



## ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЦИНКА

Ю.Г.Попович

Центр матери и ребенка, г.Усть-Каменогорск, Казахстан

Цинк является широко распространенным в природе элементом, его содержание в земной коре составляет  $(1,0-2,0) \times 10^{-2}\%$  (по массе). Цинк относится к группе тяжелых металлов с плотностью более  $8\text{г/см}^3$ , кроме него к этой группе относятся свинец, медь, никель, хром. По содержанию в теле человека цинк относится к группе микроэлементов, кроме того, он является эссенциальным, т.е. жизненно необходимым элементом [1,2].

Известно более 300 цинксодержащих протеинов, большинство из которых металлоферменты, среди них необходимо отметить такие как ДНК- и РНК-полимеразы, тимидинкиназы, играющие центральную роль в метаболизме нуклеиновых кислот [4,5]. Цинк необходим для реализации активности тимидинкиназы. Его замещение при интоксикации другими металлами, например, кадмием, приводит к нарушению активности энзима, препятствует синтезу ДНК [3,6]. Атом цинка составляет важную часть металлопротеиновой молекулы и часто входит в состав ее активного центра. Цинк участвует в стабилизации структуры металлоферментов [7,8].

Кроме того, имеется значительная группа ферментов, в которых цинк образует слабо-связанные с белком металлокомплексы и проявляет катализирующее действие на следующие ферменты: аргиназу, дегидропептидазу, аминопептидазу, мейцитиназу, карнозиназу, элоназу и др. Присутствие цинка в этих ферментах позволяет предположить, что он играет значительную роль в процессе клеточного дыхания, окисления углеводов, порфириновом обмене [9]. Цинк является кофактором ферментов: лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, карбогидразы – цинкзависимого фермента эритроцитов [10]. Цинк незаменим для генной экспрессии и метаболизма нуклеиновых кислот, являясь частью генетического аппарата клетки. Участие цинка в функционировании клеточного генетического аппарата, в процессах деления и формирования клеток определяет его значимость для роста и развития организма в целом. [11].

Цинк обладает антиоксидантным эффектом, являясь кофактором в процессе стабилизации цитоплазматических мембран, поврежденных продуктами ПОЛ, а также препятствует всасыванию прооксидантных микроэлементов [12]. Антиоксидантные свойства цинка способствуют задержанию апоптоза периферических клеток. Отсутствие оксидантных свойств, в отличие от железа и меди, улучшает транспорт и метаболизм цинка в организме [13]. Выявлена положительная связь между концентрацией железа, цинка и кобальта и антиоксидантной активностью и отрицательная с интенсивностью радикалообразования [14,15].

Установлена роль цинка в энергетическом обеспечении клеток, устойчивости к стрессу [16].

Проницаемость клеточных мембран связана с

цинком т.к. он – структурный компонент биологических мембран. Цинк стабилизирует проницаемость клеточных и внутриклеточных мембран, действует как протектор в свободнорадикальных реакциях, участвует в процессах мембранного транспорта [17].

Из всех микронутриентов цинк играет наиболее важную роль в иммунных процессах. Он участвует в контроле за динамикой клеточной репопуляции и клеточных циклов в иммунной системе, влияет на развитие тимуса и дифференцировку Т-клеток в вилочковой железе, участвует в трансформации тимулина в активную форму, поддерживает активность нормальных киллеров, влияет на структуру, метаболизм, количество, функцию Т- и В-клеток и иммунорегуляторный индекс, способствует трансформации В-клеток в плазматические и синтезу специфических антител. Этот уникальный микроэлемент поддерживает необходимый синтез специфических антител классов IgG, IgA, IgM, контролирует экспрессию гена главного комплекса гистосовместимости на макрофагах, повышает активность различных молекул адгезии, тормозит высвобождение гистамина из базофилов и тучных клеток, контролирует соотношение субпопуляций Т-хелперов типа 1 и 2, а также имеет значение для синтеза главного комплекса гистосовместимости. Цинк важен для поддержания функциональной активности Т- и В-клеток, а также участвует в создании системы секреторного иммунитета, влияет на активность комплемента, нейтрофильный, макрофагальный фагоцитоз и другие факторы неспецифической защиты [17].

От обеспеченности цинком зависит становление иммунитета, состояние противоопухолевой защиты. При недостаточности цинка развивается атрофия лимфо-лимфатической системы [18], происходит снижение функции макрофагов и Т-лимфоцитов, депрессии клеточного звена иммунитета и уменьшению уровня иммуноглобулинов. Недостаток цинка способствует накоплению Т-хелперов типа 1, что способствует развитию аутоиммунной патологии. С другой стороны, при дефиците цинка может нарушаться соотношение хелперов 1-го и 2-го типа с преобладанием Th2, что предрасполагает к развитию атопии [7]. Дефицит цинка приводит к подавлению активности естественных киллеров. Предварительная инкубация естественных киллеров пожилых лиц с ионами цинка восстанавливает их активность [19]. В экспериментах показано, что цинк значительно усиливает активность естественных киллеров, особенно при низких соотношениях естественные киллеры: клетки-мишени [20]. Цинк является важнейшим кофактором тимулина, стимулирующего естественные киллеры, а также регулирует активность суперантигенов, обеспечивающих поликлинальную активацию лимфоцитов, ( $\text{Zn}^{2+}$  необходим на стадии связывания суперантигенов с молекулами



ГКГС 2 типа) [21]. Снижение активности естественных киллеров, обусловленное дефицитом цинка, обнаружено при синдроме Дауна, муковисцидозе [19]. Цинк входит в состав инсулина. У новорожденных, получающих цинк, отмечается более интенсивный рост, что, возможно, обусловлено увеличением уровня инсулиноподобного фактора [17]. Установлены специфические нарушения обмена цинка и хрома при сахарном диабете. Дефицит цинка развивается при сахарном диабете вследствие плохого всасывания в кишечнике и чрезмерной экскреции почками [22]. Цинк играет важную роль в деятельности поджелудочной железы, процессах связывания инсулина с гепатоцитами, синтезе липопротеидов. Из-за недостатка этого элемента развивается нарушение толерантности к глюкозе, склонность к инфекциям, длительное незаживление ран [11].

Экспериментально доказано участие цинка в функционировании клеток Лейдига и сперматогенезе. Достаточная обеспеченность детского организма цинком является абсолютно необходимым условием для нормального формирования и развития, роста и полового созревания мальчиков [22]. Цинк наряду с селеном и марганцем обеспечивает сохранность печеночных мембран. Содержание цинка при циррозе печени снижено, поражение печени характеризуется гиперцинтурией. Считается, что дефицит цинка служит одной из причин развития портосистемного шунтирования при циррозе печени [17].

В последние годы приводятся данные об участии цинка в процессе костеобразования. Это участие связано с тем, что цинк входит в состав костной щелочной фосфатазы, являющейся ферментом костного моделирования. Кроме того, он способствует процессам синтеза коллагена 1 типа, важнейшей структурной единицы органического матрикса кости. Надо отметить, что у более взрослых детей уровень сывороточного цинка выше, чем у сверстников. В костной ткани содержится до 20% всего цинка; при этом скорость включения цинка в костную ткань выше, чем у кальция, в костях цинк удерживается гораздо прочнее, чем в мягких тканях [16]. Участие цинка, меди, марганца, кобальта, как эссенциальных элементов в функциональной активности цитовидной железы исследовалось рядом авторов [23,24]. Выявлена достоверная обратная корреляционная связь между концентрацией цинка с Т4 ( $r = -0,59$ ), что указывает на его роль в формировании йод-дефицитных состояний в промышленных центрах. Кроме того, были выявлены закономерности выделения условно-эссенциальных и токсических элементов у детского населения, проявляющиеся в уменьшении их экскреции с возрастом. Установлено, у 20-90% детей промышленных центров Прибайкальского региона наблюдается избыток цинка, хрома, фтора и у 100% дефицит меди [25].

Выявлена положительная корреляционная связь между содержанием цинка в плаценте, массой ребенка при рождении и активностью плацентарной 7-этоксикумарин-О-диэтилазы. Цинк может действовать как положительный модулятор или даже кофермент в осуществлении жизненно важных функций плаценты у человека. Токсичный элемент

кадмий может накапливаться в плаценте в течение 1 триместра, и его содержание во многом определяется конкуренцией с цинком. Известно, что по мере развития беременности концентрация цинка в плазме крови, волосах, лейкоцитах существенно снижается, особенно в третьем триместре. Недостаточность цинка приводит к увеличению числа осложненных родов, выкидышей, снижению бактерицидности амниотической жидкости, повышает частоту врожденных уродств, нарушает рост и развитие плода [26].

Цинк является эссенциальным элементом для развития мозга. Снижение концентрации цинка в тканях мозга приводит к ослаблению стабильности мембран нейронов, нарушению структурно-функциональной активности и нейроэндокринных связей в ЦНС, снижению активности нейронов гиппокампуса, нарушению миелинизации нервных волокон [7]. Значимость цинка для становления высших психических функций обусловлена широким спектром его общебиологических свойств, присутствием в мозге связанных с цинком белков, обеспечивающих структурное и функциональное созревание мозга и цинксодержащих медиаторов, участвующих в формировании памяти. Дефицит цинка у ребенка проявляется снижением кратковременной памяти, пространственного мышления, ослаблением способности к обучению и усвоению социальных навыков. Предполагается, что наиболее выраженные последствия дефицита цинка для развития высших психических функций имеются у детей из бедных семей из-за плохого питания. На фоне дефицита цинка нарушения в когнитивной сфере у младенцев регистрируются чаще при недостаточном контакте с матерью.

Цинк оказывает влияние на состояние кожи и ее придатков. Так, на фоне недостаточного обеспечения цинком течение атопического дерматита чаще имеет тяжелое течение, сопровождающееся очагами кератоза, повреждениями ногтей волос, периорбитальным, периоральным дерматитом, анемией [16]. Недостаток цинка вызывает появление белых пятен на ногтях и их ломкость. Цинк ускоряет заживление послеоперационных ран и пролежней. Кроме того, при недостатке цинка появляются неприятные вкусовые ощущения в ротовой полости. Кроме того, цинк необходим для поддержания обоняния на нормальном уровне. Гемиралопия является признаком дефицита витамина А и недостатка цинка, который влияет на деятельность ретинолдегидрогеназы – энзима, необходимого для нормального функционирования витамина А.

Только цинк из металлов в нетоксических концентрациях оказывает прямое противовирусное действие. Цинк является ингибитором вирусной продукции и блокатором протеинового расщепления прекурсоров риновирусов, энтеровирусов и др. К действию цинка чувствительны: вирус простого герпеса, вирус энцефаломиелита, энтеровирус и др. Цинк, высвобожденный из дегранулированных мастоцитов при ОРВИ, стимулирует Т-эффекторы, ускоряет процесс лимфобластной трансформации, стимулирует высвобождение интерферона и блоки-



рует процессы полипептидного расщепления вирусов. На основании вышеизложенных данных препараты цинка были использованы для лечения ОРВИ (50мг цинка для снятия симптомов простуды). Для снятия симптомов простуды эффективно использование цинка в первые часы заболевания [11].

Кроме того, цинк участвует в защите организма от токсичных микроэлементов. Ионы цинка более активно стимулируют выработку металлотионеина по сравнению с другими металлами, например, ионами меди. Повышение в организме концентрации ионов цинка вызывает выработку дополнительного количества металлотионеина, который связывает ионы меди, кадмия, ртути, уменьшая тем самым их концентрацию в крови и токсическое действие на организм [3].

Цинк всасывается главным образом в тонкой кишке: 40-65% в двенадцатиперстной кишке, 15-21% - в тощей и подвздошной кишке. Поступив в энтероцит, цинк соединяется с металлотионеином, который по некоторым данным регулирует не только всасывание, но и выделение цинка. В кровяном русле основным лигандом цинка является альбумин, переносящий 2/3 метаболически активного микроэлемента. Небольшие количества цинка переносятся в мозг гистидином и цистидином. У новорожденных 25% цинка может находиться в печени. Установлено, что из пищи усваивается только 20-30% цинка. Фитин,

содержащийся в большом количестве в продуктах растительного происхождения, образует в присутствии кальция нерастворимый комплекс с цинком, не всасывающийся в кишечнике. Кроме того, тормозят всасывание цинка из кишечника гемицеллюлоза, хелатообразующие агенты, кальций [27].

Концентрация цинка в сыворотке крови величина постоянная, т.к. цинк плазмы находится в равновесии с содержанием цинка в эритроцитах и мягких тканях [10]. Существуют циркадные колебания концентрации цинка в сыворотке с пиками в 9 утра и в 6 вечера [28].

Содержание цинка в сыворотке крови у здоровых детей первого года мало изменяется с возрастом и составляет 6,5-7,5 мкг/мл. 85% этого количества содержится в эритроцитах [17].

При исследовании уровня микроэлементов у дошкольников было выявлено, что среднее содержание цинка в волосах детей составило 130 мкг/г (17,9 – 234,5), а свинца – 3,51мкг/г (0,22-13,4). Среднее содержание цинка у мальчиков составило 123,9 мкг/г, у девочек – 132,3мкг/г [29].

Таким образом, цинк – один из наиболее важных микроэлементов организма, являющийся неотъемлемым компонентом «очень древней и сложной физиологической системы, участвующей в регулировании жизненных функций на всех стадиях развития» [2].

#### Литература:

1. Давыдова С.Л., Тагасов В.И. Тяжелые металлы «супертоксианты» 21 века. М.: Издательство Российского университета дружбы народов, 2002; 139.
2. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А. Микроэлементозы человека. М.: Медицина, 1991;496.
3. Калетина Н., Калетин Г. Микроэлементы – биологические регуляторы. [http://www.den – za – dnem.ru](http://www.den-za-dnem.ru)
4. Harada T., Kojama I., Matsuura T. et al. Characterization of structural and catalytic differences in rat intestinal alkaline phosphatase isozymes. *FEBS Journal*, 2005; 272 (10): 2477 – 2486.
5. Story S.V., Shah C., Jenney F.E. et al. Characterization of novel zinc – containing lysine – specific aminopeptidase from the hyperthermophilic archaeon *Pyrococcus furiosus*. *Journal Bacteriology*, 2005; 187 (6): 2077 – 2083.
6. Тихонов М.Н., Цыган В.Н. Общие механизмы токсичности металлов. <http://www.proatom.ru>
7. Щеплягина Л.А. Витамины и микронутриенты для детей: аргументы и факты. <http://www.consilium – medicum.com>
8. Tietz N. *Textbook of clinical Chemistry*. W.B. Saunders Company, 1981; 965-985.
9. Коломийцева М.Г., Габович Р.Д. Микроэлементы в медицине. М.: Медицина, 1970; 375.
10. Марри Р., Греннер Д., Мейес П. и соавт. Биохимия человека. М.: Мир, 2004; т.2, 414.
11. Асадулин В. Цинк-дефицитные состояния – современные взгляды на проблему. <http://www.med – interplast.com>
12. Скальный А.В., Кудрин А.В. Радиация, микроэлементы, антиоксиданты и иммунитет. М.: Мир, 2000; 421.
13. Antonussi A., Baldassare A., Giacomo F. et al. Defection of apoptosis in peripheral blood cells of subjects affected by Down syndrome before and after zinc therapy. *Ultrastructural pathology*, 1997; 21(5): 449-452.
14. Юдина Т.В., Ракитский В.Н., Егорова М.В. и др. Микроэлементный и антиоксидантный статус человека: развитие современных методических проблем донозологической диагностики. *Микроэлементы в медицине*, 2003; 4(1): 7-11.
15. Щеплягина Л.А., Маслова О.И., Римарчук Г.В. и др. Витамины и минералы для роста и развития детей. <http://www.consilium – medicum.com>
16. Щеплягина Л.А., Легонькова Т.И., Моисеева Т.Ю. Клиническое значение дефицита цинка для здоровья детей: новые возможности лечения и профилактики. *Российский медицинский журнал*, <http://www.med – lib>.
17. Шейбак М.П., Шейбак Л.Н. Недостаточность цинка у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2000; т.45 (3):48-52.
18. Kirsten G.F., Heese V., Villers S. Serum zinc and copper levels in the 1-st year of life. *S Afr. Med. J.* 1985; 67 (11): 414-418.
19. Mocchegiani E., Muzzioli M., Santarelli L. et al. Zinc and metallothioneins on thymic and natural killer activities during liver regeneration in young and old mice. *Metal ions in Biology and Medicine*, 1998; 5: 423-428.



20. Naven X., Lavx A., Suissa A. et al. Effects of zinc and interferon – $\gamma$  on impaired natural killer cell activity in Crohns disease. Trace elements in Medicine, 1993; 10: 39-43.
21. Кудрин А.В., Скальный А.В. Микроэлементы в онкологии. Часть 2. Микроэлементы и противоопухолевый иммунитет. Обзор литературы. Микроэлементы в медицине, 2001; 2 (2): 31-39.
22. Бабенко Г.А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение. Микроэлементы в медицине, 2001; 2(1): 2-5.
23. Велданова М.В. Проблемы дефицита йода с позиции врача. Проблемы эндокринологии, 2001; 5: 10-13.
24. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Землянова М.А. Профилактика зубной эндемии на территориях с сочетанным воздействием химических факторов технологического и природного генеза. Гигиена и санитария, 2004; 1: 12-17.
25. Карчевский Л.Н., Маторова Н.И., Прусакова А.В. и др. Взаимосвязь экологических факторов и йод-дефицита у детей промышленных центров Байкальского региона. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2004; 2: 148-152.
26. Шейбак М.П. Биологическая роль и перспективы использования цинка в перинатологии. <http://www.mednovosti.ru>
27. Щеплягина Л.А. Дефицит цинка и атопический дерматит. <http://medi.ru>
28. Тиц Н.У. Клиническая оценка лабораторных тестов. М.: Медицина, 1986; 478.
29. Табаку А., Чумай А. Содержание микроэлементов в волосах дошкольников. Микроэлементы в медицине, 2001; 2(1): 58-60.

## ИММУНИТЕТ И ОПЕРАЦИОННАЯ ТРАВМА

**А.Д.Сепбаева**

Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова,  
Алматы, Казахстан

Операционная травма, боль, анестезия приводят к перестройке гемодинамики, метаболическим и иммунным нарушениям, предрасполагающим к развитию послеоперационных гнойно-септических осложнений [1, 2, 3, 4, 5]. Механизм, через который хирургический стресс индуцирует иммуносупрессивное состояние, связан с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатической нервной системы с увеличением выработки АКТГ и стероидных гормонов. Следствием данных изменений является подавление деятельности лимфоидных органов, вплоть до их инволюции. При выраженных стрессовых воздействиях концентрация кортикостероидов достигает величин, вызывающих апоптоз лимфоцитов и значительную лимфопению за счет Т и В-клеток [6,7]. Под действием хирургической травмы происходит увеличение сывороточных супрессорных факторов, что также приводит к резкому угнетению иммунной реактивности [8].

Запуск провоспалительных иммунных реакций или системной воспалительной реакции происходит опосредованно через активацию клеток врожденного иммунитета. Это сопровождается компенсаторными противоспалительными и иммуносупрессивными изменениями. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов и другие качественные и количественные перестройки в иммунной системе определяют течение послеоперационного периода, заживление послеоперационных ран и развитие септических осложнений [9]. Мощный выброс провоспалительных цитокинов в первичном очаге повреждения может привести к неадекватности системной гемодинамики и тяжелым метаболическим нарушениям. Запускаемая цитокинами воспалительная реакция

и индуцированная операцией иммуносупрессия ассоциируются с повышением частоты респираторного дистресс-синдрома взрослого типа (РДС взрослых), развитием септических осложнений [10, 11, 12, 13, 14]. Особо важное значение имеют такие цитокины, как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин- $1\beta$  (ИЛ- $1\beta$ ). Они несут основную ответственность за внепеченочную манифестацию острой фазы воспаления, которая проявляется высокой температурой и тахикардией. ИЛ-1 напрямую действует на центры гипоталамуса, контролирующие температуру тела. Продукция ФНО и ИЛ- $1\beta$ , приводит к стимуляции других цитокинов, включая ИЛ-6 [15, 16]. ИЛ-6 регулирует печеночный компонент острой фазы с выбросом белков острой фазы, в частности С-реактивного белка [17]. Уровень С-реактивного белка повышается от 4 до 12 часа после операции, с пиком концентрации от 24 до 72 часов. Повышенные концентрации С-реактивного белка регистрируются в течение 2 недель. Циркуляция других острофазовых белков, включая плазменный амилоид А, прокальцитонин, С3 компонент комплемента, гаптоглобин, также сопровождается повышением их уровня в сыворотке крови в раннем послеоперационном периоде, что свидетельствует о развитии системной воспалительной реакции [18, 19, 20]. Увеличение уровня ИЛ-6 ассоциируется с повышением уровня нейтрофильной эластазы и ее влиянием на полиморфноядерные лейкоциты, вследствие чего усиливается пролиферация клеток предшественников гранулоцитарной или макрофагальной линий [21]. В исследованиях Shenkin A. и Mokart D. повышение уровня ИЛ-6 коррелирует с длительностью оперативного вмешательства и послеоперационной ИВЛ, а также со степенью тяжести