

УДК 612.015

©Коллектив авторов

## СОДЕРЖАНИЕ ИОНОВ ЦИНКА И МЕДИ В ПЛАЗМЕ КРОВИ И ЭРИТРОЦИТАХ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ПАТОЛОГИИ

*Е.М. Васильева\**, *М.И. Баканов*, *Т.В. Спичак*, *О.И. Симонова*, *С.И. Полякова*,  
*А.А. Сурганова*, *О.О. Курпьянова*, *Ж.Ю. Горелова*, *А.Н. Плац-Колдобенко*,  
*Ю.В. Барановская*, *Ю.В. Горинова*

ГУ Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва,  
Ломоносовский пр. д. 2/62; тел.: (499)134-03-41;  
эл. почта: elena-vasilieva44@yandex.ru

Проведен сравнительный анализ уровня катионов меди и цинка в плазме крови и в эритроцитах при различных заболеваниях у детей и подростков. Обследованы больные с бронхолёгочной патологией, диффузными заболеваниями печени, малыми аномалиями сердечно-сосудистой системы, задержкой роста. Выявленное повышение уровня внутриклеточных меди и цинка при определённых формах бронхолёгочной патологии, снижение уровня внутриклеточной меди при бронхолёгочной патологии, осложнённой эмфиземой лёгких, а также при синдроме Картагенера. Отмечено снижение содержания меди в плазме крови и накопление этого иона в эритроцитах у больных с диффузными заболеваниями печени по сравнению со здоровыми детьми. Установлено повышение содержания меди в эритроцитах детей с малыми аномалиями сердечно-сосудистой системы. У детей с задержкой роста установлено заметное снижение количества свободных ионов меди и цинка в эритроцитах и меди в плазме, что, возможно, объясняет отставание детей в физическом развитии.

**Ключевые слова:** цинк, медь, эритроциты, патология.

**ВВЕДЕНИЕ.** Важность таких двухвалентных катионов, как цинк и медь в организме ребёнка не вызывают сомнения. Как известно, цинк обладает антиокислительным эффектом, являясь кофактором в процессе стабилизации цитоплазматических мембран, повреждаемых продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ), и, кроме того, он препятствует всасыванию прооксидантных микроэлементов. Цинк транспортируется, главным образом, альбумином и макроглобулинами, а также в небольшом количестве в комплексе с гистидином и цистеином [1, 2]. Наибольшее содержание цинка обнаружено в эритроцитах, печени, мозге, коже с её производными, простате, сперме. Цинк является компонентом активных центров факторов транскрипции РНК-полимераз, карбоангидразы, алкогольдегидрогеназы, цитозольной формы супероксиддисмутазы (СОД) и многих других. Цинк играет роль липотропного фактора для печени, участвуя вместе с витамином В<sub>6</sub> в реакциях образования ненасыщенных жирных кислот, синтезируемых в организме. Снижению содержания цинка (гипоцинкемии) способствуют энтериты. Потери цинка из эритроцитов отмечена при повышенном гемолизе. Гипоцинкемия проявляется задержкой физического развития, низкорослостью, половым инфантилизмом, бесплодием, отмечена у больных с иммунодефицитом. У цинк-дефицитных крыс было выявлено значительное снижение активности Са, Mg-АТФазы эритроцитов по сравнению с контрольной группой, что вызывалось, как полагают, дефектом метаболизма кальмодулина [3].

---

\* - адресат для переписки

Воздействие неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов различной природы может нарушать равновесие между содержанием цинка и меди, что, в конечном счёте, способствует развитию окислительного стресса. Увеличение содержания меди в 1,6-1,8 раза коррелирует с усилением радикалообразования [4]. В сыворотке медь связывается с альбумином, переносится в печень и там связывается со своим специфическим переносчиком церулоплазмином, который обладает ферроксидазной активностью. Кроме того, медь содержится в цитозольной форме СОД - фермента-прерывателя цепных свободнорадикальных процессов. При дефектах продукции церулоплазмينا в сыворотке отмечается гипокупремия, иногда, несмотря на наличие избытка меди в тканях, которое характерно для болезни Вильсона-Коновалова и болезни Менкеса [5]. Устойчивость эритроцитов к гемолизу обусловлена связью церулоплазмينا со специфическим рецепторным белком на мембране эритроцита. При гипертиреозе содержание меди в крови повышается. Боль, стресс, инфекция увеличивают содержание меди и церулоплазмينا в крови, действуя отчасти через нейрогуморальную систему.

При недостатке меди наблюдаются поражения ЦНС, нарушается формирование сердечно-сосудистой системы, скелета, коллагена, эластина. В этих условиях повышается ломкость костей, возможны парезы, а также отмечается раннее старение митохондрий, повышение проницаемости мембран, снижение способности связывать адениновые нуклеотиды. Все это приводит к нарушению транспорта АТФ через внутренние мембраны, увеличению объема митохондрий, снижению образования фосфатидных кислот, вызванному, в свою очередь, дефицитом АТФ [2].

Медь играет важную роль в метаболизме скелета, где она выполняет ключевую каталитическую функцию как кофактор для лизилоксидазы. Существуют доказательства роли дефицита меди в развитии остеопороза, выявлена положительная корреляция между концентрацией сывороточной меди и минеральной костной плотностью (BMD) [6].

В доступной литературе практически отсутствуют данные о содержании меди и цинка в эритроцитах. В этой связи нами был проведен сравнительный анализ изменения содержания катионов меди и цинка в плазме крови и уровня этих ионов в эритроцитах при различных заболеваниях у детей и подростков.

**МЕТОДИКА.** Обследовались дети, находившиеся на лечении в отделениях ГУ НЦЗД РАМН: врождённых и наследственных болезней органов дыхания (группа 1), гастроэнтерологии с группой гепатологии (группа 2), наблюдавшиеся амбулаторно у кардиолога (группа 3) и дети с задержкой роста, проходившие курс реабилитационной терапии в центре образования №1998 "Лукоморье" (группа 4).

Среди детей с бронхолёгочной патологией (БП) были больные с муковисцидозом, врождёнными пороками развития бронхов и легких (ВПРБ и Л), хронической пневмонией, рецидивирующим бронхитом (всего 211 человек в возрасте от 4 до 17 лет). Во 2 группу вошли дети с диффузными заболеваниями печени: больные с хроническими гепатитами В и С, аутоиммунным гепатитом, с болезнью Вильсона-Коновалова, гликогеновой болезнью, циррозом печени (всего 55 больных в возрасте от 5 до 16 лет). 3 группа включала 24 ребёнка в возрасте от 6 до 16 лет, которые наблюдались по поводу малых аномалий сердечно-сосудистой системы, сопровождающихся распространённой дисплазией соединительной ткани, в том числе пролапсом митрального клапана с регургитацией и без таковой, а также с экстра- и парасистолией. 4 группу составили 16 детей с задержкой роста.

Нормальные значения уровней меди и цинка в плазме/сыворотке крови (по Н. Тицу "Энциклопедия лабораторных клинических тестов") для детей составляют 12,6-29,8 мкмоль/л и 10,7-18,4 мкмоль/л, соответственно, по данным метода атомно-абсорбционной спектрофотометрии. В нашем исследовании использовался стандартный колориметрический метод, доступный всем лабораториям клинической биохимии. Кровь забирали в пробирки с литиевым гепарином, плазму отделяли центрифугированием 15 мин при 1200 г, осадок

эритроцитов трижды промывали охлаждённым физиологическим раствором. После промывки 0,5 мл перемешанного осадка эритроцитов лизировали в 2 мл деионизированной воды, хранили до определения при  $-18^{\circ}\text{C}$ . После размораживания лизата гемоглобин и белки удаляли 50% ТХУ, добавляя её до конечной концентрации 5%, образец центрифугировали 30 минут при 9000 г. В супернатанте исследовали уровень свободных (не связанных с белками) меди и цинка. Содержание цинка и меди в плазме и эритроцитах определяли на спектрофотометре DU-530 фирмы "Beckman Coulter" (США) с помощью стандартных наборов реактивов фирмы "Sentinel" (Италия), исключающих возможную интерференцию между этими ионами. По нашим данным контрольные значения содержания меди и цинка у условно здоровых детей и подростков 6–18 лет составляют  $12,2 \pm 0,4$  и  $22,0 \pm 0,17$  мкмоль/л, соответственно. Статистическую обработку данных проводили с использованием персонального компьютера, по программе Statistica. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Коэффициент корреляции определяли по Пирсону.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** В плазме и эритроцитах обследованных детей выявлены достоверные различия в содержании катионов цинка и меди. В таблице представлены данные, полученные как в целом по группе, так и при конкретной нозологической форме (наиболее репрезентативные). Самое низкое содержание меди в плазме выявлено у больных с диффузным поражением печени (2 группа) ( $p_{2,5} < 0,01$ ), что может быть обусловлено как нарушением процессов всасывания у этих больных, так и с тем, что в группу входили дети с болезнью Вильсона-Коновалова, связанную с нарушением гомеостаза меди. Снижение уровня этого элемента, но в меньшей степени было у детей с аутоиммунным гепатитом. Низкое содержание меди также отмечено у подростков с задержкой роста, что совпадает с данными литературы [6].

Таблица. Содержание ионов цинка и меди (мкмоль/л) в плазме и эритроцитах (мкмоль/ $10^{12}$  эритроцитов) в целом по группам и при конкретной нозологической форме.

Группа обследованных (в том числе: основной диагноз)	n	Плазма крови		Эритроциты	
		цинк	медь	цинк	медь
<b>1</b> Бронхолегочная патология (БЛ)	218	$19,9 \pm 0,38$ $p_{1,2} < 0,01$	$13,36 \pm 0,64$ $p_{1,2} < 0,001$	$27,7 \pm 0,97$ $p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,4} < 0,001$	$5,05 \pm 0,23$ $p_{1,4} < 0,01$
в том числе:					
Врожденный порок развития бронхов и лёгких (ВПРБ и Л)	92	$19,8 \pm 0,5$	$14,0 \pm 0,97$	$29,6 \pm 1,6$	$4,46 \pm 0,31$
Муковисцидоз	64	$29,5 \pm 0,28$	$11,9 \pm 0,49$	$24,9 \pm 0,67$	$5,83 \pm 0,42$
БЛ с иммунодефицитом	28	$19,8 \pm 0,98$	$13,8 \pm 1,32$	$26,2 \pm 1,46$	$5,37 \pm 0,4$
Хронические пневмонии, бронхит	19	$19,0 \pm 1,02$	$12,8 \pm 0,92$	$25,3 \pm 1,77$	$5,06 \pm 0,78$
БЛ, осложнённая зафиксацией лёгких	10	$20,9 \pm 0,49$	$11,3 \pm 0,95$	$23,9 \pm 1,12$	$3,52 \pm 0,19$
ВПРБ, синдром Карлнера	12	$21,3 \pm 0,58$	$13,2 \pm 1,7$	$30,0 \pm 3,74$	$3,82 \pm 0,35$
<b>2</b> Диффузные заболевания печени	55	$21,9 \pm 0,66$ $p_{2,3} < 0,05$	$9,16 \pm 0,6$ $p_{2,3} < 0,001$	$23,2 \pm 1,2$	$4,45 \pm 0,37$ $p_{2,4} < 0,01$ $p_{2,5} < 0,05$
в том числе:					
Хронический гепатит В и С	13	$21,3 \pm 0,54$	$11,0 \pm 0,94$	$24,9 \pm 1,28$	$4,39 \pm 0,38$
Болезнь Вильсона-Коновалова	16	$23,3 \pm 0,64$	$6,67 \pm 0,98$	$25,2 \pm 2,11$	$4,98 \pm 0,73$
Аутоиммунный гепатит	7	$23,0 \pm 1,75$	$9,21 \pm 2,0$	$17,9 \pm 2,29$	$3,77 \pm 0,65$
<b>3</b> Малые anomalies сердечно- сосудистой системы	24	$19,4 \pm 0,64$ $p_{3,4} < 0,01$	$15,9 \pm 1,33$ $p_{3,4} < 0,01$	$25,5 \pm 1,78$ $p_{3,4} < 0,001$	$5,1 \pm 0,72$ $p_{3,5} < 0,05$
<b>4</b> Задержка роста	16	$23,5 \pm 0,88$ $p_{1,4} < 0,01$	$10,9 \pm 0,74$ $p_{1,4} < 0,05$	$17,7 \pm 1,15$ $p_{2,4} < 0,01$	$3,02 \pm 0,25$ $p_{3,4} < 0,05$
<b>5</b> Контрольная группа	50	$22,04 \pm 0,17$	$12,16 \pm 0,4$	$21,2 \pm 1,29$	$3,34 \pm 0,18$

Примечание:  $p_{1,2} <$ ,  $p_{2,3} <$  и так далее, обозначают достоверность различий между указанными группами.

## ИОНЫ Zn И Cu В КРОВИ ПРИ ПАТОЛОГИИ

Наибольшее содержание цинка в плазме отмечено у детей 4 группы. В 1-й и 3-ей группах количество цинка в плазме крови было ниже, чем в контроле ( $p_{1,5} < 0,001$   $p_{3,5} < 0,05$ ). Исключение составили больные с муковисцидозом, у которых содержание цинка в плазме крови было самым высоким. Необходимо отметить, что большинство из этих детей относились к 3-25 перцентилям по росту, значительно отставая от сверстников. У больных с хроническими пневмонией или бронхитом отмечено снижение цинка в плазме ( $p=0,05$ ). Существуют данные о том, что у больных детей (7-16 лет) в остром периоде пневмонии отмечалось снижение содержания цинка по сравнению с контролем [5]. Назначение сульфата цинка таким больным, дополнительно к общепринятой терапии, приводило к более быстрому купированию воспалительного процесса в лёгких [7], что совпадает с нашими данными о достоверном снижении содержания цинка в плазме больных 1 группы, правда в эту группу входили больные с хронической бронхолёгочной патологией.

Нами не выявлено снижения уровня цинка в плазме крови при хроническом гепатите В и/или С, в отличие от взрослых больных [8]. Повышенное содержание цинка у детей 4 группы можно объяснить тем, что они находились в учреждении санаторного типа, с усиленным питанием и дополнительным назначением витаминов и биоэлементов.

Содержание свободных ионов меди в эритроцитах было пропорционально таковому в плазме, но в 2,5-3 раза ниже. Исключение составила группа с болезнью Вильсона-Коновалова, связанной с избыточным накоплением меди в клетках. Содержание меди в эритроцитах у них было сопоставимо с таковым в плазме крови. Значительно ниже было содержание этого иона у больных аутоиммунным гепатитом. Содержание свободной меди в клетках крови у больных с муковисцидозом было выше, чем у больных с болезнью Вильсона-Коновалова, но при этом уровень меди в плазме крови детей с муковисцидозом был в 2 раза выше, чем в эритроцитах. Это может быть связано с тем, что больные с муковисцидозом имели смешанную форму заболевания, при которой лёгочное поражение сочеталось с диффузным поражением печени, поджелудочной железы, сердца.

Содержание свободной меди в эритроцитах у больных детей было выше, чем в контроле. Исключение составили подростки с задержкой роста, что согласуется с данными о роли меди в наращивании костной массы [6]. Наиболее низкие уровни свободной меди в эритроцитах были выявлены при бронхолёгочной патологии (БП), осложнённой эмфиземой лёгких и при синдроме Картагнера ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  соответственно, по сравнению с общей группой БП).

Отмечено заметное увеличение количества цинка в эритроцитах в целом у больных с БП ( $p_{1,5} < 0,01$ ), что может быть связано как с хронизацией процесса и определённой адаптацией больного к условиям патологического процесса, так и с активацией антиокислительных ферментов, нуждающихся в ионах цинка. Известно, что многие хронические бронхолёгочные заболевания связаны с активацией металлопротеиназ, которая осуществляется, с участием ионов цинка. Уровень цинка в эритроцитах при синдроме Картагнера был выше, чем при другой БП, что, возможно, свидетельствует о декомпенсированном нарушении связывания данного иона. По данным литературы среди детей с бронхолёгочной патологией существуют больные, сенсibilизированные к цинку [9].

Данные об уровне цинка у детей с задержкой роста противоречивы. Есть мнение, что цинк не являлся причиной задержки роста [10]. Этот вывод сделан на основании исследований, показавших, что 12-недельный курс терапии цинком (2 мг/кг/день) детей в возрасте от 3 до 9 месяцев с неорганическими нарушениями роста приводил к повышению содержания инсулин-подобного фактора роста по сравнению с плацебо ( $p=0,05$ ), но разницы в антропометрических показателях не наблюдалось. Однако, у детей с задержкой роста нами выявлено более низкое содержание меди и цинка ( $p_{4,5} < 0,05$ ) в эритроцитах. Возможно, это связано с нарушением усвояемости данных микроэлементов у этих детей, в том числе генетически детерминированной.

Наибольшее содержание меди в плазме крови, превышающее таковое контрольной группы, было отмечено у подростков 3-й группы ( $p_{3,5} < 0,05$ ). Возможно, это связано с назначением данным детям препаратов поливитаминов и минералов. Показано, что в популяции европейцев диетическое потребление меди снижено до 1,0-2,26 мг для мужчин и 0,9-1,79 мг - для женщин. Полагают, что более 30% жителей северной Америки и Европы потребляют меди менее 1 мг в день [11]. При исследовании влияния дополнительного приёма меди в виде  $\text{CuSO}_4$  в дозе 3 и 6 мг в день в течение 4-х недель у здоровых молодых женщин 21-28 лет выявлено заметное увеличение уровня меди в плазме после приёма препарата, разница между дозами не была достоверной. Одновременно отмечено повышение активности СОД в эритроцитах, более выраженное при дозе 3 мг. Авторы считают, что снижение сывороточной меди почти всегда свидетельствует об истощении её запасов в организме. Увеличение меди в плазме обследованных после курса 3 мг/день, а главное – повышение активности СОД, по их мнению, свидетельствует о скрытом дефиците меди у совершенно здоровых молодых женщин [6]. Возможно, это справедливо и для российских детей, поскольку даже в группе контроля содержание меди находится на нижней границе общепринятых норм.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ.** Таким образом, нами установлено, что у детей и подростков, имеющих разные по тяжести формы патологии, происходит изменение уровня меди в плазме крови и эритроцитах.

Выявленное повышение уровня внутриклеточных меди и цинка при определённых формах бронхолёгочной патологии, по всей вероятности, отражает как активацию систем антиоксидантной защиты, так и деструктивных металлопротеиназ. Снижение уровня внутриклеточной меди при бронхолёгочной патологии, осложнённой эмфиземой лёгких, и при синдроме Картагенера, безусловно, свидетельствует о срыве компенсаторных реакций и нуждается в дополнительном изучении для выяснения необходимости включения соединений меди и, возможно, цинка в курс терапии этих больных.

У больных с диффузными заболеваниями печени отмечено снижение содержания меди в плазме и повышение – в эритроцитах.

У подростков с малыми аномалиями сердечно-сосудистой системы также отмечено повышение содержания меди в эритроцитах, причина этого не ясна и требует дополнительного изучения.

У подростков с задержкой роста выявлено снижение количества свободных меди и цинка в эритроцитах и меди в плазме крови. Для коррекции указанных нарушений им необходимо ввести в рацион повышенное количество продуктов, содержащих медь (огурцы, орехи – фундук и грецкие, какао, сыр, плоды шиповника, зелень, бобовые, крыжовник, пищевые злаки, гречневая крупа) и цинк (мясо, рыба, субпродукты, яйца). Возможно, целесообразно дополнительное назначение дефицитных микроэлементов.

Поскольку даже в группе контроля содержание меди находится на нижней границе общепринятых норм [6], можно говорить об определённом дефиците меди у российских детей, что нуждается в дальнейшем изучении данной проблемы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. (2006) Биомедицинская химия **52**(3), 229-238.
2. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Рим М.А., Строчкова Л.С. (1991) Микроэлементозы человека, Медицина, М.
3. Schmidmayer S., Roth H.-P., Kirchgessner M. (2000) Trace Elem. Electrol., **17**(1), 30-35.
4. Ракитский В.Н., Юдина Т.В. (2005) Вестник РАМН, № 3, 33-36.
5. Закирова А.М., Сулейманова З.Я., Петрова Г.К., Ибрагимова Ж.Р. (2007) в кн. Актуальные проблемы педиатрии, М, с. 241.

## ИОНЫ Zn И Cu В КРОВИ ПРИ ПАТОЛОГИИ

6. *Cashman K.D., Baker A., Ginty F., Flynn A., Strain J.J., Bonham M.P., O'Connor J.M., Bügel S., Sandström B.* (2001) *Eur. J. Clin. Nut.*, **55**, 525-531.
7. *Gutiérrez J.M., Rucavado A.* (2000) *Biochimie*, **82**, 841-850.
8. *Лазарев А.И., Зюбан Д.И., Шевелев А.С., Демиденко Н.П., Новикова В.А., Провоторов В.Я., Новиков Д.А., Козинец Г.И.* (2007) *Клин. лаб. диагностика*, № 2, 45-47.
9. *Евсеева Г.П., Козлов В.К., Морозова Н.В., Козлов М.В.* (2006) XVI национальный конгресс по болезням органов дыхания, СПб, с.69.
10. *Hershkovitz E., Pritzman L., Segev Y., Levy J., Phillip M.* (2000) *Horm. Res.*, **52**(4), 200-204.
11. *Van Dokkum W.* (1995) *Nutr. Res. Rev.*, **8**, 271-302.

Поступила: 15. 05. 2008.

### ZINC AND COPPER BLOOD PLASMA AND ERYTHROCYTE VALUE IN ADOLESCENT WITH THE DIFFERENT TYPES OF PATHOLOGY

*E.M. Vasilieva, M.I. Bakanov, T.V. Spitchac, O.I. Simonova, S.I. Polyakova, A.A. Surganova, O.O. Kuprijanova, J.Y. Gorelova, A.N. Plats-Koldobenko, J.V. Baranovskaya, J.V. Gorinova*

SI Scientific Center of Children Health RAMN 2/62, Lomonosovsky prospect, Moscow, 119991 Russia; tel.: +7 4951340341; e-mail: elena-vasilieva44@yandex.ru

Comparative analysis the value of the cation of zinc and copper in the blood plasma and erythrocytes were performed in the different diseases in children and adolescent. The patients with bronchopulmonary diseases, liver diseases, low cardiovascular malformation and growth inhibition were examined. Increase the value of the intracellular zinc and copper was detected in patients with the definite bronchopulmonary diseases, which can on the one hand, reflected the activation of the antioxidant protection system and by another hand, reflected destructive metalloproteinase. Decrease the value of the intracellular copper in bronchopulmonary patients with the lung emphysema and Kartagnera syndrome indicate about the failure of the compensatory reactions and needs the additional investigation. It was detected that copper content in the blood plasma and the copper accumulation in erythrocyte were decrease in patients with liver diseases in comparison with the health children. The increase of copper value in erythrocyte in children with low cardiovascular malformation was detected and need the additional investigation. In children with the growth inhibition was detected appreciable decrease the value of the free zinc and copper ions in erythrocytes and copper in the blood plasma, which can explained the physical developmental lagging.

**Key words:** zinc, copper, erythrocyte, pathology.