

Сравнительный Анализ Макро- И Микроэлементного Состава Белого (Morus Alba L.) И Черного (Morus Nigra L.) Тутовника

А.С. Плескановская, Г.С. Атаева, Довлетов Д.

Туркменский государственный медицинский университет им. М. Гаррыева 1 Государственный медицинский университет Туркменистана имени Мырата Гаррыева, ректор д.м.н. Муратназарова Н.А.

Comparative Analysis Of Macro- And Trace Elements Composition Of White (Morus Alba L.) And Black (Morus Nigra L.) Mulberries.

Pleskanovskaya Svetlana, Atayeva Guljakhan, Dovletov Dovletdurdy

Turkmen State Medical University named after M. Garryeva 1 State Medical University of Turkmenistan named after Myrat Garryev, Rector MD Muratnazarova N.A.

Сравнительный анализ макро- и микроэлементного состава белого (Morus alba L.) и черного (Morus nigra L.) тутовника.

Плескановская Светлана, Атаева Гульджахан, Довлетов Довлетдурды. Изучение терапевтических возможностей лекарственных растений перспективно. Одним из них является шелковица (тутовое дерево) - вид Morus, принадлежащий к семейству Морасеа, произрастает в Европе, Западном Китае, Корее и Японии, Центральной и Средней Азии. Интерес к растению связан с его уникальным биохимическим составом и высокой биологической активностью. Экстракты из листьев шелковицы (Morus alba) содержат большое количество растительных полифенолов и ряда других биоактивных соединений, которые рассматривают как фактор управления антиоксидантным статусом организма через регуляцию статуса некоторых микроэлементов - Zn, Fe и Cu. Механизмы осуществления фитопрепаратами широкого спектра биологической активности остаются неясными.

Целью настоящего исследования являлось определение содержания некоторых макроэлементов - K, Na, P (P₂O₅), Ca и микроэлементов - Mg, S, Fe, Cu, Mo, Li, Mn, Zn, Se в 5% отварах листьев белого (Morus alba L.) (ОЛБТ) и черного (Morus nigra L.) (ОЛЧТ) тутовника в контексте их иммуно-модулирующей активности.

Авторами показано, что 5% ОЛБТ и ОЛЧТ значительно отличаются по макро- и микроэлементному составу. Так, в ОЛБТ значительно больше по сравнению с ОЛЧТ калия. В ОЛЧТ значительно выше содержания Fe, Mn, Zn (в 3,3 раза), Mo и Li. В практически равных

количествах ОЛБТ и ОЛЧТ содержат Ca, P, Se, S и Cu. Авторы считают, что наличие в фитопрепаратах биорегуляторов, макро- (K, Na, P (P₂O₅), Ca) и микроэлементов (Mg, S, Fe, Cu, Mo, Li, Mn, Zn, Se) в контексте их иммуномодулирующей активности позволяет отнести их к хорошо сбалансированным высокодисперсным наносистемам.

Ключевые слова: Тутовник белый (Morus alba), тутовник черный (Morus nigra), макроэлементы, микроэлементы, иммуномодуляция.

Comparative analysis of macro- and trace elements composition of white (Morus alba L.) and black (Morus nigra L.) mulberries. Pleskanovskaya Svetlana, Atayeva Guljakhan, Dovletov Dovletdurdy

The study of the medicinal plants' therapeutic possibilities is promising. One of them is mulberry (mulberry tree) - a species of Morus, belonging to the Moraceae family, grows in Europe, Western China, Korea and Japan, Central and Central Asia. Interest to this plant is associated with its unique biochemical composition and high biological activity. Extracts from the leaves of mulberry (Morus alba) contain a large amount of plant polyphenols and a number of other bioactive compounds, which are considered as a factor in controlling the antioxidant status of the body through the regulation of the status of some trace elements - Zn, Fe and Cu. Mechanisms of the phytopreparations' wide range implementation of a biological activity stay unclear.

The aim of this investigation was determination of some macroelements - K, Na, P (P₂O₅), Ca and microelements - Mg, S, Fe, Cu, Mo, Li, Mn, Zn, Se' content in the 5% leaves' decoctions of white (Morus alba L.) (WMLD) and black (Morus nigra L.) (BMLD) mulberries in their immunomodulating activity context

The authors showed that 5% WMLD and OLBT differ significantly in macro- and microelement composition. So, in OLBT, there is much more potassium compared to BMLD. The content of Fe, Mn, Zn (by 3.3 times), Mo and Li is much higher in BMLD. In almost equal amounts, WMLD and BMLD contain Ca, Ph Se, S, and Cu. The authors believe that the presence of bioregulators, macro- (K, Na, P (P₂O₅), Ca) and microelements (Mg, S, Fe, Cu, Mo, Li, Mn, Zn, Se) in medicinal plants' products in terms of their immunomodulatory activity allows us to attribute them to well-balanced highly dispersed nanosystems.

Key words: white mulberry (*Morus alba*), black mulberry (*Morus nigra*), macroelements, microelements, immunomodulation.

В настоящее время мировая медицина переживает новый взрыв активности ученых в области изучения терапевтических возможностей лекарственных растений. Все чаще новые препараты с противовоспалительными или иммуномодулирующими свойствами имеют в своем составе экстракты лекарственных растений [1].

Растения составляют основную биологическую массу нашей планеты. Они обеспечивают круговорот веществ в природе, поддерживают естественный баланс углекислого газа. Флора Земли насчитывает 12000 видов лекарственных растений, из которых 2850 произрастают в Туркменистане [2].

Шелковица (тутовое дерево) — вид *Morus*, принадлежащий к семейству Морасеа, произрастает в Европе, Западном Китае, Корее и Японии, Центральной и Средней Азии. *Morus* насчитывает более 14 видов, включая *M. alba* L. (шелковица белая), *Morus nigra* (*M. nigra*) (шелковица черная), *Morus rubra* (шелковица красная) [3]. Среди *M. alba*, *Morus rubra*, *Morus australis* (корейская шелковица) и *Morus laevigata* (гималайская шелковица) существуют смешанные формы [4, 5, 6]. В Туркменистане шелковица (тутовник) представлена двумя основными видами - *M. alba* L. (шелковица белая), *Morus nigra* (*M. nigra*) (шелковица черная) [2].

Шелковица привлекает все большее внимание ученых, врачей, фармацевтов. Это уникальное растение удивительно богато по биохимическому составу [7, 8, 9]. Из экстракты плодов черного тутовника выделены флавоноиды, жирные кислоты [10], обладающие антикоагулянтными, антибактериальными, антиоксидантными свойствами [11]. Водный экстракт из плодов черного тутовника обладает выраженным иммуномодулирующим свойством [1,7,12]. Иммуномодулирующей активностью обладает метанол4овый экстракт из листьев белого тутовника [13]. Экстракт из корне16й белого (*Morus alba* L.) и плодов черного (*Morus nigra* L.) тутовника обладает проти-вораковой [14, 15], препараты тутовника тормозят миграцию клеток рака легкого

[16], индуцируют апоптоз клеток рака прямой кишки [17], подавляют миграцию клеток немелкоклеточного рака человека через эпителиально-мезенхимальный барьер [16]. По своей противораковой активности препарат из листьев тутовника соответствует известному цитостатику доксорубину [18,19]. Водные экстракты из плодов и листьев тутовника обладают и противовирусной активностью [20]. Выявлена способность 5% отвара листьев белого (*Morus alba* L.) и черного (*Morus nigra* L.) тутовника модулировать спонтанную и индуцированную растворимыми тканевыми антигенами миграцию лейкоцитов из стеклянного капилляра [21], модулировать фибринообразование *in vitro* [22]. Отвары из листьев и плодов белого и черного тутовника рекомендовано использовать при лечении воспалительных заболеваний внутренних органов человека - хронического пиелонефрита [23], хронического холецистита [24]. Иммуномодулирующей активностью обладают только препараты из листьев и плодов шелковицы, но и отвары ее каллусных клеток [25]. Показана антиоксидантная активность плодов шелковицы черной (*Morus nigra* L.), шелковицы белой (*Morus alba* L.) и шелковицы красной (*Morus rubra* L.) [26,27].

Механизмы осуществления фитопрепаратами такого широкого спектра биологической активности остаются неясными. В основном их связывают с наличием в плодах, листьях и корнях шелковицы изопририловых флавоноидов (сангвенола) [8], пирроловых алкалоидов, изокверцетина, рутина, витаминов, аминокислот [28]. Плоды белого и черного тутовника содержат линолеиновую, пальмитиновую, олеиновую, стеариновую кислоты [6]. Экстракты листьев шелковицы (*Morus alba*) содержат большое количество растительных полифенолов, которые рассматривают как фактор управления антиоксидантным статусом организма через регуляцию статуса некоторых микроэлементов - Zn, Fe и Cu [15] [29]. По содержанию некоторых микроэлементов - Zn, Mo, Mg, Mn 5% отвар солодки голой достаточно близок к известному иммуномодулятору арбидолу [30]. Следовательно, иммуномодулирующую активность фитопрепаратов, в известной степени, можно связать и с их микроэлементным составом.

Целью настоящего исследования являлось определение содержания некоторых макро- и микроэлементов в 5% отварах листьев белого (*Morus alba* L.) и черного (*Morus nigra* L.) тутовника в контексте их иммуномодулирующей активности.

Материалы и методы. Листья белого и черного тутовника собраны в мае 2020 года, были высушены в тени и рафасованы в бумажные пакеты по 100 гр. 5% отвары из листьев белого и черного тутовника (ОЛБТ, ОЛЧТ) приготовлены в соответствии с требованиями Фармакопеи (ex 1:20) [31]. Содержание макроэлементов - K, Na, P

(P₂O₅), Ca и микро-элементов – Mg, S, Fe, Cu, Mo, Li, Mn, Zn, Se в фитопрепаратах определяли на Mass-spectrometer ICP-MS методом аппликации EPA 6020 на базе Технологического центра АН Туркменистана. Полученные результаты математически обработаны при помощи программы SPSS (USA 20).

Результаты исследования и их обсуждение. Исследования показали, что ОЛБТ и ОЛЧТ достаточно богаты макро- и микроэлементами, но заметно отличаются по их количеству (рис.1).

Хорошо видно, что ОЛБТ по сравнению с ОЛЧТ более богат К. Содержание К в ОЛБТ составляет 11629±192 mg/kg, в ОЛЧТ–9709±101mg/kg (p<0,01). И напротив, содержание Са в ОЛЧТ почти в 2 раза выше по сравнению с ОЛБТ (p <0,01). По содержанию Р (в виде Р₂О₅) отвари практически не различаются - в ОЛЧТ содержится 6024 mg/kg , в ОЛБТ 5862 mg/kg (p >0,05). Роль дефицита калия и кальция в развитии целого ряда заболеваний человека хорошо известна [28].

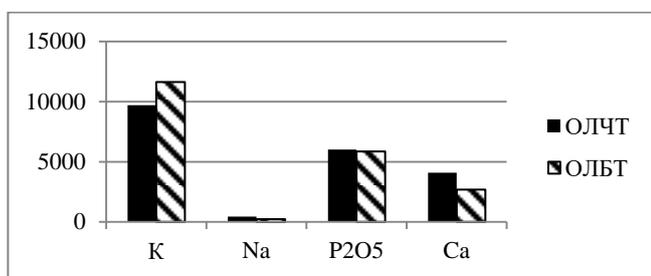


Рис.1. Содержание макроэлементов (mg/100 g) в ОЛБТ и ОЛЧТ.

Следовательно, 5% ОЛБТ является достаточно мощным естественным поставщиком в организм человека и животных ионов К, 5% ОЛЧТ – Са и оба отвара – неорганического фосфора.

В число микроэлементов, которые были определены в отварах листьев тутовника, вошли Mg, S, Fe, Cu, Mo, Li, Mn, Zn и Se как наиболее известные в иммунологии. Было установлено, что микроэлементный состав ОЛЧТ и ОЛБТ, так же как макроэлементный, имеют определенные различия (таблица). По содержанию S и Cu ОЛБТ и ОЛЧТ практически не отличаются (p>0,05 во всех случаях) (таблица и диаграмма А на рис.2), но содержание Fe, Mn и Zn в ОЛЧТ значительно выше против ОЛБТ (p< 0,01 во всех случаях).

Таблица.

Содержание микроэлементов в отварах листьев белого и черного тутовника

№ п/п	МЭ (mg/100 g)	МЭ (mg/100 g)	
		ОЛЧТ	ОЛБТ
1.	Mg	656±22,3*	560 ±15,7
2.	S	316±19,8	296 ±17,17
3.	Fe	178±12,2**	34,8 ±6,5
4.	Cu	17,8±4,3	10,7 ±1,8
5.	Mo	0,27±0,06*	0,13 ± 0,04

6.	Li	1,8±0,09**	0,87±0,06
7.	Mn	17,8±0,9**	8,7 ±0,9*
8.	Zn	44,5±2,1**	13,05±3,1
9.	Se	0,26±0,02	0,26±0,04

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01. Отсутствие маркера говорит об отсутствии математически значимой разницы в показателях.

Для большей наглядности результаты определения микроэлементного состава ОЛЧТ и ОЛБТ представлены графически (рис.2 А, В).

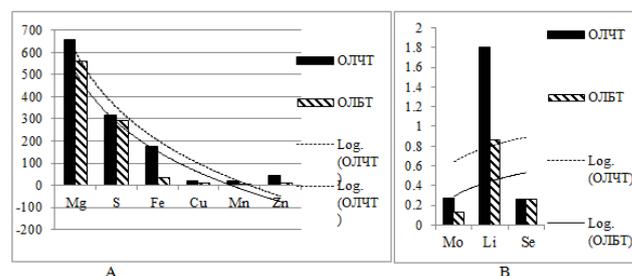


Рис.2. Микроэлементный состав ОЛЧТ и ОЛБТ

Гистограмма А (рис.2) информативна в плане микроэлементного профиля ОЛЧТ и ОЛБТ в сравнительном аспекте. При этом, логарифмическая линия тренда свидетельствует о достаточно стабильном содержании микроэлементов в обоих фитопрепаратах.

Кроме того, хорошо видно, что максимально ОЛЧТ и ОЛБТ различаются по содержанию Zn. В ОЛЧТ его содержание этого микроэлемента почти в 3,3 раза выше по сравнению с ОЛБТ и составляет 44,5±2,1 mg/100 g против 13,05±3,1 mg/100 g. Известно, что гомеостаз Zn имеет решающее значение для нормального функционирования иммунной системы. Цинк, незаменимый микроэлемент в организме человека, входит в состав более 300 ферментов и участвует в регуляции ферментативной активности. Металлоферменты цинка играют решающую роль в физиологических процессах, включая антиоксидантный, противовоспалительный и иммунный ответы, а также апоптоз [32]. Дисбаланс содержания Zn (дефицит или избыток) приводит к серьезным нарушениям функциональной активности иммунной системы организма инфицированных клеток [33]. Как правило, при дефиците Zn наблюдается супрессия Т- звена иммунитета, что приводит к повышению частоты простудных и инфекционных заболеваний, снижению способности тканей к регенерации [29]. Следовательно, ОЛЧТ является не только прекрасным естественным источником поступления Zn в организм, но и сильным иммуномодулятором.

Микроэлемент Mn (марганец) является важным элементом, участвующим в синтезе и активации многих ферментов, а также в регуляции метаболизма глюкозы и липидов у человека. Кроме того, Mn является одним из необходимых компонентов для супероксиддисмутазы Mn (MnSOD), которая в основном отвечает за удаление активных форм кислорода (АФК) при митохондриальном окислительном стрессе. Как дефицит Mn, так и избыток его связаны с неблагоприятными метаболическими и психоневрологическими эффектами [34, 35]. Марганец легко проникает через гематоэнцефалический барьер, кумулируется в митохондриях и лизосомах, угнетая активность митохондриальных ферментов. Таким образом, избыток данного металла вызывает нарушения в митохондриальной дыхательной цепи переноса электронов, инициирует усиление ПОЛ. Однако, тот же марганец повышает чувствительность cGAS-STING к двухцепочечной ДНК и необходим для защиты хозяина от ДНК-вирусов. [36]. То есть марганец обладает достаточно высокой токсичностью на клеточном и субклеточном уровнях [37, 38]. Поэтому к введению его в организм необходимо относиться с осторожностью.

По нашим данным марганец содержится в ОЛБТ и ОЛЧТ. Содержание Mn в ОЛЧТ в два раза выше по сравнению с ОЛБТ и составляет $17,8 \pm 0,9$ мг/100 г против $8,7 \pm 0,9$ мг/100 г ($p < 0,01$).

Mo, Li, Se представляют большой интерес в связи с их высокой биологической активностью. Молибден необходим для осуществления функциональной активности почти всех органов. Микроэлемент образует каталитический центр ксантиноксидазы, альдегид-оксидазы, сульфит-оксидазы, нитрогеназы, нитратредуктазы, сульфитоксидазы, ксантиноксидоредуктазы и целого ряда других, выполняющих важные физиологические функции в организме [39,40]. Этот микроэлемент является важным компонентом системы тканевого дыхания. Он необходим почти для всех организмов и образует каталитический центр большого количества ферментов, таких как нитрогеназа, нитратредуктазы, сульфитоксидаза и ксантиноксидоредуктазы. Природа разработала два каркаса, удерживающих молибден на месте: кофакторы железа и молибдена и кофакторы молибдена на основе птерина. Несмотря на различные структуры и функции молибдензависимых ферментов, между ними есть важные сходства [41]. Мо усиливает синтез аминокислот, способствует накоплению азота [42]. При дефиците Мо угнетаются анаболические процессы, нарушается всасывание меди, развивается супрессия иммунной системы [43].

Li (литий) является не менее важным микроэлементом, содержащимся в ОЛБТ и ОЛЧТ. Этот микроэлемент участвует во многих

метаболических процессах в организме человека и животных. Биоинформационный анализ взаимосвязей между ионами Li и белками клеточного протеома, предпринятый для выяснения механизмов физиологического действия аскорбата Li на организм человека и животных, показал, что среди 20180 белков протеома клетки, 47 белков так или иначе связаны с присутствием Li. Литий активирует транспорт ионов Ca^{2+} внутрь митохондрий, тормозит эксайтотоксичность, ингибирует активность аденилатциклазы-5 [44]. Ионы Li в составе его аскорбата проявляют умеренный антикоагулянтный, анти-гиперлипидемический и антигипергликемический эффекты, а так же способствуют нормализации гемодинамики. Аскорбат Li обладает выраженным противовоспалительным действием, обусловленным модуляцией метаболизма простагландинов [45]. Оксиглицинат Li используется как нейро-метаболический адаптоген у животных [46]. Достаточно высокое содержание Li в ОЛЧТ ($1,8 \pm 0,09$ мг/100г) делает его естественным поставщиком микроэлемента в организме человека и животных и препаратом выбора при лечении целого ряда заболеваний – нейропатий, гемодинамических расстройств, ожирения.

Данные о содержании Mo и Li в ОЛБТ и ОЛЧТ в силу несопоставимости количества с другими микроэлементами перенесены в отдельную гистограмму (рис.2 Б). На гистограмме хорошо видно, что по содержанию Mo и Li ОЛЧТ значительно превосходит ОЛБТ. Если в ОЛЧТ содержание Mo составляет $0,27 \pm 0,06$ мг/100г, то в ОЛБТ $0,13 \pm 0,04$ мг/100 г, содержание Li в ОЛЧТ - $1,8 \pm 0,09$ мг/100 г и в ОЛБТ - $0,87 \pm 0,06$ мг/100 г ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно). В этой связи можно ожидать более высокую антиоксидантную активность ОЛЧТ по сравнению с ОЛБТ.

Не менее важную роль в воспалении и осуществлении функциональной активности иммунной системы играет селен. Биологические эффекты Se в основном проявляются за счет его включения в селенопротеины, а которые участвуют в активации, пролиферации и дифференцировке клеток-эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета, что делает селенопротеин важнейшим компонентом в работе иммунной системы [47,48]. Исследования показывают, что добавка селена может стать доступным средством отвлечения иммунных реакций от лимфоцитов CD4+ Th2- генотипа, вызывающего аллергическую астму, и, напротив, средством стимуляции Th1-типа иммунного ответа, обеспечивающего защиту от вирусных инфекций и рака [49]. Следовательно, при дефиците селена нарушаются функции как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Селен и селенопротеины играют большую роль в

метаболизме простаноидов [50], в осуществлении противовирусной защиты, например при COVID-19 [51].

Однако, увеличение содержания селена в организме экспериментальных животных с целью повышения защиты от патогенов, повышения эффективности прививок или подавления пролиферации раковых клеток не дали достаточно четких результатов. Проблема заключается в том, что избыток селена приводит к повышению пролиферативной активности некоторых патогенов и опухолевых клеток [48]. Необходим многоплановый и более точный подход к вопросам изучения молекулярных механизмов регуляции функций иммунной системы препаратами селена, особенно при необходимости ее стимуляции или супрессии. Наши исследования показали, что ОЛБТ и ОЛЧТ содержат достаточно много Se и в равных количествах. Содержание селена в к 5% ОЛБТ и ОЛЧТ составляет $0,26 \pm 0,02$ mg/100g. То есть, оба препарата являются богатым естественным источником поступления селена в организм. На наш взгляд, 5% ОЛЧТ и ОЛБТ являются удобным и гибким инструментом изучения влияния селена на функциональную активность иммунной системы организма человека и животных как *in vivo*, так и *in vitro*.

Заключение. Микроэлементы - это химические элементы малого объема (от 10 до 100 нм) и низкой концентрацией в организме, но играющие важнейшую роль в осуществлении его многочисленных функций [52, 53, 59, 43]. На наш взгляд, микроэлементы (в первую очередь металлы), содержащиеся в организме человека, животных и растений, в силу их малого количества и объема можно отнести к разряду наночастиц. Одной из основных функций незаменимых металлов в биологических системах является их каталитическая активность в качестве металлоферментов. Например, медь и железо - эти переходные металлы входят в качестве кофакторов в структуру различных ферментов или белков, включая оксидоредуктазы, оксигеназы, белки-переносчики электронов и белки-переносчики кислорода. Цинк-содержащие металлоферменты являются основой противоопухолевых препаратов [55]. Исследование характера взаимодействия между наночастицами и компонентами иммунной системы - одна из наиболее актуальных и активно развивающихся областей интереса биохимиков и иммунологов.

Еще в 1959 году Р. Фейнман (лауреат нобелевской премии) указал на возможность создания новых материалов путем сборки малоразмерных объектов (атомов, молекул или их групп) [59], то есть предвосхитил появление наноматериалов. В настоящее время нанотехнология переживает период бурного развития. Огромный интерес представляет опосредованная наночастицами

иммуностимуляция и иммуносупрессия. Во всяком случае, небольшой размер и уникальные физико-химические свойства наночастиц заслуживают пристального внимания не только биохимиков, но медиков и фармацевтов. Показано, например, что взаимодействие эритроцитов с наночастицами Fe отличается от их взаимодействия с обычными фармацевтическими препаратами [43].

Микроэлементы, которые все чаще называют микронутриентами. Оптимальный статус микронутриентов совершенно необходим для гармонии функциональной активности иммунной системы [58], осуществления ею противовирусной защиты организма [59, 60 и лечении большого числа вирусных заболеваний, том числе хронического гепатита, COVID-19 и сахарного диабета 2 типа [57].

Исследователи всего мира ведут поиск оптимальных микронутриентов среди растительных препаратов. Так например, иммуномодулирующие свойства экстракта Лапчатки белой и полученного на его основе лекарственного средства «тиреотон», обладает наряду широким спектром активности, малой токсичностью и безопасностью. Эффективность растительных препаратов обусловлена совокупностью действия комплекса биологически активных веществ (биорегуляторов), преимущественно, флавоноидами, фенолкарбоновыми кислотами, дубильными веществами, тритерпеновыми сапонинами и микроэлементами Se, J, Zn, Fe, Mn. Все эти компоненты фитопрепаратов обладают выраженными иммуномодулирующими свойствами [1]. В качестве многообещающего нутрицевтического ресурса рассматривают и препараты *Morus nigra* L. (тутовник черный) [8].

Микроэлементы Cu, Se, Zn, Fe, Mg, Mo, Se наиболее часто изучаются в биологии и медицине, как факторы, обеспечивающие функциональную активность организма [61]. Каждый из этих элементов играет особую роль в функционировании организма человека и животных [54, 62]. Одной из основных функций незаменимых металлов в биологических системах является их каталитическая активность в качестве металлоферментов. Так, Fe, Zn и Cu действуют как кофакторы ферментов, работающих как противовоспалительные и антиоксидантные агенты, противовирусные эффекторы [53, 63]. Тем не менее, установлено, что передозировка некоторых из этих микроэлементов, например, цинка (Zn) или марганца (Mn), может привести к неблагоприятным последствиям, например повышению концентрации гликированного гемоглобина в крови [57]. Кроме того, противоопухолевые препараты на основе металлов способны угнетать цинк-содержащие металлоферменты [55]. В этой связи необходим молекулярно-биологический подход к изучению механизмов взаимодействия микроэлементов и

организмов человека и животных. Необходимы исследования по оценке токсичности и дозирования препаратов, полученных на основе атомов металлов

Нанопрепараты могут быть сконструированы так, чтобы либо избегать распознавания иммунной системой, либо модулировать ее реакции [56, 51]. На наш взгляд, наличие в отварах и экстрактах из растений биорегуляторов [64], макро (K, Na, P (P₂O₅), Ca) и микроэлементов (Mg, S, Fe, Cu, Mo, Li, Mn, Zn, Se) позволяет отнести их к нанопрепаратам.

Результаты исследования в целом создают впечатление, что препараты из лекарственных растений (в данном случае 5% отвары листьев белого и черного тутовника) по своему микроэлементному составу напоминают хорошо сбалансированные высокодисперсные наносистемы. Эти наносистемы сконструированы самой природой в виде нанобелков и металлоферментов, ионы металлов которых довольно легко вступают во взаимодействие с целевыми клетками организма человека и животных. Исследования в этом направлении, безусловно, заслуживают внимания и будут нами продолжены.

REFERENCES

«Comparative analysis of macro- and trace elements composition of white (*Morus alba* L.) and black (*Morus nigra* L.) mulberries.»

Pleskanovskaya Svetlana, Atayeva Guljakhan, Dovletov Dovletdurdy

1. Архипова Э.В., Хобракова В.Б. Иммуномодулирующие свойства экстракта Лапчатки белой и полученного на его основе Лекарственного средства «тиреотон» // Медицинская Иммунология 2011, Т. 13, № 4-5, стр. 515-516.

2. Berdimuhamedov G.M. Medical plants of Turkmenistan. / G.M. Berdimuhamedov // Ashkhabad: Turkmenkaya gosudarstvennaya izdatelskaya sluzba, 2009. Vol. I. – 385 p.

3. Elisana Lima Rodrigues, Gabriela Marcelino, Gabriela Torres Silva, Priscila Silva Figueiredo, Walmir Silva Garcez, Joaquim Corsino, Rita de Cássia Avellaneda Guimarães, and Karine de Cássia Freitas Nutraceutical and Medicinal Potential of the *Morus* Species in Metabolic Dysfunctions// Int J Mol Sci. 2019 Jan; 20(2): 301. doi: 10.3390/ijms20020301

4. Бабаджанова З.Х., Кароматов И.Д., Жумаев Б.З., Алымова Д.К. Шелковица, тут: применение в древней, современной народной и научной медицине (обзор литературы) // Молодой ученый, 2015, 7, 256-2665 Алиев Х.А., Мукайлов М.Д. Субтропические плоды - ценное сырьё для производства продуктов питания функционального

назначения. Обзор // Субтропическое и декоративное садоводство 2017, 61, 9-15.

5. Кароматов И.Д., Икромов Ф. Шелковица как лечебное средство древней и современной медицины// Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина» 2018.- №2.- стр. 164-214.

6. Fahad Hussain, Zohaib Rana, Hassan Shafique, Arif Malik, Zahid Hussain Phytopharmacological potential of different species of *Morus alba* and their bioactive phytochemicals: A review// Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine Volume 7, Issue 10, October 2017, Pages 950-956.

7. Sung Ho Lim and Chang-Ik Choi Pharmacological Properties of *Morus nigra* L. (Black Mulberry) as A Promising Nutraceutical Resource // Nutrients. 2019 Feb; 11(2): 437. Published online 2019 Feb 20. doi: 10.3390/nu11020437doi: 10.3390/nu11020437 Various parts of mulberry plants have also been used as traditional herbal medicines

8. Okatan V., Gündeşli M.A., Melyanovskaya A.Yu., Panfilova O.V., Krasova N.G. Some phytochemicals and sugar contents of black mulberry (*morus nigra* L.) genotypes from Simav district, Kütahya province, Turkey// Proceedings on applied botany, genetics and breeding. № 183. 2022. pp 67-73 doi: 10.30901/2227-8834-2022-2-67-73

9. Sendra E., Carbonell-Barrachina Á.A., Martínez J.J., Hernández F. Fatty acids composition of Spanish black (*Morus nigra* L.) and white (*Morus alba* L.) mulberries. Food Chem. 2016;190:566–571. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.06.008.

10. Hu Chen, Wansha Yu, Guo Chen, Shuai Meng, Zhonghui Xiang, and Ningjia He* Antinociceptive and Antibacterial Properties of Anthocyanins and Flavonols from Fruits of Black and Non-Black Mulberries Molecules. 2018 Jan; 23(1): 4. Doi: 10.3390/molecules23010004 PMID: PMC5943937 PMID: 29267231).

11. Bharani S.E., Asad M., Dhamanigi S.S., Chandrakala G.K. Immunomodulatory activity of methanolic extract of *Morus alba* Linn. (mulberry) leaves // Pak. J. Pharm. Sci. 2010, Jan., 23(1), 63-68].

12. Bo-Yoon Chang,¹ Bong-Seong Koo,² and Sung-Yeon Kim^{1,*} Pharmacological Activities for *Morus alba* L., Focusing on the Immunostimulatory Property from the Fruit Aqueous Extract// Foods. – 2021.- №10.- V.8.- p. 1966. doi: 10.3390/foods10081966.

13. Eo H.J., Park J.H., Park G.H., Lee M.H., Lee J.R., Koo J.S., Jeong J.B. Anti-inflammatory and anti-cancer activity of mulberry (*Morus alba* L.) root bark - BMC Complement. // Altern. Med. 2014, Jun 25, 14, 200. doi: 10.1186/1472-6882

14. Farshid M.A., Fazeli M., Shomali T., Nazifi S., Namazi F. Protective effect of black mulberry (*Morus nigra* L.) fruit hydroalcoholic extract against

testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats. *Rev. //Int. Androl.* 2021;19:53–61. doi: 10.1016/j.androl.2019.09.003.

15.Min T.R., Park H.J., Park M.N., Kim B. The Root Bark of *Morus alba* L. Suppressed the Migration of Human Non-Small-Cell Lung Cancer Cells through Inhibition of Epithelial-Mesenchymal Transition Mediated by STAT3 and Src. *//Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:2244. doi: 10.3390/ijms20092244.

16.Kang S., Kim E.O., Kim S.H., Lee J.H., Ahn K.S., Yun M., Lee S.G. Morusin induces apoptosis by regulating expression of Bax and Survivin in human breast cancer cells - *//Oncol. Lett.* 2017, Jun., 13(6), 4558-4562. doi: 10.3892/ol.2017.6006.

17.Fallah S., Karimi A., Panahi G., Gerayesh Nejad S., Fadaei R., Seifi M. Human colon cancer HT-29 cell death responses to doxorubicin and *Morus Alba* leaves flavonoid extract - *Cell. Mol. Biol.// Noisy-le-grand*. 2016, Mar 31, № 62. V.3.pp 72-77.

18. Lee J.H., Bae S.Y., Oh M., Kim K.H., Chung M.S. Antiviral effects of mulberry (*Morus alba*) juice and its fractions on foodborne viral surrogates *//Foodborne Pathog. Dis.* 2014, Mar., 11(3), 224-229. doi: 10.1089/fpd.2013.1633L

19.Плескановская С.А., Ходжагельдыева А.Аманмурадова Д., Влияние отваров листьев белого (*Morus alba*) и черного (*Morus nigra*) тутовника на функциональную активность лейкоцитов крови экспериментальных животных и человека *in vitro*.// *Ж.Молодой ученый*, 2020 12, Том 11 №1(36), стр. 145-150

20.Плескановская Светлана, Джеббарова Гульджан, Ашыргулыева Айна «О способности отваров листьев белого (*Morus alba*) и черного (*Morus nigra*) тутовника модулировать фибринообразование *in vitro* // Принята в печать в мае 2022 в труды Международной конференции «Здоровье», Ашхабад, 2022).

21.Плескановская С.А., О способности некоторых лекарственных растений Туркменистана модулировать иммунный ответ лейкоцитов периферической крови экспериментальных животных на тканевые антигены почек *in vitro*.//*Молодой ученый* №19 (123) октябрь-1 2016 г

22.Плескановская С.А., Овезова Г.К. Принцип индивидуального подбора фитопрепаратов при лечении хронического холецистита.//*Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №35, Москва-2010. Том XX.стр.57.*

23.Плескановская Светлана, Сёмина Ирина Влияние препаратов из каллусных клеток тутовника Белого (*Morus alba*) на функциональную активность Лейкоцитов крови человека и мышей *in vitro*.// *Материалы международной научной Конференции “наука, техника и инновационные*

технологии в период Возрождения новой эпохи Могущественного государства”(12-13 июня 2022 года) 204- 206 Ашгабат •Ylym•20223]

24.Вахрушева Ю.А., Селина И.И., Оганесян Э.Т. Сравнительная антиоксидантная активность ягод шелковицы черной (*Morus nigra* L.), шелковицы белой (*Morus alba* L.) и шелковицы красной (*Morus rubra* L.) - *Фармация и фармакология* 2015, 3, 2(9), 5-9.

25.Sung Ho Lim and Chang-Ik Choi Pharmacological Properties of *Morus nigra* L. (Black Mulberry) as A Promising Nutraceutical Resource *//Nutrients.* 2019 Feb; 11(2): 437. Published online 2019 Feb 20. doi: 10.3390/nu11020437doi: 10.3390/

26.Eva M Sánchez-Salcedo, Pedro Mena, Garcia-Viguera Cristina, Juan José Martínez Nicolás Phytochemical evaluation of white (*Morus alba* L.) and black (*Morus nigra* L.) mulberry fruits, a starting point for the assessment of their beneficial properties. *// Journal of Functional Foods* 2015. 12 DOI:10.1016/j.jff.2014.12.010

27.Селина И.И. Сравнительное изучение аминокислотного состава листьев шелковицы черной (*Morus nigra* L.), шелковицы белой (*Morus alba* L.) и шелковицы красной (*Morus rubra* L.) // *Фундаментальные исследования.* – 2014. – № 3-4. – С. 770-774;

28. Ewelina Król, Magdalena Jeszka-Skowron,2 Zbigniew Krejpcio,1 Ewa Flaczyk,3 and Rafał W. Wójciak4 The Effects of Supplementary Mulberry Leaf (*Morus alba*) Extracts on the Trace Element Status (Fe, Zn and Cu) in Relation to Diabetes Management and Antioxidant Indices in Diabetic Rats// *Biol Trace Elem Res.* 2016; 174(1): 158–165.doi: 10.1007/s12011-016-0696-1

29.Плескановская Светлана, Атаева Гульджахан, Кулиева Биби Некоторые микроэлементы в отваре солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*) и иммуномодулирующих препаратах. //Материалы научной конференции «Наука, техника и развитие инновационных технологий», посвященной 30-летию юбилею Независимости Туркменистана ,12-13 июня 2021 года, Ашхабад, 2021, стр.334

30.Фармакопея СССР. Изд. 11. Вып.2. – М.: Медицина. – 1990. – 398 с.

31. Барышникова Г.А., Чорбинская С. А., Степанова И.И, Блохина О.Е Дефицит калия и магния, их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможность коррекции. // *Consilium Medicum.* 2019; 21 (1): .

32.Shintaro Hojyo and Toshiyuki Fukada Mishraoles of Zinc Signaling in the Immune System *//(Innate-Adaptive Immune Crosstalk 2016) J. Immunol. Research Volume 2016 |Article ID 6762343 | https://doi.org/10.1155/2016/6762343*

33. Longman Li and Xiaobo The Essential Element Manganese, Oxidative Stress, and Metabolic Diseases: Links and Interactions// *Oxid Med Cell Longev*. Published online 2018 Apr 5. doi: 10.1155/2018/7580707
34. Xiaoxia Du, Jing Yang, Tong Li, Yi Wan, Xiaodong Su, Xiaojun Huang, Zhengfan Jiang Manganese Increases the Sensitivity of the cGAS-STING Pathway for Double-Stranded DNA and Is Required for the Host Defense against DNA Viruses// *Immunity* 2018, 48, 675–687 Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.017>
35. Мазунина Д. Л. Негативные эффекты марганца при хроническом поступлении в организм с питьевой водой // *Экология человека*. 2015. № 3. С. 25–31.
36. Goncharenko A. V., Goncharenko M. S. Mechanisms of Damaging Effect of Manganese in Toxic Concentrations on Cellular and Subcellular Levels// *Biologicheskii vestnik MDPU [Biological Messenger MDPU]*. 2012, 2, pp. 47-57. [in Russian]
37. Дыгова М.Р., Кубалова Л.М. Биологическая роль молибдена // *Международный студенческий научный вестник*. – 2015. – № 3-4.; <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=14193>.
38. Дыгова М.Р., Кубалова Л.М. Биологическая роль молибдена // *Международный студенческий научный вестник*. – 2015. – № 3-4.; <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=14193> (дата обращения: 08.02.2021). **БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ МОЛИБДЕНА Мо**
39. Günter Schwarz, Ralf R. Mendel & Markus W. Ribbe Molybdenum cofactors, enzymes and pathways // *Nature* volume. 2009. 460, 839–847.
40. Львов Н.П. (1989) Молибден в ассимиляции азота у растений и микроорганизмов. 43-е Баховское чтение, 23. Наука, Москва молибден
41. Meghan Thorndyke, Octavio Guimaraes, Maddie J. Kistner, John Wagner Influence of Molybdenum in Drinking Water or Feed on Copper Metabolism in Cattle—A Review July 2021 *Animals* 11(7):2083 DOI:10.3390/ani11072083
42. Остренко К.С., Громова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. Клеточный протеом, литий, системные эффекты: Биоинформационный анализ взаимосвязей Проблемы биологии продуктивных животных, 2019, 3: 5-19 DOI: 10.25687/1996-6733.
43. Остренко К.С., Галочкина В.П., Колоскова Е.М., Галочкин В.А. Органические соли лития – эффективные антистрессовые препараты нового поколения// *Problemy biologii productivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*, 2017, 2: 5-19.
44. Галочкин В.А., Боряев Г.И., Агафонова А.В., Галочкина В.П. Применение нового нейро-метаболического адаптогена (оксиглицинат лития) у супоросных свиноматок и подсосных поросят // *Проблемы биологии продуктивных животных*, 2016, 4: 17-26.
45. Некрасов В.И., Скальный А.В., Дубовой Р.М. Роль микроэлементов в повышении функциональных резервов организма человека// *Вестник российской военно-медицинской академии*, 2006, №1.-Том 15.- стр. 111-115.
46. Qian F, Misra S, Prabhu KS. Selenium and selenoproteins in prostanoid metabolism and immunity. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2019 Dec;54(6):484-516. doi: 10.1080/10409238.2020.1717430.
47. Zhi Huang, Aaron H. Rose, and Peter R. The Role of Selenium in Inflammation and Immunity: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities *Antioxid Redox Signal*. 2012 Apr 1; 16(7): 705–743. doi: 10.1089/ars.2011.4145 PMID: PMC3277928 PMID: 21955027
48. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*. 2018 Sep 1;10(9):1203. doi: 10.3390/nu10091203. *Nutrients*. 2018. PMID: 30200430 Free PMC article. Review.
49. Sumaily, Khalid M. The Roles and Pathogenesis Mechanisms of a Number of Micronutrients in the Prevention and/or Treatment of Chronic Hepatitis, COVID-19 and Type-2 Diabetes Mellitus// *Nutrients* 14, no. 13: 26-32. <https://doi.org/10.3390/nu14132632>
50. Gombart, A.F.; Pierre, A.; Maggini, S. A review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients* 2020, 12, 236.
51. Philip C. Calder 1, Anitra C. Carr 2, Adrian F. Gombart 3, and Manfred Eggersdorfer 4,* Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System is an Important Factor to Protect Against Viral Infections // *Nutrients* 2020, 12, 1181; doi:10.3390/nu12041181
52. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.А. Рудаков. – М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. – 272 с.
53. Чистяков Ю.В. Основы бионеорганической химии. – М.: Химия, Колос С, 2007. 539 с.
54. Ermakov V. V., N. Jovanović Biological Role of Trace Elements and Viral Pathologies // *Geochem Int*. 2022; 60(2): 137–153. Published online 2022 Feb 16. doi: 10.1134/S0016702922020045 PMID: PMC8853261
55. Bagga S., Levy L. Overview of Research into the Health Effects of Manganese (2002-2007) Report, Institute of Environment and Health for the Manganese Health Research Program (MHRP), Institute of Environment and Health, Cranfield University. Available. <https://www.cranfield.ac.uk/research/centres-and-institutes/institute-of-environment-and-health/research-projects/manganese-health-research-program/> Effects_of_Manganese. 2013 at <https://www.cranfield.ac.uk/research/centres-and-institutes/institute-of-environment-and-health/research-projects/manganese-health-research-program/> //

www.manganese_health.org/data/assets/pdf_file/0017/53171/

56. Sumaily, Khalid M. The Roles and Pathogenesis Mechanisms of a Number of Micronutrients in the Prevention and/or Treatment of Chronic Hepatitis, COVID-19 and Type-2 Diabetes Mellitus// *Nutrients* 14, no. 13: 26-32. <https://doi.org/10.3390/nu14132632>

57. Mitsuhiro NOZAKI Structure and Function of Metalloenzymes// *Journal of Synthetic Organic Chemistry* /Volume 34 (1976) Issue 11/Article overview 1976 Volume 34 Issue 11 Pages 805-817

58. Ruirong Ye, Caiping Tan, Bichun Chen, Rongtao Li and Zongwan Mao Zinc-containing metalloenzymes: inhibition by metal-based anticancer agents// *Front. Chem. Sec. Inorganic Chemistry* 2020 <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00402>

59. Фейнман Р.Ф. Внизу полным-полно места: приглашение в новый мир физики. // *Российский химический журнал*, 2002, Т. XLVI, №5. С.4-6.

60. Marina A Dobrovolskaia 1 , Michael Shurin 2 , Anna A Shvedova 3 Current understanding of interactions between nanoparticles and the immune system// *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016 May 15;299:78-89. doi: 10.1016/j.taap.2015.12.022. Epub 2015 Dec 29.

61. Ankit Shah and Marina A. Dobrovolskaia Immunological Effects of Iron Oxide Nanoparticles and Iron-based Complex Drug Formulations: Therapeutic Benefits, Toxicity, Mechanistic Insights, and Translational Considerations// *Nanomedicine.* 2018 Apr; 14(3): 977–990. 10.1016/j.nano.2018.01.014 PMID: PMC5899012 NIHMSID: NIHMS939511 PMID: 29409836

62. Banu S Zolnik 1 , Africa González-Fernández, Nakissa Sadrieh, Marina A Dobrovolskaia Nanoparticles and the immune system// *Endocrinology.* 2010 .151(2):458-65. doi: 10.1210/en.2009-1082.

63. Ямсков И.А., Маргасюк Д.В., Куликова О.Г., Березин Б.Б., Битко С.А., Ямскова В.П. Растительные регуляторные белки, активные в сверхмалых дозах // *Труды VII ежегодной международной молодежной конференции ИБХФ РАН-ВУЗы «Биохимическая физика».* Москва. 12-14 ноября. 2007. С.289-293.