

ДИСБАЛАНС ЦИНКА И ДРУГИХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ПРИ АЛКОГОЛИЗМЕ И АЛКОГОЛЬНОЙ ЭМБРИОФЕТОПАТИИ В РОССИИ

Алкоголизм в социальном смысле — неумеренное употребление спиртных напитков (пьянство), приводящее к нарушениям норм поведения в быту, обществе, в сфере трудовой деятельности, а в масштабах страны — к заметному ущербу для здоровья и благосостояния населения, а также экономическим потерям. Алкоголизм в медицинском смысле — болезнь, относящаяся к группе токсикоманий (пристрастие к этиловому спирту).

Хорошо известно, что во многих регионах России большое влияние на здоровье населения оказывают как природно обусловленные, так и имеющие антропогенную природу дефициты или избытки в организме химических элементов. В настоящее время установлено, что отклонения в поступлении в организм макро- и микроэлементов, нарушения их соотношения в рационе питания могут сказываться непосредственно на деятельности организма, снижать или повышать его сопротивляемость, а, следовательно, и способность к адаптации (Агаджанян Н.А., Скальный А.В., 2001: 1).

Согласно современным представлениям, участие нарушений обмена цинка, меди и лития в патогенезе алкоголизма и алкогольных эмбриофетопатий обусловлено, в основном, влиянием этих микроэлементов на активность алкогольметаболизирующих ферментов (алкогольдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы, каталазы), ферментов, участвующих в метаболизме катехоламинов и других нейромедиаторов (дофамин- β -гидроксилаза, тирозингидролаза, моноаминоксидаза, энкефалиназа, ГАМК-трансфераза и др.), а также в перекисном окислении липидов (супероксиддисмутаза, церулоплазмин, трансферрин) (Бабенко Г.А., Скальный А.В., 1986: 2; Бабенко Г.А., Скальный А.В., 2001: 3; Скальный А.В., Кампов-Полевой А.Б., Воронин А.Е., 2001: 7). Подробное описание влияния дисбаланса микроэлементов на развитие хронической алкогольной интоксикации и алкогольных эмбриофетопатий необходимо для создания целостной картины обмена микроэлементов в организме и разработки патогенетически обоснованных подходов к коррекции психических и соматических отклонений.

В организме больных алкоголизмом отчетливо выявляется дисбаланс микроэлементов в различных органах и тканях (Семенов А.С. и др., 1987: 4; Скальный А.В., 1990: 8; Скальный А.В., Скосырева А.М., 1987: 9). Первоочередность нарушения обмена Zn, Cu и Se при алкоголизме объясняют тем, что печень является основным органом метаболизма этих микроэлементов. По мнению ряда зарубежных авторов, одной из причин дисбаланса макро- и микроэлементов при алкоголизме могут быть повышенные концентрации, например, Li, Fe, Pb, As в вине, Se — в пиве, F, Ca, Cu — в большинстве алкогольных напитков (из-за их присутствия в воде, например).

При клинко-биохимическом обследовании больных хроническим алкоголизмом обнаружено снижение цинка в цельной крови (5 ± 0.1 мг/кг в норме до 2.3 ± 0.6 мг/кг при 2 стадии алкоголизма и 2.1 ± 0.3 при алкогольном делирии, $P < 0.01$) и увеличение содержания меди (1.0 ± 0.04 мг/кг в норме до 3.5 ± 1.0 мг/кг при третьей стадии заболевания, $P < 0.05$), а также повышение активности церулоплазмينا и каталазы в сыворотке крови (Скальный А.В., 1991: 5). При этом в сыворотке крови у больных алкоголизмом 2-й стадии обнаружено повышенное содержание цинка (4.67 ± 0.73 по сравнению с контролем 1.86 ± 0.19 ; $P < 0.02$), меди (0.95 ± 0.12 по сравнению с контролем 0.63 ± 0.16 ; $P < 0.05$), снижение содержания лития.

В многочисленных исследованиях зарубежных авторов показано, что пониженное содержание в сыворотке крови цинка и селена является типичным, особенно, при наличии алкогольного гепатита или цирроза (Bergheim I. et al., 2003: 11; Gueguen S. et al., 2003: 13;

Loguercio C. et al., 2001: 16; Maillot F., Farad S., Lamisse F., 2001: 18). Важно отметить, что подобные изменения в обмене микроэлементов характерны для гепатитов, циррозов и панкреатитов любой, а не только алиментарной этиологии (Loguercio C. et al., 2001: 16).

В исследовании Р. Kark Kainen с соавт (1988) было установлено, что у алкоголиков имеется выраженная отрицательная корреляционная зависимость между дозой ежедневного потребления алкоголя и концентрацией сывороточного селена ($r=-0,49$; $P<0,001$), магния ($r=0,40$; $P<0,01$) и положительная – с концентрацией меди ($r=0,50$; $P<0,001$) – антагониста цинка. В сыворотке ряда больных обнаружили очень низкий уровень цинка и повышенный – железа.

В исследованиях Dinsmore с соавт. (1985) обнаружено, что у больных алкоголизмом вне зависимости от наличия цирроза печени, повышены сывороточная медь и железо, и снижена концентрация цинка. Одновременное с приемом алкоголя назначение препарата цинка у здоровых добровольцев приводило к повышению сывороточного цинка, однако снижало его абсорбцию в желудочно-кишечном тракте (Dinsmore W.W. et al., 1985: 12).

Установлено, что у больных алкоголизмом значительная часть цинка выводится из организма с мочой. У трети из них почечный клиренс цинка значительно повышен, причем это не обязательно коррелирует с сывороточной концентрацией цинка (Schümann K., Elsenhans B., 2002: 23).

Помимо показателей содержания элементов крови, при хроническом алкоголизме и сопряженных с ним заболеваниях (хронический алкогольный гепатит и др.) наблюдается изменение содержания микроэлементов в волосах, что также может использоваться для диагностики заболеваний. Наличие хронического алкогольного гепатита сочетается со снижением содержания цинка и резко повышенным содержанием лития и меди в волосах. У больных молодого возраста (16-25 лет) наблюдается значительное снижение содержания цинка в волосах и повышенное содержание меди. В то же время, наличие в анамнезе черепно-мозговых травм не приводит к отличиям в содержании микроэлементов в волосах. Эти данные свидетельствуют о возможной связи недостаточности цинка с алкогольным поражением печени или с изначальной предрасположенностью к развитию алкоголизма. Таким образом, наличие дисбаланса микроэлементов в волосах больных алкоголизмом, с одной стороны, может служить диагностическими признаками разных стадий этого заболевания и, с другой стороны, позволяет искать пути преодоления алкогольной зависимости при помощи лекарственных препаратов (Скальный А.В., Скосырева А.М., 1987: 9).

Нарушения обмена цинка, связанные как с его недостаточным поступлением в организм, так и с нарушениями биохимических процессов, сопутствуют алкогольной интоксикации. Показано, например, что у больных хроническим алкоголизмом содержание цинка во всех структурах головного мозга снижено на 15-30% (Kasarskis E.J. et al., 1985: 14). Подобный дефицит цинка в тканях мозга приводит к сложному каскаду нарушений ферментативных и медиаторных процессов, к нарушению развития нейронов (Скальный А.В., 1990: 8). Однако в зарубежной и отечественной литературе этот аспект практически не учитывается при объяснении влияния алкоголя на нейромедиаторные и нейрорегуляторные системы.

При аутопсии ткани печени 27 больных циррозом печени алкогольной и неалкогольной (14 и 13 человек, соответственно) этиологии обнаружено повышенное содержание меди и сниженное содержание селена, тогда как только у алкоголиков было существенно снижено содержание цинка и повышено марганца и свинца (Milman N. et al., 1986: 20). Это можно рассматривать, как признак определенной специфичности дефицита цинка при алкогольном циррозе печени. Снижение содержания цинка объясняют нарушением образования его комплексов с металлотионеинами и другими транспортными белками в печени. Kiilerich S. с соавт. (1980), используя метод чрезкожной пункционной биопсии печени, показали, что содержание цинка в этом важнейшем органе при

алкоголизме значительно ниже, чем в норме и при заболеваниях печени другой этиологии. Назначение солей цинка положительно сказывалось на общем состоянии пациентов и улучшало результаты лечения (Kiilerich S. et al., 1980: 15).

Согласно нашим исследованиям (Скальный А.В., 1990: 8) наблюдалась несбалансированность рациона больных наркологического стационара по этим микроэлементам. Было отмечено содержание цинка в потребляемой ими пище в 2 раза ниже нормативов, рекомендуемых ВОЗ (7.00 ± 0.37 мг/сут по сравнению с 12.36 ± 1.37 мг/сут в контроле и 15 мг/сут по рекомендации ВОЗ), что в условиях имеющегося дефицита цинка в организме отрицательно сказывается на обеспечении потребности в этом элементе и, соответственно, эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий. В то же время содержание железа в пище повышено, при достаточном содержании меди. Абсорбция цинка у больных в начальный период пребывания в стационаре выше, а железа и меди ниже, чем в контроле, что говорит о наличии в организме дефицита цинка и избыточном накоплении меди и железа – функциональных антагонистов (цинка) во многих биохимических процессах. В Великобритании (Managi A.P., Preedy V.R., Peters T.J., 2003: 19) у 50-85% пациентов наркологических клиник выявлен алиментарный дефицит цинка.

Дефицит цинка в мозге может быть одной из причин повышенной частоты депрессий и суицидов у больных алкоголизмом. У лиц, умерших от суицида, в головном мозге снижено содержание цинка, особенно в мозжечке, в меньшей степени снижено в коре и гиппокампе. Ряд авторов описали сниженное содержание цинка в крови больных с депрессиями (Maes M. et al., 1997: 17; Narang R.L. et al., 1991: 21), при этом эффективное лечение депрессии сопровождалось нормализацией уровня цинка (Maes M. et al., 1997: 17; Schlegel-Zawadzka M., Nowak G., 200: 22).

Цинк обладает выраженной способностью образовывать комплексные соединения, что делает этот металл, с учетом его разнообразной и очень важной роли в организме, очень удобным и перспективным для создания лекарственных соединений.

Использование цинка в малых концентрациях позволяет селективно влиять на различные группы ферментов (Скальный А.В., 1991: 5). Эти данные свидетельствуют в пользу дифференцированного применения его соединений в физиологических концентрациях, которые не превышают суточного поступления цинка в организм и, таким образом, не вызываящих сопротивления функциональных барьеров и естественным путем регулирующих и стимулирующих нарушенные функции. До настоящего времени преобладала тенденция назначения с лечебной целью неорганических солей цинка, менее эффективных, чем его комплексные соединения, и в то же время более токсичных, в дозах, в 10 и более превышающих суточную потребность организма в цинке. При этом всасывание цинка повышается очень незначительно при одновременном нарушении абсорбции других нутриентов.

С одной стороны, представляет интерес получение препаратов из вытяжек природных веществ, богатых цинком, так как последний находится в них в комплексных соединениях с биологически активными веществами. С другой стороны, можно идти по пути создания новых комплексных соединений цинка, по аналогии с существующими в организме, для направленного воздействия, а также для заместительной терапии при дефиците определенных цинксодержащих комплексов. Некоторые попытки, предпринятые в данном направлении, увенчались успехом. Синтезированный по аналогии с соответствующим комплексом поджелудочной железы препарат дипиколинат цинка оказался высокоэффективным средством быстрого купирования выраженного дефицита цинка при энтеропатическом акродерматите и ряде других заболеваний. Представляют также интерес дальнейшие испытания препаратов, в которых цинк находится, подобно комплексным соединениям, в электронейтральной форме - в виде высокодисперсного порошка металлического цинка (Фаткуллина Л.Д. и др., 1984: 10), поскольку в этом

случае возникает возможность создания депо металла для пролонгированного парентерального поступления его в организм. Это особенно важно, т.к. процессы всасывания в тонком кишечнике цинка и поступления его в различные органы и системы часто нарушены под влиянием алкогольной интоксикации.

Определенное значение для снижения уровня недостаточности цинка в организме у больных алкоголизмом и их потомков имеет увеличение потребления цинка с пищевыми продуктами, богатыми этим элементом, такими как печень, мясо, орехи, грибы, томаты, бобовые, лук, гречневая крупа, чеснок, яйца (Скальный А.В., 2003: 6).

Таким образом, накопленные к настоящему времени литературные данные свидетельствуют о перспективности препаратов цинка для купирования эффектов острой и хронической алкогольной интоксикации, тератогенного действия этанола, а также, возможно, и для профилактики алкоголизма.

Литература:

- Агаджанян Н.А., Скальный А.В., 2001 - Агаджанян Н.А., Скальный А.В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. // М.: КМК, 2001, 83 с.
- Бабенко Г.А., Скальный А.В., 1986 - Бабенко Г.А., Скальный А.В. Влияние хронической алкогольной интоксикации на обмен цинка у матери и потомства.// Акушерство и гинекология. - 1986. - №3. - С. 50-52.
- Бабенко Г.А., Скальный А.В., 2001 - Бабенко Г.А., Скальный А.В. Спонтанная и индуцированная хемилюминесценция сыворотки крови при хроническом алкоголизме. // Микроэлементы в медицине. - 2001. - Т.2, - В.2. - С. 46-47.
- Семенов А.С. и др., 1987 - Семенов А.С., Серганова Т.И., Скальный А.В., Эйдельман Т.Н. О влиянии алкоголизма родителей на развитие потомства. // Педиатрия. - 1987. - № 4. - С.49-53.
- Скальный А.В., 1991 - Скальный А.В. Дисбаланс цинка при алкоголизме и пути его коррекции. // Микроэлементы в СССР. - 1991. Вып. 32 – С.82-89.
- Скальный А.В., 2003 - Скальный А.В. Цинк и здоровье человека (книга для современных думающих врачей и любознательных пациентов). – Оренбург: РИК ГОУ ОГУ, 2003. – 80 с.
- Скальный А.В., Кампов-Полевой А.Б., Воронин А.Е., 2001 - Скальный А.В., Кампов-Полевой А.Б., Воронин А.Е. Влияние цинка на активность этанолаксилирующих ферментов потомков алкоголизированных крыс. // Микроэлементы в медицине. - 2001. - Т.2, - В.2 - С. 21-23.
- Скальный А.В., 1990 - Скальный А.В. Исследование влияния хронической алкогольной интоксикации на обмен цинка, меди и лития в организме // Дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1990. - 137 с.
- Скальный А.В., Скосырева А.М., 1987 - Скальный А.В., Скосырева А.М. Дефицит цинка у матери, плода и потомства при злоупотреблении алкоголем // Акуш. и гинекол.- 1987. - № 4. - С. 51-56.
- Фаткуллина Л.Д. и др., 1984 - Фаткуллина Л.Д., Глущенко Н.Н., Коссова Г.В. и др. Стимуляция синтеза ДНК и белка высокодисперсным порошком цинка. // Изв. АН СССР. Сер. Биол. 1984. №1 стр. 130 – 133.
- Bergheim I. et al., 2003 - Bergheim I., Parlesak A., Dierks C., Bode J.C., Bode C. Nutritional deficiencies in German middle-class male alcohol consumers: relation to dietary intake and severity of liver disease. // Eur J Clin Nutr. - 2003 Mar; - 57(3) – P. 431-8.
- Dinsmore W.W. et al., 1985 - Dinsmore W.W., McMaster D., Callender M.E. et al. Trace elements and alcohol // Sci. Total Environment. – 1985. – Vol.42. – No.4. – P.109-119.
- Gueguen S. et al., 2003 - Gueguen S., Pirollet P., Leroy P. et al. Changes in serum retinol, alpha-tocopherol, vitamin C, carotenoids, zinc and selenium after micronutrient supplementation during alcohol rehabilitation. / Journal of the American College of Nutrition. - 2003 Aug; - 22(4). - P. 303-10.

- Kasarskis E.J. et al., 1985 - Kasarskis E.J., Mantou W.L., Devenport J. B et al. // Effect of alcohol ingestion on Zinc content of human and rat central nervous system. // Exp. Neurol. - 1985. - Vol. 90. - P. 81-95.
- Kiilerich S. et al., 1980 - Kiilerich S., Dietrichson O., Loud F. B. et al. Zinc depletion in alcoholic liver diseases. // Scand. J. Gastroenterol. - 1980. - Vol. 15. - P. 363-367.
- Loguercio C. et al., 2001 - Loguercio C., De Girolamo V., Federico A. et al. Relationship of blood trace elements to liver damage, nutritional status, and oxidative stress in chronic nonalcoholic liver disease. // Biol Trace Elem Res. - 2001 Sep; - 81(3) - P. 245-54.
- Maes M. et al., 1997 - Maes M., Vandoolaeghe E., Neels H. et al. Lower serum zinc in major depression is a sensitive marker of treatment resistance and of the immune/inflammatory response in that illness. // Biol Psychiatry. - 1997 Sep 1; - 42(5) – P. 349-58.
- Maillot F., Farad S., Lamisse F., 2001 - Maillot F., Farad S., Lamisse F. Alcohol and nutrition.// Pathol Biol (Paris). - 2001 Nov; - 49(9) – P. 683-8.
- Manari A.P., Preedy V.R., Peters T.J., 2003 - Manari A.P., Preedy V.R., Peters T.J. Nutritional intake of hazardous drinkers and dependent alcoholics in the UK. / Addiction biology. - 2003 Jun; - 8(2). - P. 201-10.
- Milman N. et al., 1986 - Milman N., Laursen J., Pødenphant J., Asnaes S. Trace elements in normal and cirrhotic human liver tissue. I. Iron, copper, zinc, selenium, manganese, titanium and lead measured by X-ray fluorescence spectrometry. / Liver. - 1986 Apr; - 6(2). – P. 111-7.
- Narang R.L. et al., 1991 - Narang R.L., Gupta K.R., Narang A.P., Singh R. Levels of copper and zinc in depression. // Indian J Physiol Pharmacol. - 1991 Oct; - 35(4) – P. 272-4.
- Schlegel-Zawadzka M., Nowak G., 2000 - Schlegel-Zawadzka M., Nowak G. Alterations in serum and brain trace element levels after antidepressant treatment. Part II. Copper. // Biol Trace Elem Res. - 2000 Jan; - 73(1) – P.37-45.
- Schümann K., Elsenhans B., 2002- Schümann K., Elsenhans B. The impact of food contaminants on the bioavailability of trace metals. // J Trace Elem Med Biol. – 2002. - 16(3) – P.139-44.

ZN AND OTHER TRACE ELEMENT IMBALANCES IN ALCOHOLISM AND FETAL ALCOHOL SYNDROME IN RUSSIA.

Alcoholism is a dangerous social phenomenon in Russia. Alcoholism causes serious metabolic alterations which consequently lead to macro- and trace element imbalance. The article reviews the influence of alcoholism on metabolism of trace elements such as Zn, Cu, Li etc. and other clinical and laboratory parameters (activities of ceruloplasmin, alcohol dehydrogenase etc.). The specific features of trace element metabolism in offsprings in both clinic and experiment are highlighted. The possibility of application of zinc medication for alcoholism treatment and correction of metabolic disorders in children born by parents with chronic alcoholic intoxication is estimated based on literature analysis and experimental data.