

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

РОЛЬ ЦИНКА В ПАТОГЕНЕЗЕ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

THE ROLE OF ZINC IN PATHOGENESIS OF SYSTEMIC SCLERODERMA

А.И. Мазепа¹, И.В. Мазепа², М.А. Мазепа¹
A.I. Mazepa¹, I.V. Mazepa², M.A. Mazepa¹

¹Ивано-Франковская государственная медицинская академия, ул. Галицкая, 2, г. Ивано-Франковск, 76000 Украина.

²Карпатский НИИ проблем защиты генофонда населения, ул. Мельничука, 8, г. Ивано-Франковск, 76000 Украина.

¹Ivano-Frankivsk state medical academy, Halitska str.2, Ivano-Frankivsk, 76000 Ukraine.

²The Carpathian Research Institute of the population genofund protection, Melnichuka str.8, Ivano-Frankivsk, 76000 Ukraine.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цинк, системная склеродермия, ревматология, клиника.

KEY-WORDS: zinc, systemic sclerosis, rheumatology, clinics.

РЕЗЮМЕ: Целью работы было изучить концентрацию цинка в сыворотке больных системной склеродермией и её динамику в крови и моче под влиянием лечения пеницилламином, унитиолом и преднизолоном. Концентрацию цинка в сыворотке крови и моче определяли методом эмиссионного спектрального анализа с индуктивно связанной плазмой. Исследования проведены у 116 больных системной склеродермией. Установлено, что концентрация цинка в сыворотке крови этих больных была сниженной по сравнению с донорами в три раза ($5,03 \pm 1,49$ мкмоль/л против $15,03 \pm 6,30$ мкмоль/л). Особенно существенное снижение концентрации цинка в сыворотке крови больных системной склеродермией отмечено при подостром варианте течения болезни (до $2,51 \pm 0,96$ мкмоль/л). Лечение больных системной склеродермией пеницилламином и унитиолом усугубляло дефицит сывороточного цинка за счёт его усиленной экскреции с мочой, преднизолон временно повышал уровень сывороточного цинка, не приводя к нормализации.

ABSTRACT: The aim of the work was to study the zinc contents in blood of patients with systemic sclerosis and its dynamic in blood and urine under the effect of penicillamine, unithiol and prednisolone treatment. The content of zinc in blood serum and urine was assessed by means of emission spectrum analysis with inductive related plasma. 116 patients having systemic sclerosis underwent the examination. It was stated that the zinc level in serum of these patients was 3 times lower as compared to that in donors. The zinc level in serum was essentially lower in patients with systemic sclerosis in sub acute form. The treatment of these patients with penicillamine and unithiol deepens the deficiency of serum zinc due to its intensive excretion

with urine; prednisolone temporarily raises the level of serum zinc though below the normal value.

Введение

Системная склеродермия (ССД) относится к аутоиммунным заболеваниям, в развитии которых доказана важная роль факторов окружающей среды (Гусева, 2001). Ксенобиотики, в том числе тяжелые металлы, могут индуцировать аутоиммунные реакции, однако механизмы инициации этих реакций окончательно не выяснены. Предполагают возможность прямого связывания ионов некоторых металлов с молекулами главного комплекса гистосовместимости и дальнейшего Т-клеточного распознавания комплекса металл-пептид как “чужого”. Обсуждается также другой механизм иницирования металлами аутоиммунных реакций — химическая модификация металлами клеточных белков и изменение их переработки антигенпредставляющими клетками приводит к презентации криптопептидов и Т-клеточным распознаванием их как “чужого”. Такой механизм описан для презентации криптопептидов белка фибрларина и нуклеолярного белка после обработки ртутью, золотом, серебром и это может иметь отношение к развитию системного склероза (Griem, Gleichmann, 1998).

За последние 15 лет в литературе появились сообщения о нарушенном обмене отдельных микроэлементов при ССД из нескольких научных центров (Rober et al., 1981; Svenson et al., 1985; McClains, 1992; Black, 1993; Мазепа и др., 2001). Так, K.L. Svenson и соавт. (1985) изучали концентрацию цинка в плазме больных ССД, а также отдельно в эритроцитах и гранулоцитах. Авторы установили, что содержание цинка как в плазме, так и в клетках крови

было сниженным. При этом не установлена зависимость от продолжительности болезни, зато отмечается отрицательная корреляция с активностью воспалительного процесса. Терапия глюкокортикостероидами способствовала повышению содержания цинка в клетках, однако по содержанию цинка в плазме нормализации не было достигнуто.

L. Knudsen, K. Weismann (1978) и L. V. Jepsen, J. Eggert (1984) сообщили, что лечение ССД D-пеницилламином способствовало цинковому истощению на клеточном уровне, а Н. Ноуер и соавт. (1982) доказали это путем определения поглощения ^{65}Zn у крыс и людей: у нелеченных D-пеницилламином больных ССД поглощение ^{65}Zn составило в среднем 35%, а у больных, леченных D-пеницилламином — 55%.

Работы последних лет (Casciola-Rosen et al., 1997) свидетельствуют об интересе к этому феномену, в особенности после открытия иммунокриптных эпитопов в антигене, которые могут индуцировать аутоиммунную реакцию, и факторов, которые оказывают содействие измельчению аутоантигена как потенциального “исполнителя” аутоиммунитета. В частности, при ССД таким фактором выступают активные разновидности кислородной молекулы, возникающие в условиях феномена реперфузии и при синдроме Рейно, который предшествует клиническим проявлениям ССД. Аутоантигены (например, топоизомераза 1) имеют металлсвязывающие участки, которые фокусируют окислительные реакции, катализируемые металлами, и в результате наступает измельчение аутоантигена. Эти работы привлекли внимание исследователей к изучению микроэлементного гомеостаза, в первую очередь к эссенциальным микроэлементам.

A. Douvas и соавт. (1991) также указывали на дефицит цинка как причину, которая способна индуцировать аутоиммунитет при ССД. Они сообщили, что физиологическая концентрация цинка (≥ 80 мкмоль/л) сильно инактивирует человеческую и крысиную топоизомеразу 1 в присутствия MgCl_2 . Они также описали высококислотную молекулу, которая конкурентно инактивирует топоизомеразу 1. Авторы утверждают, что ингибирование фермента цинком является неконкурентным, независимым от эндогенных ингибиторов, и в норме большая часть топоизомеразы 1 хранится в неактивном состоянии под влиянием физиологических ингибиторов, потеря этой отрицательной регуляции может иметь патогенетическое значение, в частности оказывать содействие индукции аутоиммунитета к топоизомеразе 1.

Проблема поступления цинка в организм человека приобрела особую актуальность в связи с признанием каталитической, структурной и регуляторной его функции в организме (Prasad et al., 1979, 1984; Riordan, Richards, 1980; Авцын, 1990). Доказано участие цинка в работе более 100 ферментных систем, которые обеспечивают деятельность центральной нервной системы и формирование процесса познания, детерминацию развития иммунной системы,

роль цинка в контроле за транскрипцией генов, построением белков, связанных с клеточной дифференциацией и пролиферацией, в поддержании внутриклеточных сигналов (Dardenne, 1985; Cunningham-Rundles, 1990; Sanstead, 1991; Bencko, Wagner, 1995).

Материал и методы

В работе обследовано 116 больных ССД и 26 доноров. Диагноз ССД верифицировали согласно диагностическим критериям НИИ ревматологии РАМН (1997). Диагноз ССД считался достоверным при наличии любых трех основных признаков в сочетании с тремя дополнительными. Среди больных ССД было 114 женщин и 2 мужчин, возраст больных — от 21 до 61 года, наибольшее количество больных приходилось на возраст между 31 и 50 лет. Распределение больных на группы было следующим: 1-я группа (27 чел.) — подострый вариант течения; 2-я группа (89 чел.) — хронический вариант течения; 2А группа (26 чел.) — хронический вариант течения с частыми обострениями и активностью воспалительного процесса II степени; 2Б группа (63 чел.) — хронический вариант течения с минимальной степенью активности; 3-я группа (10 чел.) — получали в качестве базисной терапии D-пеницилламин; 4-я группа (10 чел.) — получали в качестве базисной терапии противовоспалительные стероидные препараты в комбинации с инфузионной терапией; 5-я группа (10 чел.) — получали унитиол.

Концентрацию цинка в сыворотке крови определяли методом эмиссионного спектрального анализа с индуктивной связанной плазмой на прецизионной системе “PLASMAQUANT-110” производства фирмы Zeiss (Германия).

Результаты и их обсуждение

Концентрация цинка в сыворотке крови доноров по результатам наших исследований составила в среднем $15,03 \pm 6,30$ мкмоль/л ($\text{min} = 4,30$; $\text{max} = 38,87$). При сравнении полученных данных с данными литературы видно, что концентрация Zn в сыворотке крови здоровых людей, по данным различных исследователей, колеблется от 8,0 мкмоль/л до 80 мкмоль/л. Полученные нами данные относительно концентраций цинка в сыворотке крови доноров близки к данным, которые получали исследователи методами атомной адсорбции и полярографии. Дефицитом цинка в дальнейшем будут считаться величины ниже 15 мкмоль/л.

Концентрация цинка в сыворотке крови больных ССД была сниженной во всех группах, и это снижение было статистически достоверным. Так, в общей группе больных ССД средний показатель концентрации цинка составлял $5,03 \pm 1,49$ мкмоль/л против $15,03 \pm 6,30$ мкмоль/л у доноров, при этом индивидуальные колебания были небольшими (минимальное значение концентрации цинка 1,07 мкмоль/л, максимальное 8,28 мкмоль/л). Особенно существенным было снижение концентрации цинка в сыворотке крови больных ССД с подострым вариантом течения — до $2,51 \pm 0,96$ мкмоль/л ($P < 0,05$). В то же время при статистически достоверном снижении concentra-

ции цинка в группе больных хроническим вариантом течения ССД мы не установили существенной разницы в концентрациях этого микроэлемента в сыворотке крови больных со средней и минимальной степенью активности воспалительного процесса.

Пеницилламин в комплексном лечении применяли у 10 больных ССД с подострым вариантом течения заболевания. В клинической картине наблюдались выраженные индуративные изменения со стороны кожи и проявления повышенного фиброобразования во внутренних органах, в частности пневмофиброз базальных сегментов обоих легких, крупноочаговый диффузный кардиосклероз. Пеницилламин назначали по схеме, начиная с дозы 250 мг в сутки с постепенным повышением до 750 мг в сутки и последующим снижением. Определение концентрации цинка проводили перед началом лечения (6 больных с впервые установленным диагнозом ССД, которым пеницилламин был назначен впервые, и 4 больных с продолжительностью данного заболевания в течение нескольких лет, которые до этого не получали пеницилламин), через 4 и 6 недель после начала лечения; 10 больных получали унитиол в виде внутримышечных инъекций 5% раствора по 5 мл на протяжении 10 дней подряд; определение концентрации цинка проводилось до начала лечения и на следующий день после его окончания; 10 больных ССД получали преднизолон по схеме, начиная с первой суточной дозы 20 или 30 мг в зависимости от активности воспалительного процесса; определение концентрации цинка проводили до начала лечения и через месяц после начала лечения.

Через 4 недели после начала лечения пеницилламином концентрация цинка в сыворотке крови, которая была сниженной уже к началу лечения, снизилась до $1,74 \pm 0,40$ мкмоль/л, а через 6 недель дефицит цинка еще больше усилился — до $1,06 \pm 0,23$ мкмоль/л. Экскреция цинка с мочой к началу лечения пеницилламином была $711,09 \pm 101,86$ мкг в сутки, через 4 недели от начала лечения — $1405,71 \pm 220,19$ мкг в сутки, а через 6 недель — 1359 ± 211 мкг в сутки.

Средняя величина содержания цинка в сыворотке больных к началу лечения унитиолом составляла $6,13 \pm 0,63$ мкмоль/л, через 10 дней после начала лечения она снизилась в два раза — до $3,53 \pm 0,95$ мкмоль/л. К началу лечения унитиолом в суточной моче больных ССД содержание цинка составляло $649,86 \pm 31,16$ мкг. 10-дневной курс лечения привел к повышению экскреции цинка с мочой более чем в два раза — $1520,47 \pm 24,13$ мкг/сутки.

Относительно динамики концентрации цинка в сыворотке крови больных ССД под влиянием лечения преднизолоном нужно отметить, что это единственный препарат в лечении ССД, который повышал концентрацию сывороточного цинка до $7,49 \pm 0,67$ мкмоль/л против $5,93 \pm 0,65$ мкмоль/л к началу лечения, хотя это повышение было статистически недостоверным и концентрация цинка в сыворотке крови не нормализовалась.

Выводы

1. Проведенные исследования концентрации цинка в сыворотке крови больных системной склеродермией методом эмиссионного спектрального анализа показали снижение концентрации сывороточного цинка в 3 раза по сравнению со здоровыми донорами.

2. Концентрация цинка в сыворотке крови зависела от варианта течения системной склеродермии — самые низкие его концентрации установлены у больных с подострым вариантом течения.

3. Лечение больных системной склеродермией пеницилламином и унитиолом углубляло дефицит сывороточного цинка за счет его усиленной экскреции с мочой, преднизолон временно повышал концентрацию сывороточного цинка не приводя к ее нормализации.

Литература

- Авцын А.П. 1990. Недостаточность эссенциальных микроэлементов и ее проявления в патологии // Тер. арх. № 1. С.3–8.
- Гусева Н.Г. 2001. Склеродермия — модель локального и генерализованного фиброза // Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В.А.Насоновой, Н.В.Бунчука. М.: Медицина. 271 с.
- Мазепа М.А., Мазепа А.И. 2001. Патогенетическое значение дисбаланса микроэлементов при системной склеродермии — от гипотез к фактам // Тезисы VII Международного конгресса “Allergy, Immunology and Global Network: Insight into the New Millenium”. Нью-Йорк. С.159.
- Bencko V., Wagner V. 1995. Metals, metabolism and immunity. Methodical approaches and group diagnostics // *Cen. Eur. J. Occup. Envir. Med.* Vol.1. No.4. P.327–337.
- Black C.M. 1993. The aetiopathogenesis of systemic sclerosis // *J. Int. Med.* Vol.234. No.1. P.3–8.
- Casciola-Rosen L, Wigley F, Rosen A., 1997. Scleroderma autoantigens are uniquely fragmented by metal-catalyzed // *J.Exp.Med.* Vol.185. No.1. P.71–79.
- Cunningham-Rundles S. 1990. Physiological and Pharmacological effects of zinc on immune response // *Ann. NY Acad. Sci.* Vol.587. P.113–122.
- Dardenne M. 1985. A zinc dependent epitope of the molecule of the thymulin, a thymic hormone // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol.82. P.70–74.
- Douvas A., Lambie P.B., Turman M.A., Nitahara K.S., Hammond L. 1991. Negative regulation of Scl-70/topoisomerase I by zinc and endogenous macromolecule // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* Vol.178. P.414–421.
- Griem P., Wulferink M., Sachs B. 1998. Allergic and autoimmune reactions to xenobiotics: how do they arise? // *Immunol. Today.* Vol.19. No.3. P.133–141.
- Hoyer H., Hvid-Jacobsen K., Weismann K. 1982. ⁶⁵Zinc absorption in untreated and D-penicillamine-treated patients with generalized scleroderma: determination by whole-body counting technique // *Acta Derm. Venereol.* Vol.62. No.5. P.438–440.

-
- Jepsen L.V., Eggert J. 1984. Zinc and zinc-dependent enzymes in penicillamine-treated with generalized scleroderma // *Acta Derm. Venereol.* Vol.64. No.5. P.424–427.
- Knudsen L., Weismann K. 1978. Taste dysfunction and changes in zinc and copper metabolism during penicillamine therapy for generalized scleroderma // *Acta Med. Scand.* Vol.204. P.75–79.
- McClains C.J.A. 1992. Zinc status before and after zinc supplementation of eating disorder patients // *Ann. Rheum. Dis.* Vol.11. P.694–700.
- Riordan J.R., Richards V. 1980. Human fetal liver contains both zinc- and copper-rich forms of metallothionein // *J Biol. Chem.* Vol.255. P.5380–5383.
- Rober J.L., Robert C., Merlen J.F. 1981. Zinc and vascular disorders. // *J. Mal. Vasc.* Vol.6. №3. P.211–213.
- Prasad A.S. 1979. Clinical, biochemical and pharmacological role of zinc // *Ann. Rev. Pharm. Toxicol.* Vol.19. P.241–269.
- Prasad A.S., Zafrallah T., Cossach N. 1984. Zinc supplementation and growth in sickle cell disease // *Ann. Int. Med.* Vol.100. P.367–371.
- Sanstead H.H. 1991. Zinc deficiency: A public health problem // *Amer. J. Dis. Child.* Vol.145. P.835–859.
- Svenson K.L., Hallgren R., Johansson E., Lindh U. 1985. Reduced zinc in peripheral blood cells from patients with inflammatory connective tissue disease // *Inflammation.* Vol.9. No.2. P.189–199.
-