на живой организм. Это действие, в первую очередь, сопряжено с наработкой АТФ за счет электронов, поставляемых пероксидными ассоциатами посредством захвата Fe_4S_4 -центрами [30].

Механизм регуляторного действия ассоциатов пероксидных анион-радикалов

В последние годы механизмам регуляторного действия пероксидных анион-радикалов в биологии и медицине уделяется все возрастающее внимание [36–38]. До настоящего времени в качестве регулятора метаболической активности рассматривали молекулярный пероксид водорода. Считалось, что его регуляторная роль опосредуется через электрон-донорную активность *NADPH*-оксидазы, в которую вовлекаются также процессы фосфорилирования, действие протеинкиназ, транскрипция регуляторных белков, осуществляемая ДНК. При этом транскрипционные факторы активируются плазматическим пероксидом водорода через активацию ядерного фактора *NF-kB*, протекающую в условиях глутатионрегулируемого редокс-статуса [36, 38].

Регуляторные митоген-активированные протеинкиназы (MAP-киназы) также активируются H_2O_2 и приводят к модуляции генной экспрессии. Активация факторов транскрипции JAK/STAT (Janus Kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription) происходит под действием H_2O_2 , который оказывает влияние на ядро клетки. Отметим, что пероксид водорода в малых концентрациях ($<1\text{ мкМ/л}$), при которых осуществляется его регуляторная функция, полностью находится в диссоциированном состоянии и существует в форме ассоциатов. Только в ассоциированном состоянии пероксид водорода способен формировать локальные изменения редокс-потенциала в клеточных структурах, следствием которых являются конформационные превращения полипептидов, служащие отправной точкой запуска регуляторных каскадов [39].

Однако регуляторная роль анион-радикальной формы пероксида водорода не может быть сведена исключительно к биохимическим реакциям индукции вторичных регуляторных посредников вследствие управления конформациями полипептидов либо к поддержанию редокс-статуса клеток. В частности, установленный факт запаздывания генной экспрессии в генетических процессах [40], для которого требуется активация пероксида водорода [41], не может быть объяснен с классических биохимических позиций. Это требует применения в анализе регуляторных функций H_2O_2 представлений о кооперативном макроскопическом квантовом поведении электронов в составе макроскопических структур фазы ассоциированной воды (пероксидных ассоциатов), проявляющих свойства пространственной и временной нелокальности [25, 26].

В то же время, основное влияние ассоциатов пероксидных анион-радикалов проявляется не столько в изменении редокс-состояния цитоплазмы клеток, сколько в нелокальном наведении соразмерных электростатических полей во внутриядерном пространстве за счет наведения пространственных электрических потенциалов *Ras*-нанокластерами, выполняющими пространственно-зависимые короткодействующие сигнальные функции (*Ras*-нанокластеры — это потенциалзависимые молекулярные переключатели [42]) для активации оперонов (оперон-контролируемая единичным регуляторным сигналом или промотором функциональная единица генома ДНК, содержащая кластер активируемых генов [43]). Внутренняя программа дифференцировки или апоптоза клеток, согласно существующим представлениям, связана с селективной экспрессией оперонов [44]. Посредством этих индукционных влияний, в начальной цепочке которых находятся пероксидные ассоциаты, осуществляется активация транскрипции ДНК. Нелокальные взаимодействия электронов в биологических системах не ограничиваются генной экспрессией, а охватывают целый спектр внутриклеточных процессов, охватывая лиганд-рецепторное взаимодействие, везикулярный транспорт и другие метаболические процессы [12, 26].

Наиболее важная регуляторная роль пероксидных ассоциатов, формирующих в сопряженных областях пространства электрические и магнитные поля, реализуется в процессе управления клеточным циклом. В настоящее время установлено, что анион-радикальная форма пероксида водорода принимает участие в управлении клеточным циклом, которое осуществляется в процессе изменения редокс-состояния среды цитоплазмы клеток. Так, митоз реализуется при значениях $Eh = -240$ мВ, пролиферация клеток протекает при Eh до -220 мВ, дифференцировка клеток — при $Eh = -200$ мВ, а при максимальных значениях $Eh = -170$ мВ формируются условия для апоптоза клеток [45, 46].

По оценкам исследователей [26], дифференцировка важных для ремоделирования кости моноцитов в макрофаги осуществляется при достижении пероксидными ассоциатами размера ~ 20 нм. Точка рестрикции соответствует максимальному диаметру пероксидных ассоциатов ~ 30 нм. При увеличении цитозольной концентрации пероксида водорода более 45 мкг/л размеры ассоциатов уменьшаются и их влияние на активацию генов сокращается.

Очевидно, что усиление активности функционирования митохондрий клеток, промотируемой индукцией поступления электронов на железосерные (Fe_4S_4) кластеры [30] мембранных комплексов, приводит не только к усилению метаболической активности клеток, но и к ускорению клеточного цикла, включая дифференцировку моноцитов в макрофаги, участвующих в процессах остеогенеза.

Биологическая роль пероксидных анион-радикалов в исследованиях на животных

Биологическую роль пероксидных анион-радикалов можно проследить на примере работ [15, 26], в которых применяли каталитически активный мицеллат. На начальных стадиях изучения механизма биологического действия мицеллата основной акцент был сосредоточен на влиянии на организм микроэлементного состава и сформированного частицами препарата дзета-потенциала [35, 47–50]. Лишь последующие исследования показали, что действующее начало данного препарата основано на неравновесной электрической активности кислородных радикальных форм (пероксидных анион-радикалов), способных транслировать электроны в организм с образованием также пероксидных анион-радикалов, где они выполняют системные регуляторные функции [51, 52]. Далее рассматривается механизм лечебного действия мицеллярного карбоната кальция на остеогенез на основании экспериментальных данных на животных, безотносительно упоминания в цитируемых работах пероксидных анион-радикалов в качестве регулятора остеогенеза. Так, в ходе экспериментальных исследований на животных [53], направленных на повышение их устойчивости к факторам окружающей среды при стойловом содержании, получены результаты по количественным оценкам влияния препарата «Мицеллат» на организм животных.

Известно, что при анализе функционального состояния печени среди других показателей оценивают маркеры повреждения гепатоцитов — АЛТ, АСТ, щелочную фосфатазу. Высокий уровень гепатоцитов коррелирует с уровнем ферментов печени — АСТ и АЛТ [54]. Показатели АСТ и щелочной фосфатазы при приеме мицеллата уменьшаются, обуславливая снижение значений индекса Ритиса (отношение АСТ/АЛТ) [55] (табл. 2). Это свидетельствует о нормализации функций гепатоцитов (индекс Ритиса значительно повышен при неалкогольной жировой дистрофии печени [53]).

Под влиянием электрофизических изменений воды в печени нормализуются процессы образования глюкозы и белка на фоне снижения активности АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы, что также указывает на нормализацию функции печени и остеогенеза.

Кроветворные органы также чрезвычайно чувствительны к различным физиологическим и особенно патологическим воздействиям на организм, вследствие чего состав крови является отражением этих воздействий. По его данным можно судить об уровне обменных процессов и состоянии здоровья организма. Так, электрон-донорное и регуляторное действие пероксидных анион-

Таблица 2

Показатели функционального состояния печени при использовании биологически активной добавки — мицеллярного карбоната кальция

Table 2

Indicators of the functional state of the liver when using a biologically active additive — micellar calcium carbonate

Группа	АЛТ, МЕ/л	АСТ, МЕ/л	Индекс Ритиса (АСТ/АЛТ)	ЩФ, МЕ/л
Контрольная, $M \pm m$	63,8 $\pm$ 6,3	100,8 $\pm$ 2,9	1,58	801
Опытная, $M \pm m$	64,5 $\pm$ 3,1	71,1 $\pm$ 10,3	1,10	683

Примечание. Достоверность межгрупповых различий в контрольной и опытной группах — $p < 0,05$

радикалов на организменные среды [53] оказывает положительное влияние на гематологические показатели крови организма экспериментальных животных. Гематологические показатели крови улучшаются, так же как и неспецифическая резистентность организма животных [меньше нейтрофилов на 1–11 %, больше лимфоцитов на 37,6–66,3 % при более высокой бактерицидной и лизоцимной активности сыворотки крови на фоне более низкого на 14,3–35,9 % содержания лейкоцитов, повышение доли гемоглобина (*Hb*) и уровня гематокритного числа (*Hct*-объемный процент эритроцитов) на 6,3–11,7 и 1,2–4,4 % соответственно по отношению к контрольной группе]. Это указывает на активизацию гуморального (иммунитет, опосредованный антителами) и клеточного (опосредуется *T*-лимфоцитами) иммунитета [56], а также неспецифической резистентности организма [57]. Уровень *Hct* и *Hb* является основным детерминантом вязкости крови и динамики доставки кислорода. Изменения вязкости крови и динамики доставки кислорода влияют на функцию и структуру сосудов [58].

В результате регуляторного действия пероксидных ассоциатов на метаболические процессы происходят существенные сдвиги показателей неспецифической резистентности (невосприимчивость к воздействию различных факторов) организма животных [53] (относительно контрольной группы): бактерицидной активности — на 120,5 %, лизоцимного индекса — на 142 %, антиокислительной активности плазмы — на 116 %.

Высокий уровень факторов неспецифической защиты (как системы интерферона, так и барьерной функции мембран клеток), достигаемый при регуляторном действии пероксидных ассоциатов, обеспечивает их устойчивость против многих патогенов одновременно и выполнение важнейших функций — антивирусной, противоопухолевой, иммуномодулирующей и радиопротекторной.

В исследованиях на лабораторных животных в условиях их стойлового содержания, не имеющих отклонений в состоянии здоровья, после внесения в рацион их питания электронного активатора (Мицеллата в концентрации 0,5 мл/л) изменяется макро- и микроэлементный состав жидких сред и органов животных [53]. В частности, уровень кальция и магния в берцовой кости достоверно увеличивается, а в плазме крови слегка снижается. Содержание железа в селезенке и почке существенно растет, что отражает процессы их активации. Увеличивается содержание микроэлементов и фосфора.

Электронная активация организма практически не оказывает влияния на содержание кальция в плазме крови, но повышает его содержание в мышечной ткани на 15–28 % и в костной ткани на 23,7 % по сравнению с контрольной группой, что, очевидно, указывает на стимулирование процессов остеогенеза.

В исследовании содержание магния в плазме крови и почках снижалось, соответственно, на 3,1–10,7 и 15,7% соответственно, но увеличивалось в костной ткани на 7–13%, в мышечной ткани — на 1–10%, в сердце — на 34,3–53%, в селезенке — на 7,2–13% по сравнению с контрольной группой. Это может рассматриваться в качестве факторов, направленных на устранение причин для поддержания нормальной функции клеток и органов, так как недостаточный баланс магния связан с такими патологиями, как нарушения остеогенеза, сердечно-сосудистые заболевания и метаболический синдром [59].

Существенно увеличивается содержание железа в органах: в сердце — на 1,8–39,1%, почках — на 42,5–189,6%, в селезенке и мышцах — на 20,9–55,6%, что коррелирует с активизацией метаболических процессов, поскольку железо принимает участие в транспортировке кислорода, синтезе ДНК и транспорте электронов на клеточном уровне [60].

Увеличение содержания цинка в цельной крови (на 113%), в сердце и поджелудочной железе (на 11–24%), селезенке (на 35%) отражает отмеченные выше процессы активизации гуморального и клеточного иммунитета, поскольку основное влияние цинка проявляется в формировании и ускорении созревания Т-лимфоцитов — важнейших клеток, ответственных за иммунитет.

В целом основные изменения уровня Са и Mg происходят в костной ткани, железо аккумулируется в селезенке и почках в 1,5 раза больших концентрациях, уровень цинка на 10–20% выше в крови, сердце, поджелудочной железе и селезенке.

Если рассматривать роль отмеченных выше элементов с точки зрения физиологических систем, то среди них необходимо выделить железо. Железо присутствует в митохондриях, ответственных за транспортировку кислорода и транспорт электронов, а также накапливается в белковом комплексе — ферритине, выполняющем роль его основного внутриклеточного депо. Очевидна связь накопления железа с энергетической функцией клеток, поддерживаемой за счет электрон-донорной активности воды, активируемой препаратом «Мицеллат».

Следует отметить, что основная доля микро- и макроэлементов увеличивается не за счет элементов, содержащихся в носителе электронов (мицеллате), а, вероятно, вследствие лучшего их усвоения из пищи, из чего следует, что минералы эффективно вводятся в организм не столько в хелатной или органической форме [61], а посредством активации клеточного метаболизма пероксидными ассоциатами.

Рассмотренные выше вопросы электрон-донорной и регуляторной роли пероксидных ассоциатов и полученные подтверждения их биологической роли позволяют перейти непосредственно к проблемам регуляторного действия ассоциатов пероксидных анион-радикалов на остеогенез и костное ремоделирование [62].

Биофизические механизмы регуляторного действия ассоциатов пероксидных анион-радикалов на примерах лечения остеопороза и переломов кости с использованием мицеллярного карбоната кальция

Патологический процесс остеопороза и других заболеваний костной ткани промотируется метаболическими изменениями в базисной мультиклеточной единице [63, 64], вызываемыми гормонами, продуцируемыми под влиянием инородных клеток, микроорганизмов и неблагоприятных факторов окружающей среды. Система остеогенеза представляет собой цитокиновую регуляцию [65], посредством которой остеокласт/стромальные клетки вовлекаются в процесс дифференцировки под влиянием гормональных регуляторов (система RANKL/OPG) [66, 67].

В процесс регулирования вовлекаются гидролизованная форма витамина D3 — $1,25(OH)_2D_3$, паратгормон — PTH/PGE₂ и IL-11, которые посредством ядерного фактора-kB (RANKL — ligand of the Receptor Activator for Nuclear Factor-kB) [68] передают сигнал дифференцировки через свои рецепторы (рис. 1).

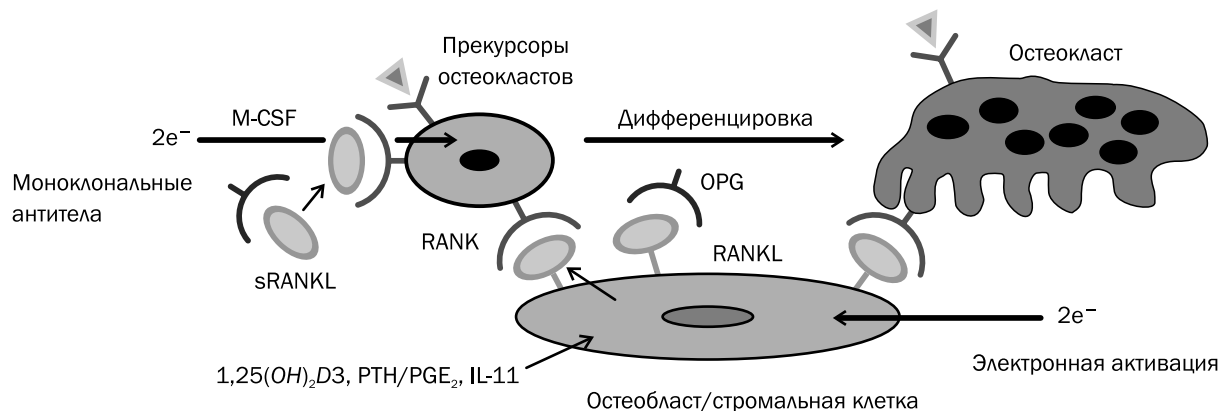


Рис. 1. Гормональная регуляция дифференцировки остеобластов/стромальных клеток и ее электронная стимуляция. При электронном стимулировании активированными лимфоцитами и остеобластами/стромальными клетками наработки OPG, равновесие смещается в сторону остеобластогенеза. В процесс также вовлекаются 1,25(OH)₂D₃, паратгормон PTH/PGE₂ и IL-11 [78]

Fig. 1. Hormonal regulation of osteoblaststromal cell differentiation and its electronic stimulation. When electronically stimulated by activated lymphocytes and osteoblast/stromal cells of OPG production, the equilibrium shifts towards osteoblastogenesis. 1,25(OH)₂D₃, parathyroid hormone PTH/PGE₂ and IL-11 are also involved in the process [78]

Остеопротегерин (OPG) ингибирует остеокластогенез, прерывая связывание RANKL с RANK [69]. Макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF) принимает участие в процессе остеогенеза на этапе пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников остеокластов [70].

Управление метаболизмом костной ткани осуществляется системой активации рецептора для ядерного фактора каппа B-RANK, растворимого лиганда sRANKL и OPG [71]. Увеличение соотношения sRANKL/OPG индуцирует процессы формирования остеокластов [72], от которых зависят скорость ремоделирования и метаболизма костной ткани. Наоборот, при сдвиге равновесия в сторону остеокластогенеза возникают патологические изменения в состоянии кости [73].

Помимо гормонов, на регуляцию остеокластогенеза могут оказывать влияние следующие факторы [74]:

- 1-й — паразитирующие микроорганизмы и вызываемые ими воспалительные процессы, инородные клетки аденом, онкоклетки, которые способны блокировать sRANKL [75];
- 2-й — высокоспецифичные моноклональные антитела (деносумаб), способные ингибировать активность RANK-лиганда [76];
- 3-й — неспецифическая электронная стимуляция митотической активности и дифференцировки предшественников (моноцитов и макрофагов) лимфоцитами с наработкой OPG [77].

В отличие от использования моноклональных антител, регуляторное действие пероксидных ассоциатов проявляется не только в увеличении концентрации OPG, но и в ускорении метаболических процессов ремоделирования кости, восстановлении физиологически полноценной внутриклеточной среды: повышении значений *pH*, уменьшении *Eh* и вязкости крови, увеличении гидратации белковых структур. Это позволяет восстановить электрофизическое состояние внутриклеточной среды, от которого зависят конформационная активность, электронный транспорт и транслокация белковых комплексов. При этом за счет потенциостатического действия перок-

сидных ассоциатов достигаются эффекты ускорения митоза и пролиферации клеток — предшественников остеокластов. Одновременно увеличивается активность паратгормона и цитокинов, также принимающих участие в метаболических процессах костного ремоделирования.

Влияние пероксидных ассоциатов воды на систему регуляции остеокластогенеза

Изменение соотношения sRANKL/OPG можно оценить по результатам лечения такого заболевания, как пародонтоз [79]. При электронной активации тканей пародонта (пероксидными ассоциатами), оказывающей антиоксидантное и антимикробное действие на ткани [80], снижается активность ферментов и соотношение регуляторов остеогенеза, что сопровождается снижением активности ЛДГ, АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы. При этом соотношение sRANKL/OPG изменяется в сторону увеличения концентрации блокаторов активности остеокластов (до лечения — 0,109, после лечения — 0,029), то есть почти в 4 раза [26]. Из анализа полученных результатов следует, что соотношение OPG и sRANKL является информативным показателем деструкции костной ткани. Это позволяет диагностировать риск развития не только прогрессирующего пародонтита, но и других заболеваний, сопровождаемых деградацией костной ткани [81].

Электрон-донорное и регуляторное действие пероксидных ассоциатов на клетки тканей, достигаемое при применении активатора (препарата «Мицеллат»), также проявляется в изменении соотношения регуляторов остеокластогенеза в сторону их сбалансированности. Так, по результатам доклинических и клинических исследований препарата «Мицеллат» [82], морфологически доказано усиление активности остеобластов при репарации кости.

В серии применения препарата при коротких сроках фиксации развиваются более активные репаративные процессы, способствующие формированию костного сращения и ускоряющие процесс органотипической перестройки (рис. 2). При этом процентная доля костных структур достоверно выше в опытной группе животных, а волокнистого и хрящевого компонента — в контрольной. Заживление оскольчатых переломов голени собак в условиях чрескостного остеосинтеза сопровождается выраженными изменениями мышц, уменьшается степень проявления отечно-воспалительных

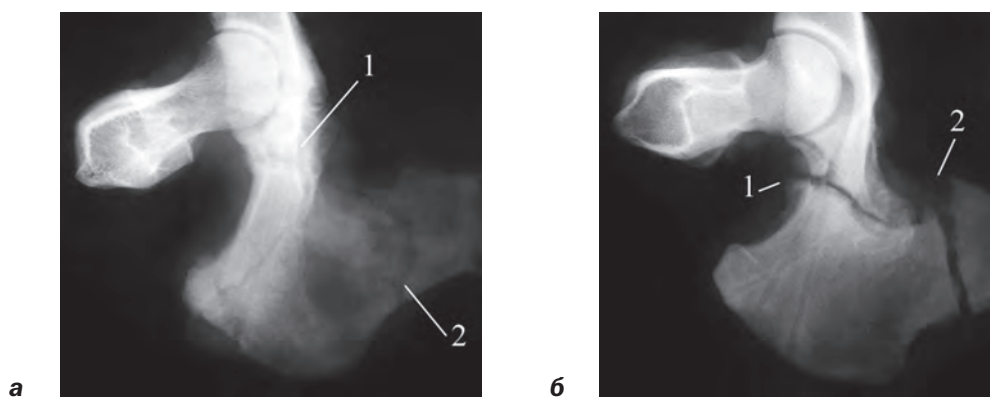


Рис. 2. Рентгенограмма собаки опытной группы (а), выполненная на 35-е сутки после фиксации аппаратом; б — рентгенограмма собаки контрольной группы, выполненная на 35-е сутки после фиксации аппаратом (после его снятия). 1 — зона перелома тела седалищной кости; 2 — зона перелома ветви седалищной кости

Fig. 2 X-ray of the dog of experimental group (a), performed on the 35th day after fixation by the device; б — X-ray of the dog control group, performed on the 35th day after fixation by the device (after removing the device). 1 — fracture zone of the sciatic bone body; 2 — fracture zone of the sciatic bone branch

тельного и денервационного синдромов, снижается уровень некротических изменений мышечных волокон, достигается более ранняя активация внутрисимпластической регенерации [83, 84].

Применение электронной активации (Мицеллата) сокращает сроки сращения переломов костей голени типа АЗ (поперечный), типа В2 (клиновидный), типа С2 (сегментарный) на 20–30 %, а сложных переломов тела и ветви седалищной кости — в среднем на 33 % [83–85].

Электрон-донорное действие препарата «Мицеллат» способствует активной органотипической перестройке регенератов, восстановлению минерального баланса и значительному сокращению сроков сращения кости [85].

Как отмечалось выше, клетками-строителями костной ткани (матрикса) являются остеобласты, которые также характеризуются изменением активности щелочной фосфатазы. Выраженная активность тартрат-устойчивой кислой фосфатазы (маркера резорбции) выявлена в цитоплазме остеокластов — клеток, вызывающих резорбцию костной ткани [86]. В исследованиях показано, что в течение 3 мес репарации костной ткани соотношение щелочная фосфатаза/тартрат-устойчивая кислая фосфатаза в опытной серии было ниже, чем в контрольной. На фоне более быстрых процессов регенерации и большего количества кальция в костной ткани при применении активирующего препарата более низкий уровень соотношения фосфатаз свидетельствует о лучшей сбалансированности процессов синтеза и резорбции костной ткани.

Регуляторное действие пероксидных ассоциатов на клетки ткани способствует лучшему поддержанию процессов синтеза и резорбции на протяжении всего периода репарации. Очевидно, что при приеме препарата гомеостаз кальциевого обмена в костной ткани также поддерживается за счет электронной активации и синтеза регуляторных пероксидных ассоциатов.

Так, на заключительной стадии периода шунтирования костного перелома содержание Са в интермедиарной зоне регенератов диафизов животных, согласно [87], превышало контрольные значения в 11 раз (в среднем составило $11,70 \pm 0,31\%$, в контрольной — $1,07 \pm 0,03\%$), в области периостальной мозоли — в 1,33 раза, а в области костномозгового канала — в 1,7 раза ниже контрольных показателей [84]. Образование костной мозоли в процессе ремоделирования кости является одним из ключевых моментов [88], при котором важное значение имеет кальций, концентрация которого в клетках в присутствии антиоксидантов увеличивается [89].

При активации ремоделирования кости пероксидным анион-радикалом динамика кальция и эссенциальных микроэлементов характеризуется доминированием процессов формирования костной ткани, сопровождаемых связыванием минералов. В процессах связывания минералов важное значение принадлежит нормальному функционированию митохондрий клеток. Восстановление электронного дефицита митохондрий клеток (основных энергообеспечивающих органелл) за счет электрон-донорной активности пероксидных анион-радикалов в воде приводит к восстановлению активности дыхательного фермента цитохрома С и кофермента НАД, активации гликолиза и цикла трикарбоновых кислот, а также сопряженного с ними окислительного фосфорилирования [90]. Одновременно увеличивается общее содержание адениловых нуклеотидов, что позволяет обновить и активировать пентозофосфатный путь синтеза АТФ, НАДФ и рибозы [91].

Антигипоксическое и противовоспалительное действие, обусловленное электронной активацией митохондрий клеток, стабилизирует деструктивные процессы в костной ткани, стимулирует регенерацию эпителиальной ткани и улучшает периферическую микроциркуляцию.

Обсуждение. В контексте обсуждаемой проблемы регуляторного и электрон-донорного действия пероксидных анион-радикалов в процессах остеогенеза авторы не ставили своей задачей получение широкого обзора применений различных препаратов, включая бальнеологическое действие минеральных вод, физиотерапевтических и СПА-процедур, в реабилитации и восстановительной медицине человека с заболеваниями костно-мышечной системы, акцентируя внимание на базовых аспектах изменений в метаболизме клеток под влиянием электронного активатора. Из рассмотрения предложенных механизмов действия электрон-активированных сред на системы организма следует оче-

видная связь патогенеза большого перечня заболеваний метаболической этиологии с недостатком поступления в организм человека электронов, что обусловлено современными стресс-факторами и нутрициологическими проблемами, в первую очередь низким качеством питьевой воды [12].

В этой связи важно сформировать методологические основы параметризации электрон-донорной активности различных восстановительных и реабилитационных процедур и препаратов, обеспечивающих системное гомеостатическое действие за счет индукции в организме регуляторных пероксидных анион-радикалов, являющихся природными факторами регуляции клеточного метаболизма.

Необходимо отметить, что системное регуляторное действие пероксидных анион-радикалов, в отличие от фармацевтических препаратов, направлено на весь спектр внутриклеточных биохимических процессов (не только остеогенеза), что является неременным условием реабилитации больных с полиорганной патологией. Наряду с системным действием, важное значение для реабилитации имеет регуляторное органоспецифическое воздействие водными ассоциатами, формируемыми вблизи мембран клеток (мембранотропные ассоциаты) [36].

Следующее условие успешной реабилитации такого рода больных заключается в том, что восстановление электрической неравновесности систем организма, достигаемое при его электронной активации, обеспечивает нормализацию обменных электронных процессов организма с окружающей средой [12]. Это предопределяет условия формирования системы защитно-приспособительных механизмов, возникающих на стадии предболезни, направленных на восстановление саморегуляции организма [92], и в целом служит условием его существования [19].

Заключение

Системное гомеостатическое действие пероксидных анион-радикалов в воде при реабилитации переломов кости различной степени тяжести обусловлено его антигипоксическими и детоксицирующими свойствами при реоксигенации ишемизированных тканей; повышением пролиферативной активности и сдвигом регуляторов остеогенеза (система sRANKL-OPG) в сторону остеопрогенеза и связывания внутриклеточного свободного кальция и микроэлементов в остеобластах; активацией макрофагальной реакции, а также процессов неоангиогенеза и восстановления миелиной ткани в области отломков кости после периода циркуляторной гипоксии.

При восстановлении электронной активности организма животных и человека с использованием электрон-донорной воды, представленной пероксидными анион-радикалами в концентрации 15–20 мкг/л (генерируемыми мицеллатом карбоната кальция или другими активаторами), достигаются следующие физиолого-биохимические эффекты:

- положительное влияние на течение репаративных процессов в поврежденных тканях при реабилитации в послеоперационный период у пациентов с переломами кости средней и тяжелой степени;
- снижение редокс-состояния и вязкости крови, стабилизация *pH* клеток, активация митохондриальной активности, сопровождаемая интенсификацией обмена веществ, включая обмен микро- и макроэлементов;
- улучшение функций системы антиоксидантной защиты и неспецифического иммунитета организма, стабилизация физиолого-биохимических показателей и функционального состояния внутренних органов и сосудистого русла.

Применение электрон-активированной воды (коллоидного мицеллата карбоната кальция или иных препаратов, обеспечивающих индукцию пероксидных анион-радикалов в воде в диапазоне физиологически активных концентраций) внутрь (перорально), а также в виде накожной аппликации сильно увлажненной ватно-марлевой повязки и ванн способствует ускорению костеобразования, связанному с нормализацией соотношения гормональных регуляторов остеогенеза и активацией митохондриальной активности.

Вклад авторов:

Ю. А. Рахманин — разработка дизайна исследования, научная редакция статьи
А. Д. Фесюн — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных
А. А. Стехин — проверка критически важного содержания, написание статьи, утверждение статьи для публикации
Г. В. Яковлева — обработка данных, обзор публикаций по теме статьи

Authors' contributions:

Yuri A. Rakhmanin — research design development, scientific revision of the manuscript text
Anatoly D. Fesyun — research design development, data analysis and interpretation
Anatoly A. Stekhin — verification of critical content, writing of the text, approval of the manuscript for publication
Galina V. Yakovleva — data processing, review of publications on the topic of the article

Литература/References

1. Цискарашвили А. В., Родионова С. С., Миронов С. П., Бухтин К. М., Горбатюк Д. С., Тараскин А. Ю. Метаболические нарушения костной ткани у пациентов с переломами длинных костей, осложнённых хроническим остеомиелитом. *Гений ортопедии*. 2019; 25 (2): 149–155.
[Tsiskarashvili A. V., Rodionova S. S., Mironov S. P., Bukhtin K. M., Gorbatyuk D. S., Taraskin A. Yu. Metabolic disorders of bone tissue in patients with long bone fractures complicated by chronic osteomyelitis. *Genius Orthoped.* 2019; 25 (2): 149–155 (in russ.). <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2019-25-2-149-155>
2. Холхужаев Ф. И., Орипов Ф. С., Уринбаев П. У. Некоторые показатели частоты сочетания переломов костей с заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта. *Вопр. науки и образования*. 2021; 8 (133): 4–9.
[Kholkhuzhaev F. I., Oripov F. S., Urinbaev P. U. Some indicators of the frequency of combination of bone fractures with diseases of the gastrointestinal tract. *Iss. Sci. Educat.* 2021; 8 (133): 4–9 (in russ.).]
3. Поздеев А. П., Белоусова Е. А., Сосненко О. Н. Современное представление о деформациях костей предплечья у детей на фоне экзостозной хондродисплазии (обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2020; 2: 248–253.
[Pozdeev A. P., Belousova E. A., Sosnenko O. N. Modern understanding of deformities of the forearm bones in children against the background of exostatic chondrodysplasia (literature review). *Genius Orthoped.* 2020; 2: 248–253 (in russ.).] <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2020-26-2-248-253>
4. Мироманов А. М., Миронова О. Б., Гусев К. А., Доржиев В. В., Куikliна Е. Ю., Усков С. А., Забелло Т. В. Заболевания костей и суставов: Учеб. пособие. Чита: Издательство ЧГМА; 2021.
[Miromanov A. M., Mironova O. B., Gusev K. A., Dorzheev V. V., Kuklina E. Yu., Uskov S. A., Zabello T. V. Diseases of bones and joints: Study guide. Chita: ChSMA Publishing House; 2021 (in russ.).]
5. Yaşar E., Adigüzel E., Arslan M., Matthews D. J. Basics of bone metabolism and osteoporosis in common pediatric neuromuscular disabilities. *Europ. J. Paediat. Neurol.* 2018; 22 (1): 17–26. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.08.001>
6. Мальцев С. В., Мансурова Г. Ш. Снижение минеральной плотности кости у детей и подростков: причины, частота развития, лечение. *Вопр. современной педиат.* 2015; 5: 573–578.
[Maltsev S. V., Mansurova G. Sh. Decrease in bone mineral density in children and adolescents: causes, frequency of development, treatment. *Iss. modern Pediat.* 2015; 5: 573–578 (in russ.).] <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i5.1442>
7. Марченкова Л. А., Фесюн А. Д., Герасименко М. Ю. Исследование выраженности психоэмоциональных нарушений у пациентов с остеопорозными переломами позвонков и влияющих на них факторов. *Вопр. курортол., физиотер. и ЛФК*. 2021; 98 (3): 18–28.
[Marchenkova L. A., Fesyun A. D., Gerasimenko M. Yu. Study of the severity of psychoemotional disorders in patients with osteoporotic vertebral fractures and factors affecting them. *Questions Balneol. Physiother. ther. phys. Culture.* 2021; 98 (3): 18–28 (in russ.).] <https://doi.org/10.17116/kurort20219803118>
8. Varga C. On the proper study design applicable to experimental balneology. *Int. J. Biometeorol.* 2016; 60: 1307–1309. <https://doi.org/10.1007/s00484-015-1113-8>
9. Hanzel A., Horváth K., Molics B., Berényi K., Németh B., Varga C. Clinical improvement of patients with osteoarthritis using thermal/ mineral water at Szigetvár—results of a randomized double blind controlled study. *Int. J. Biometeorol.* 2018; 62: 253–259. <https://doi.org/10.1007/s00484-017-1446-6>
10. Hanzel A., Berényi K., Horváth K., Szendi K., Németh B., Varga C. Evidence for the therapeutic effect of the organic content in Szigetvár thermal water on osteoarthritis: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Int. J. Biometeorol.* 2019; <https://doi.org/10.1007/s00484-019-01676-3>

11. Daish C., Blanchard R., Fox K. et al. The Application of Pulsed Electromagnetic Fields (PEMFs) for Bone Fracture Repair: Past and Perspective Findings. *Ann. Biomed. Engineer.* 2018; 46: 525–542. <https://doi.org/10.1007/s10439-018-1982-1>
12. Рахманин Ю. А., Яковлева Г. В., Иксанова Т. И. и др. Роль воды организма в этиологии хронических неинфекционных заболеваний (обзор литературы). *Гигиена и санитария.* 2021; 100 (6): 584–593.
[Rakhmanin Yu. A., Yakovleva G. V., Iksanova T. I. et al. The role of body water in the etiology of chronic non-communicable diseases (literature review). *Hygiene Sanitat.* 2021; 100 (6): 584–593 (in russ.)]. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-6-584-593>
13. Treacy J. Drinking Water Treatment and Challenges in Developing Countries. 2019; <https://doi.org/10.5772/intechopen.80780>
14. Стехин А. А., Яковлева Г. В. Структурированная вода: Нелинейные эффекты. М.: ЛКИ; 2008; 320 с.
[Stekhin A. A., Yakovleva G. V. Structured water: Nonlinear effects. M.: LKI; 2008; 320 p. (in russ.)].
15. Иванов В. И., Савостикова О. Н., Алексеева А. В., Пьянзина И. П. и др. Биофизические аспекты биологической активности структурно-напряженного кальция углекислого в мицеллярной форме. *Гигиена и санитария.* 2013; 92 (6): 30–33.
[Ivanov V. I., Savostikova O. N., Alekseeva A. V., Pyanzina I. P. et al. Biophysical aspects of biological activity of structurally stressed calcium carbonate in micellar form. *Hygiene Sanitat.* 2013; 92 (6): 30–33 (in russ.)].
16. Ярмаркин Д. А., Прохаско Л. С., Мазаев А. Н. и др. Кавитационные технологии в пищевой промышленности. *Молодой ученый.* 2014; 8 (67): 312–315/
[Yarmarkin D. A., Prokhasco L. S., Mazaev A. N. et al. Cavitation technologies in the food industry. *A young Scient.* 2014; 8 (67): 312–315 (in russ.)].
17. Yuly J. L., Lubner C. E., Zhang P., Beratan D. N., Peters J. W. Electron bifurcation: progress and grand challenges. *Chem. Communicat. J.* 2019; 55: 11823–11832. <https://doi.org/10.1039/C9CC05611D>
18. Kayastha K., Vitt S., Buckel W., Ermiler U. Flavins in the electron bifurcation process. *Arch. Biochem. Biophys.* 2021; 701: 108796. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108796>
19. Марасанов А. В., Карасев А. К., Иксанова Т. И., Шовкоплас Ю. А., Гукасов В. М. и др. Обменные электронные взаимодействия как основа биофизических регуляторных процессов. *Мед. и высокие технол.* 2019; 1: 5–15.
[Marasanov A. V., Karasev A. K., Iksanova T. I., Shovkoplyas Yu. A., Gukasov V. M. et al. Exchange electronic interactions as the basis of biophysical regulatory processes. *Medic. high Technol.* 2019; 1: 5–15 (in russ.)].
20. Поллак Д. Четвертая фаза воды. М.: ДМК Пресс; 2021; 424 с.
[Pollack G. The fourth phase of water. M.: DMK Press; 2021; 424 p. (in russ.)].
21. Chang R., Choi D., Kim M. H., Park Y. Tuning Crystal Polymorphisms and Structural Investigation of Precipitated Calcium Carbonates for CO₂ Mineralization. *Amer. Chem. Soc. Sustainable Chem. Engineer.* 2017; 5(2): 1659–1667. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.6b02411>
22. Toffolo M. B., Ricci G., Caneve L. et al. Luminescence reveals variations in local structural order of calcium carbonate polymorphs formed by different mechanisms. *Scientif. Rep.* 2019; 9: 16170. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52587-7>
23. Costa S. N., Freire V. N., Caetano E. W. S., Maia F. F., Barboza C. A., Fulco U. L., Albuquerque E. L. DFT Calculations with van der Waals Interactions of Hydrated Calcium Carbonate Crystals CaCO₃(H₂O, 6H₂O): Structural, Electronic, Optical, and Vibrational Properties. *J. Phys. Chem. A.* 2016; 120 (28): 5752–5765. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.6b05436>
24. Carteret C., Dandeu A., Moussaoui S., Muhr H., Humbert B., Plasari E. Polymorphism Studied by Lattice Phonon Raman Spectroscopy and Statistical Mixture Analysis Method. Application to Calcium Carbonate Polymorphs during Batch Crystallization. *Crystal Growth Des.* 2009; 9 (2): 807–812. <https://doi.org/10.1021/cg800368u>
25. Стехин А. А., Яковлева Г. В. Квантовое поведение воды: свойства электронной подсистемы ассоциатов воды. *Электронный дефицит как фактор риска здоровью.* М.: ЛЕНАНД; 2019; 304 с.
[Stekhin A. A., Yakovleva G. V. Quantum behavior of water: Properties of the electronic subsystem of water associates. *Electronic deficiency as a health risk factor.* M.: LENAND; 2019; 304 p. (in russ.)].
26. Рахманин Ю. А., Стехин А. А., Яковлева Г. В. Биофизика воды: квантовая нелокальность в технологиях водоподготовки; регуляторная роль ассоциированной воды в клеточном метаболизме; нормирование биоэнергетической активности питьевой воды. М.: ЛЕНАНД; 2016.
[Rakhmanin Yu. A., Stekhin A. A., Yakovleva G. V. Water biophysics: Quantum nonlocality in water treatment technologies; regulatory role of associated water in cellular metabolism; normalization of bioenergetic activity of drinking water. M.: LENAND; 2016 (in russ.)].
27. Каркищенко Н. Н. Нанобезопасность: новые подходы к оценке рисков и токсичности наноматериалов. *Биомедицина.* 2009; 55 (1): 5–27.
[Karkishchenko N. N. Nanosafety: new approaches to risk assessment and toxicity of nanomaterials. *Biomedicine.* 2009; 55 (1): 5–27 (in russ.)].
28. Huang H.-J., Hsu Y.-H., Liao C.-T., Lin Y.-F., Chiu H.-W. Current Strategies in Assessment of Nanotoxicity: Alternatives to In Vivo Animal Testing. *Int. J. Molec. Sci.* 2021; 22 (8): 4216. <https://doi.org/10.3390/ijms22084216>
29. Бородюк Н. Р. Кровь — живое существо. Биоэнергетические механизмы приспособительных реакций. М.: Глобус; 1999; 214 с.

- [Borodyuk N.R. Blood is a living being. Bioenergetic mechanisms of adaptive reactions. M.: Globus; 1999; 214 p. (in russ.)].
30. Иксанова Т.И., Михайлова Р.И., Загайнова А.В. и др. Влияние системного гомеостатического регулятора — ассоциатов пероксидных анион-радикалов на активность микроорганизмов. Гигиена и санитария. 2022; 101 (4). [Iksanova T.I., Mikhailova R.I., Zagainova A.V. et al. The effect of a systemic homeostatic regulator — associates of peroxide anion radicals on the activity of microorganisms. Hygiene Sanitat. 2022; 101 (4) (in russ.)]. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-4>
31. Борисенко А.В., Ямскова В.П., Благодатских К.В., Березин Б.Б., Краюхина М.А., Ямсков И.А. Идентификация регуляторных белков, биологически активных в сверхмалых дозах, и исследование их физико-химических свойств. Биол. мембраны. 2007; 24 (3): 227–233. [Borisenko A.B., Yamskova V.P., Blagodatskikh K.V., Berezin B.B., Krayukhina M.A., Yamskov I.A. Identification of regulatory proteins biologically active in ultra-low doses and investigation of their physicochemical properties. Biol. Membr. 2007; 24 (3): 227–233 (in russ.)].
32. Каргатова Т.В. Оценка выживаемости трансгенного штамма *Escherichia coli* Z905/pPHL7 в водных микрокосмах: Дис. канд. биол. наук. Красноярск; 2005; 144 с. [Kargatova T.V. Assessment of survival of transgenic strain *Escherichia coli* Z905/pPHL7 in aquatic microcosms: Diss. Cand. Sci. (Biol.). Krasnoyarsk, 2005; 144 p. (in russ.)].
33. Соболев А.Д., Исмаилов А.Д., Данилов В.С. Кинетика биолюминесценции в реакции бактериальной люциферазы с различными алифатическими альдегидами. Биохимия. 1989; 54 (2): 2061–2065. [Sobolev A.D., Ismailov A.D., Danilov B.C. Kinetics of bioluminescence in the reaction of bacterial luciferase with various aliphatic aldehydes. Biochemistry. 1989; 54 (2): 2061–2065 (in russ.)].
34. Sazanov L.A. The mechanism of coupling between electron transfer and proton translocation in respiratory complex I. J. Bioenerg. Biomembr. 2014; 46 (4): 247–53. <https://doi.org/10.1007/s10863-014-9554-z>
35. Иксанова Т.И., Каменецкая Д.Б., Яковлева Г.В. и др. Зависимость биологической активности воды от концентрации системного гомеостатического регулятора — ассоциатов пероксидных анион-радикалов. Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2019; 5: 26–29. [Iksanova T.I., Kamenetskaya D.B., Yakovleva G.V. et al. The dependence of the biological activity of water on the concentration of the systemic homeostatic regulator — associates of peroxide anion radicals. Int. J. Appl. Fundament. Res. 2019; 5: 26–29 (in russ.)].
36. Pronko K., Zemskov V. et al. Regulatory function of macroscopic states of electrons in cell metabolism. Clin. Pract. 2018; 15 (3): 707–715.
37. Кормош Н.Г. Физиологическая роль активных форм кислорода на клеточном уровне и организма в целом — взгляд клинициста. Ч. 2. Рос. биотер. журн. 2012; 1. [Kormosh N.G. The physiological role of reactive oxygen species at the cellular level and the body as a whole — a clinician's view. Part 2. Russ. Biother. J. 2012; 1 (in russ.)].
38. Pronko K., Zemskov V. et al. Water as the main regulator of intracellular processes. Clin. Pract. 2018; 15 (5): 831–845.
39. Линг Г. Физическая теория живой клетки: незамеченная революция. СПб.: Наука; 2008; 376 с. [Ling G. The physical theory of the living cell: an Unnoticed Revolution. St. Petersburg: Nauka; 2008; 376 p. (in russ.)].
40. Bratsun D., Volfson D., Hasty J., Tsimring L. Delay-induced stochastic oscillations in gene regulation. Proceed. Nat. Acad. Sci. 2005; 102 (41): 14593–14598. <https://doi.org/10.1073/pnas.0503858102>
41. Gems D., Partridge L. Genetics of longevity in model organisms: debates and paradigm shifts. Ann. Rev. Physiol. 2013; 75: 621–644. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183712>
42. Van Q.N., Prakash P., Shrestha R. et al. RAS Nanoclusters: Dynamic Signaling Platforms Amenable to Therapeutic Intervention. Biomolecules. 2021; 11 (3): 377. <https://doi.org/10.3390/biom11030377>
43. Kabekkodu S.P., Shukla V., Varghese V.K., D' Souza J., Chakrabarty S., Satyamoorthy K. Clustered miRNAs and their role in biological functions and diseases. Biol. Rev. 2018; 93: 1955–1986. <https://doi.org/10.1111/brv.12428>
44. Macauley M., Jenkins A., Davies R. Chapter 4 — The Regulation of Gene Expression by Operons and the Local Modeling Framework. Algebraic and Combinatorial Computational Biology. Academic Press. 2019; 89–146. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814066-6.00004-0>
45. Foyer C.H., Wilson M.H., Wright M.H. Redox regulation of cell proliferation: Bioinformatics and redox proteomics approaches to identify redox-sensitive cell cycle regulators. Free Radical Biol. Med. 2018; 122: 137–149. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.047>
46. Menon S., Goswami P.A. Redox cycle within the cell cycle: ring in the old with the new. Oncogene. 2007; 26: 1101–1109. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209895>
47. Торшков А.А. Механизмы повышения продуктивности цыплят-бройлеров при использовании Алексанат Зоо. Учен. записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. 2014; 1. [Torshkov A.A. Mechanisms for increasing the productivity of broiler chickens when using Alexanat Zoo. Sci. Notes Bauman KGAVM. 2014; 1 (in russ.)].

48. Шкуратова И. А., Соколова О. В., Ряпосова М. В. Способ выращивания телят: Патент РФ № 2562943/18.11.2013. [Shkuratova I. A., Sokolova O. V., Ryaposova M. V. Method of raising calves: Patent RF № 2562943/18.11.2013 (in russ.)].
49. Верещак Н., Красноперов А., Опарина О. Влияние минеральной добавки «Алексанат Зоо» на иммуногематологические показатели крови телят. Ветеринария сельскохозяйственных животных. 2017; 7: 37358. [Vereshchak N., Krasnoperov A., Oparina O. The effect of the mineral supplement «Alexanate Zoo» on the immunohematological parameters of the blood of calves. Veterinary Med. farm animals. 2017; 7 (in russ.)].
50. Зацепина О. В., Пьянзина И. П. и др. Особенности изменений электрохимических параметров воды, активированной структурно-напряженным карбонатом кальция в мицеллярной форме. Гигиена и санитария. 2013; 92 (50): 37–40. [Zatsepina O. V., Pyanzina I. P. et al. Features of changes in electrochemical parameters of water activated by structurally stressed calcium carbonate in micellar form. Hygiene Sanitat. 2013; 92 (50): 37–40 (in russ.)].
51. Яковлева Г. В., Иксанова Т. И., Каменецкая Д. Б. и др. Системное гомеостатическое действие пероксидных ассоциатов воды // В сб.: Материалы I Национального конгресса с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды «Сысинские чтения — 2020». М.; 2020: 337–341. [Yakovleva G. V., Iksanova T. I., Kamenetskaya D. B. et al. Systemic homeostatic effect of peroxide associates of water // In: Materials of the First National Congress with international participation on human ecology, hygiene and environmental medicine «SysinN Readings — 2020». M.; 2020: 337–341 (in russ.)].
52. Pronko K., Zemskov V. et al. Quantum biophysics of water. Clin. Prac. 2018; 15 (3): 663–670.
53. Паймерова И. С. Применение комплекса биоэлементов в мицеллярной форме отдельно и в сочетании с биокремнийорганической добавкой при выращивании поросят: Автореф. дис. канд. биол. наук. Дубровицы; 2011. [Paimerova I. S. The use of a complex of bioelements in micellar form separately and in combination with an organosilicon additive in the cultivation of piglets: Abstract Diss. Cand. Sci. (Biol.). Dubrovitsy; 2011 (in russ.)].
54. Lehmann-Werman R., Magenheimer J., Moss J. et al. Monitoring liver damage using hepatocyte-specific methylation markers in cell-free circulating DNA. J. clin. investig. Insight. 2018; 3 (12): e120687. <https://doi.org/doi:10.1172/jci.insight.120687>
55. Parmar K., Singh G., Singh G., Gupta G., Pathak T. Evaluation of De Ritis ratio in liver-associated diseases. Int. J. Med. Sci. Publ. Hlth. 2016; 5 (9): 1. <https://doi.org/10.5455/ijmsph.2016.24122015322>
56. Wilson D. S., Hirose S., Racz M. M. et al. Antigens reversibly conjugated to a polymeric glyco-adjuvant induce protective humoral and cellular immunity. Nature Materials. 2019; 18: 175–185. <https://doi.org/10.1038/s41563-018-0256-5>
57. Tyurin V. G., Semenov V. G., Kozak S. S., Ivanov N. G., Kochish O. I., Tikhonov G. P., Lyagina E. E. Nonspecific resistance and specific immunogenesis of the birg's body against the background of biostimulation // В сб.: Перспективы развития аграрных наук: Материалы Международной научно-практической конференции. М., 2019: 48–50. [Tyurin V. G., Semenov V. G., Kozak S. S., Ivanov N. G., Kochish O. I., Tikhonov G. P., Lyagina E. E. Nonspecific resistance and specific immunogenesis of the birg's body against the background of biostimulation // In: Prospects for the development of agricultural sciences: Materials of the International Scientific and Practical Conference. M., 2019: 48–50].
58. Kishimoto S., Maruhashi T., Kajikawa M. et al. Hematocrit, hemoglobin and red blood cells are associated with vascular function and vascular structure in men. Scientif. Reports. 2020; 10: 11467. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68319-1>
59. Razzaque M. S. Magnesium: Are We Consuming Enough? Nutrients. 2018; 10 (12): 1863. <https://doi.org/10.3390/nu10121863>
60. Nazarenko A., Zaiko O., Korotkevich O., Konovalova T., Osintseva L. Correlation of the iron level in the bristles of Kemerovo pigs with macro- and essential microelements. BIO Web of Conferences; Les Ulis, 2021; 36: <https://doi.org/10.1051/bioconf/20213606032>
61. Barakova N. V., Chelombitkin M. A., Sergacheva E. S. Methodology for the development of functional foods enriched with micronutrients. American Institute of Physics Conference Proceedings. 2022; 2390: 030005. <https://doi.org/10.1063/5.0070151>
62. Toosi S., Behravan J. Osteogenesis and bone remodeling: A focus on growth factors and bioactive peptides. BioFactors. 2020; 46: 326–340. <https://doi.org/10.1002/biof.1598>
63. Beil F. T., Seitz S., Priemel M., Barvencik F., Eppendorf Pathophysiology and Pathomorphology of Osteoporosis. Europ. J. Trauma Emerg. Surg. 2008; 34 (6): 527–534. <https://doi.org/10.1007/s00068-008-8201-y>
64. Jessica D., Hathaway-Schrader, Chad M. Novince. Maintaining homeostatic control of periodontal bone tissue. Periodontology. 2000. 2021; 86 (1): 157–187. <https://doi.org/10.1111/prd.12368>
65. Tateiwa D., Yoshikawa H., Kaito T. Cartilage and Bone Destruction in Arthritis: Pathogenesis and Treatment Strategy: A Literature Review. Cells. 2019; 8 (8): 818. <https://doi.org/10.3390/cells8080818>
66. Zupan J., Tang D., Heinz O., Darja R., Presen M. Bone-Marrow-Derived. Mesenchymal Stromal Cells: From Basic Biology to Applications in Bone Tissue Engineering and Bone Regeneration // In: Cell Engineering and Regeneration: 139–192. https://doi.org/10.1007/978-3-319-08831-0_7
67. Xu F., Teitelbaum S. Osteoclasts: New Insights. Bone Res. 2013; 1: 11–26. <https://doi.org/10.4248/BR201301003>
68. Ikebuchi Y., Aoki S., Honma M. et al. Coupling of bone resorption and formation by RANKL reverse signalling. Nature. 2018; 561: 195–200. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0482-7>

69. Cawley K.M., Cecile N., Guha A.G., MacLeod R.S., Xiong J., Gubrij I., Liu Y., Mulkey R., Palmieri M., Thostenson J.D., Goellner J.J., O'Brien C.A. Local Production of Osteoprotegerin by Osteoblasts Suppresses Bone Resorption. *Cell Reports*. 2020; 32 (10): 108052. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108052>
70. Mehta P., Porter J.C., Manson J.J., Isaacs J.D., Openshaw P.J.M., McInnes I.B., Summers C., Chambers R.C. Therapeutic blockade of granulocyte macrophage colony-stimulating factor in COVID-19-associated hyperinflammation: challenges and opportunities. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (8): 822–830. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30267-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30267-8)
71. Jang H.-D., Kim E.-H., Lee J.C., Choi S.-W., Kim K., Shin B.-J. Current Concepts in the Management of Osteoporotic Vertebral Fractures: A Narrative Review. *Asian Spine J.* 2020; 14 (6): 898–909. <https://doi.org/10.31616/asj.2020.0594>
72. Nishida D., Arai A., Zhao L. et al. RANKL/OPG ratio regulates odontoclastogenesis in damaged dental pulp. *Scientif. Reports*. 2021; 11: 4575. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84354-y>
73. Rauner M., Baschan U., Roetto A. et al. Transferrin receptor 2 controls bone mass and pathological bone formation via BMP and Wnt signalling. *Nat. Metab.* 2019; 1: 111–124. <https://doi.org/10.1038/s42255-018-0005-8>
74. Heinemann C., Heinemann S., Röbber S., Kruppke B., Wiesmann H.-P., Hanke T. Organically modified hydroxyapatite (or-moHAP) nanospheres stimulate the differentiation of osteoblast and osteoclast precursors: a co-culture study. *Biomed. Materials*. 2019; 14 (3): <https://doi.org/10.1088/1748-605X/ab0fad>
75. Kanzaki H., Makihira S., Suzuki M., Ishii T., Movila A., Hirschfeld J., Mawardi H., Lin X., Han X., Taubman M.A., Kawai T. Soluble RANKL Cleaved from Activated Lymphocytes by TNF- α -Converting Enzyme Contributes to Osteoclastogenesis in Periodontitis. *J. Immunol.* 2016; 197 (10): 3871–3883. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601114>
76. Tsourdi E., Langdahl B., Cohen-Solal M., Aubry-Rozier B., Eriksen E.F., Gueñabens N., Obermayer-Pietsch B., Ralston S.H., Eastell R., Zillikens M.C. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017; 105: 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.003>
77. Richter E., Ventz K., Harms M., Mostertz J., Hochgräfe F. Induction of Macrophage Function in Human THP-1 Cells Is Associated with Rewiring of MAPK Signaling and Activation of MAP3K7 (TAK1) Protein Kinase. *Front. Cell Developm. Biol.* 2016; 4: <https://doi.org/10.3389/fcell.2016.00021>
78. Kim H.N., Ponte F., Nookaew I. et al. Estrogens decrease osteoclast number by attenuating mitochondria oxidative phosphorylation and ATP production in early osteoclast precursors. *Scientif. Reports*. 2020; 10: 11933. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68890-7>
79. Razzokova Sh.B., Anvarova M.A. Features of the Course and Treatment of Aggressive Forms of Parodontitis. *Texas J. Med. Sci.* 2021; 1 (1): 76–82.
80. Ohtani M., Ohtani M. The preventive and therapeutic application of garlic and other plant ingredients in the treatment of periodontal diseases (Review). *Exper. Therapeut. Med.* 2020; 19: 1507–1510. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8382>
81. Chen X., Wang Z., Duan N., Zhu G., Schwarz E.M., Xie C. Osteoblast–osteoclast interactions. *Connect. Tiss. Res.* 2018; 59 (2): 99–107. <https://doi.org/10.1080/03008207.2017.1290085>
82. Капустина Н.В., Смоленский А.В., Сутормин Ю.Б. Опыт применения БАД Мицеллат-Актив у пациентов с переломами костей верхней конечности. *Рус. мед. журн.* 2016; 20: 1393–1396.
[Kapustina N.V., Smolenskiy A.V., Sutormin Yu.B. Experience in the use of dietary supplements Micellate-Active in patients with fractures of the bones of the upper limb. *Russ. med. J.* 2016; 20: 1393–1396 (in russ.).]
83. Филимонова Г.Н., Щудло Н.А., Марченкова О.Л. и др. Гистологические изменения передней большеберцовой мышцы при заживлении оскольчатого перелома голени собак в условиях применения препарата «Мицеллат» // В сб.: Илизаровские чтения: Материалы Всерос. научн.-практич. конф. Курган; 2010: 92–93.
[Filimonova G.N., Shchudlo N.A., Marchenkova O.L. et al. Histological changes of the anterior tibial muscle during the healing of a comminuted fracture of the lower leg of dogs under the conditions of the use of the drug «Micellate» // In: Ilizar readings: Materials of the All-Russian scientif.-pract. conf. Kurgan; 2010: 92–93 (in russ.).]
84. Марченкова Л.О., Степанов М.А., Горбач Е.Н. и др. Динамика заживления диафизарных оскольчатых переломов большеберцовых костей собак в условиях чрескостного остеосинтеза и применения препарата «Мицеллат» // В сб.: Российский конгресс ASAMI: Материалы. Курган; 2009: 92–93.
[Marchenkova L.O., Stepanov M.A., Gorbach E.N. et al. Dynamics of healing of diaphyseal comminuted fractures of the tibial bones of dogs in conditions of transosseous osteosynthesis and the use of the drug «Micellate» // In: ASAMI Russian Congress: Materials. Kurgan; 2009: 92–93 (in russ.).]
85. Ступина Т.А., Петровская Н.В., Марченкова Л.О. Оценка состояния суставного хряща при лечении оскольчатых переломов голени в условиях чрескостного остеосинтеза и применения препарата «Мицеллат» // В сб.: Илизаровские чтения: Материалы Всерос. научн.-практ. конф. Курган; 2010: 342–343.
[Stupina T.A., Petrovskaya N.V., Marchenkova L.O. Assessment of the state of articular cartilage in the treatment of comminuted fractures of the lower leg in conditions of transosseous osteosynthesis and the use of the drug «Micellate» // In: Ilizarov readings: Materials of the All-Russian scientif.-practic. conf. Kurgan; 2010: 342–343 (in russ.).]
86. Loi F., Cordova L.A., Pajarinen J., Lin T.H., Yao Z., Goodman S.B. Inflammation, fracture and bone repair. *Bone*. 2016; 86: 119–130. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.02.020>

87. Стогов М.В., Горбач Е.Н., Степанов М.А., Тушина Н.В. Применение кальция в мицеллярной форме для ускорения репарации кости после переломов. Микроэлементы в медицине. 2017; 18 (4): 30–35.
[Stogov M.V., Gorbach E.N., Stepanov M.A., Tushina N.V. The use of calcium in micellar form to accelerate bone repair after fractures. Trace Elemen. Med. 2017; 18 (4): 30–35 (in russ.)]. <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2017-18-4-30-35>
88. Sheweita S.A., Khoshhal K.I. Calcium Metabolism and Oxidative Stress in Bone Fractures: Role of Antioxidants. Curr. Drug. Metab. 2007; 8(5): 519–525. <https://doi.org/10.2174/138920007780866852>
89. Оноприенко Г.А., Волошин В.П. Современные концепции процессов физиологического и репаративного остеогенеза. Альманах клин. мед. 2017; 2.
[Onoprienko G.A., Voloshin V.P. Modern concepts of physiological and reparative osteogenesis processes. Almanac clin. Med. 2017; 2 (in russ.)].
90. Díaz-García C.M., Meyer D.J., Nathwani N., Rahman M., Martínez-François J.R., Yellen G. The distinct roles of calcium in rapid control of neuronal glycolysis and the tricarboxylic acid cycle. eLife. 2021; 10: e64821 <https://doi.org/10.7554/eLife.64821>
91. Huang Z. W., Cai H., Tan H. W-S. Enhanced metabolic activities for ATP production and elevated metabolic flux via pentose phosphate pathway contribute for better CIK cells expansion. Cell Proliferat. 2019; 52: e12594. <https://doi.org/10.1111/cpr.12594>
92. Матюхин В.А., Разумов А.Н. Экологическая физиология человека и восстановительная медицина. М.: Медицина; 2009; 424 с.
[Matyukhin V.A., Razumov A.N. Ecological human physiology and restorative medicine. M.: Medicine; 2009; 424 p. (in russ.)].

Сведения об авторах:

Юрий Анатольевич Рахманин,

докт. мед. наук, профессор, академик РАН,
заслуженный деятель науки РФ,
Национальный медицинский исследовательский
центр реабилитации и курортологии Минздрава
России, главный научный сотрудник
РИНЦ Author ID: 789791
Scopus Author ID: 6603473039

Анатолий Дмитриевич Фесюн, докт. мед. наук,
Национальный медицинский исследовательский
центр реабилитации и курортологии Минздрава
России, директор
ORCID: 0000-0003-3097-8889

Анатолий Александрович Стехин, канд. техн. наук,
Национальный медицинский исследовательский
центр реабилитации и курортологии Минздрава
России, ведущий научный сотрудник
РИНЦ Author ID: 837609
Scopus Author ID: 2342631200
ORCID: 0000-0002-8750-0686

Галина Васильевна Яковлева, канд. техн. наук,
Национальный медицинский исследовательский
центр реабилитации и курортологии Минздрава
России, старший научный сотрудник
РИНЦ Author ID: 865322
ORCID: 0000-0002-8766-2773
Scopus Author ID: 55863873400

Information about authors:

Yuri A. Rakhmanin, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences,
Honored Scientist of the Russian Federation,
National Medical Research Center for Rehabilitation
and Balneology of the Ministry of Health of Russia,
Chief Researcher
РИНЦ Author ID: 789791
Scopus Author ID: 6603473039

Anatoly D. Fesyun, Dr. Sci. (Med.),
National Medical Research Center for Rehabilitation
and Balneology of the Ministry of Health of Russia,
Director
ORCID: 0000-0003-3097-8889

Anatoly A. Stekhin, Cand. Sci. (Tech.),
National Medical Research Center for Rehabilitation
and Balneology of the Ministry of Health of Russia,
Leading Researcher
РИНЦ Author ID: 837609
Scopus Author ID: 2342631200
ORCID: 0000-0002-8750-0686

Galina V. Yakovleva, Cand. Sci. (Tech.),
National Medical Research Center for Rehabilitation
and Balneology of the Ministry of Health of Russia,
Senior Researcher
РИНЦ Author ID: 865322
ORCID: 0000-0002-8766-2773
Scopus Author ID: 55863873400