

16. Кочишвили, Х. А. Закономерности формирования рельефа слизистой и дифференцировки эпителия стенки двенадцатиперстной кишки в эмбриогенезе / Х. А. Кочишвили, И. Л. Глущенко, Н. О. Караулова // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной и клинической медицины. — Тюмень, 2002. — С. 102–104.
17. Тавер, Р. А. Некоторые особенности гистотопографического строения двенадцатиперстной кишки у плодов человека / Р. А. Тавер // Научн. тр. Самарк. мед ин-та. — 1962. — Т. 20. — С. 113–120.
18. Глущенко, И. Л. Закономерности формирования рельефа слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в эмбриогенезе / И. Л. Глущенко, Х. А. Кочишвили // Актуальные проблемы эволюционной и популяционной физиологии человека (материалы I Всероссийской конференции). — Тюмень, 2001. — С. 89–91.
19. Слободян, О. М. Физиологічна атрезія в ембріогенезі дванадцятипалої кишки / О. М. Слободян, О. П. Антонюк, В. В. Ольшевський // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2009. — Т. 8, № 4. — С. 34–37.
20. Embryogenesis of pancreaticobiliary maljunction inferred from development of duodenal atresia / A. Hisami [et al.] // J. Hepato - Biliary - Pancreatic Surgery. — 1999. — Vol. 6, № 1. — P. 50–54.
21. Масевичус, И. Ю. Развитие ворсинок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на ранних эмбриональных стадиях развития человека / И. Ю. Масевичус // Труды Каунасского государственного медицинского института: сб. науч. работ. — Каунас, 1957. — Т. 7. — С. 127–138.
22. Лобко, П. И. Эмбриональная окклюзия и врожденные пороки / П. И. Лобко // Морфология. — 2002. — Т. 121, № 2–3. — С. 93.
23. Cheng, W. Murine duodenum does not go through a «solid core» stage in its embryological development / W. Cheng, P.K.H. Tam // Eur. J. Pediat. Surg. — 1998. — Vol. 8, № 4. — P. 212–215.
24. Гладкий, А. П. Развитие мышечной ткани стенки тонкой кишки человека / А. П. Гладкий // Архив АГЭ. — 1950. — Т. 33, № 4. — С. 51–60.
25. Добрынина, И. В. Развитие соединительной ткани стенки тонкой кишки у плодов / И. В. Добрынина // Российские морфологические ведомости. — 1999. — № 1–2. — С. 60–61.
26. Yasugi, S. Role of epithelial-mesenchymal interactions in differentiation of epithelium of vertebrate digestive organs / S. Yasugi // Dev. Growth and Differ. — 1993. — Vol. 35, № 1. — P. 1–5.
27. Scharfmann, R. Control of early development of the pancreas in rodents and humans: implications of signals from the mesenchyme / R. Scharfmann // J. Diabetologia. — 2000. — Vol. 43, № 9. — P. 1083–1092.
28. Развитие сосудов во внутренних органах эмбриона человека / В. А. Киясова [и др.] // Морфологические ведомости (приложение). — 2004. — № 1–2. — С. 49.
29. Dekaney, C. M. Mucosal morphogenesis and cytodifferentiation in fetal porcine small intestine / C. M. Dekaney, F. W. Bazez, L. A. Jaeger // Anat. Rec. — 1997. — Vol. 249, № 4. — P. 517–523.
30. Рябий, С. І. Морфогенез кровеносного русла великого сосочка дванадцятипалої кишки у раньому періоді онтогенезу людини / С. І. Рябий, Л. І. Гайдич // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 13–15.
31. Слободян, О. М. Анатомічні особливості дванадцятипалої кишки в перинатальному періоді онтогенезу / О. М. Слободян // Буковин. мед. вісник. — 2008. — Т. 12, № 4. — С. 111–115.

Поступила 01.02.2013

УДК 615.356:546.47]:616.36

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЦИНКА ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ И ВИРУСНОМ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ (обзор литературы)

В. М. Шейбак, М. В. Горецкая, А. Ю. Павлюковец

Гродненский государственный медицинский университет

Цинк — необходимый микроэлемент для нормального роста клеток, их развития и дифференциации, является компонентом каталитического центра более чем 300 ферментов, определяет структуру факторов транскрипции, участвуя, таким образом, в синтезе ДНК, РНК, делении клеток. Основным органом, участвующим в метаболизме цинка в организме, является печень. Эндогенная недостаточность цинка развивается при хронических заболеваниях печени: алкогольном стеатогепатите и хроническом вирусном гепатите В или С, особенно в случае развития цирроза печени. Многочисленными исследованиями показана целесообразность включения препаратов цинка в стандартные протоколы лечения гепатита. Назначение цинка в комбинации с пегилированными интерферонами более эффективно при хроническом вирусном гепатите С, чем лечение одним интерфероном.

Ключевые слова: цинк, печень, алкогольный стеатогепатит, хронический гепатит С и В.

BIOLOGICAL ROLE OF ZINC IN ALCOHOLIC AND VIRAL LIVER LESION (literature review)

V. M. Sheibak, M. V. Goretskaya, A. Yu. Pavliukovets

Grodno State Medical University

Zinc being a microelement necessary for normal cell growth, its development and differentiation is a component of the catalytic site of more than 300 enzymes and determines the structure of transcription factors, thereby participating in the synthesis of DNA, RNA, and cell division. Liver is the main organ involved in the metabolism of zinc. The endogenous zinc deficiency develops in chronic liver diseases such as alcoholic steatohepatitis, chronic viral hepatitis B or C and, especially in liver cirrhosis. Numerous studies have shown the advisability of including zinc supplements to standard hepatitis treatment protocols. Zinc combined with pegylated interferon and prescribed to patients with chronic viral hepatitis C is more effective, than interferon by itself.

Key words: zinc, liver, alcoholic steatohepatitis, chronic hepatitis C and B.

Цинк — необходимый микроэлемент для нормального роста клеток, их развития и дифференциации. Он участвует в синтезе ДНК, транскрипции РНК, делении клеток и их активации. Цинк важный структурный компонент многих белков/ферментов, включая транскрипционные факторы. Рекомендуемое потребление цинка составляет 8 мг/день для женщин и 11 мг/день для мужчин старше 19 лет. Всасывание цинка зависит от его концентрации в тонком кишечнике, главным образом, в тощей кишке. При циррозе печени всасывание нарушено и одновременно повышена экскреция цинка [1]. Из общего пула цинка в организме приблизительно 10 % метаболически активно. Печень является основным органом, участвующим в метаболизме цинка. Среди основных гормонов, регулирующих обмен цинка — инсулин, глюкагон и глюкокортикоиды. В зависимости от особенностей физиологической ситуации гормоны осуществляют регуляцию метаболизма цинка в клетках печени, в ряде случаев приводящую к развитию последующей его недостаточности в плазме крови.

Внутриклеточный уровень цинка относится к одной из гомеостатических констант организма и поддерживается в относительно узких пределах. Физиологически значимые изменения пулов свободного цинка Zn^{2+} или модуляция количества цинка, связанного со специфическими лигандами, могут происходить без существенного колебания его клеточной концентрации. Катионы цинка являются гидрофильными и не могут пересекать мембрану путем пассивной диффузии. Кинетика их транспорта имеет насыщаемую и ненасыщаемую компоненту в зависимости от концентрации Zn^{2+} . В изолированных гепатоцитах полный оборот цинка происходит в течение 30 ч. Образцы печени человека содержат в среднем 2,36 мкг/мг N цинка в норме и 1,27 мкг/мг N при циррозе [2].

Абсорбция цинка, транспорт и экскреция осуществляются двумя большими классами транспортеров, которые оказывают противоположное действие (ZnT и Zip соответственно) [3, 4]. Семейство Zip транспортеров переносит цинк из внеклеточного пространства в цитоплазму клетки. Так, $Zip4$ играет важную роль в интестинальной абсорбции цинка, и отсутствие этого транспортера вызывает энтеропатический акродерматит. В физиологических условиях развитию недостаточности цинка, включая повышенную абсорбцию и сниженную экскрецию путем изменения количества и активности транспортеров цинка, препятствует множество механизмов [5]. Гормоны воспаления/стресса могут снижать уровень цинка в сыворотке с внутренним (межорганным) перераспределением цинка. Подобные стресс-

реакции часто сопровождаются гипоальбуминемией. Альбумин является основным цинк-связывающим белком, но концентрация цинка в сыворотке может снижаться при воспалении даже при отсутствии гипоальбуминемии [6]. Это происходит, в частности, из-за изменения активности и количества транспортеров цинка, особенно индукции синтеза $Zip14$ и печеночного металлотионеина [7]. Металлотионеин является металл-связывающим белком, который помимо транспорта цинка, является антиоксидантом и модулятором абсорбции цинка [8]. Показана тесная взаимосвязь между обеспеченностью цинком и секрецией ИЛ-6. Цинк влияет на синтез белков острой фазы в печени, глюконеогенез, образование радикалов кислорода, оксида азота. Кроме того, он регулирует активность транспортера цинка $Zip14$ в печени, внося вклад в развитие гипоцинкемии в процессе реакции острой фазы.

Обусловленные недостаточностью цинка в организме изменения метаболизма, наблюдаются при многих типах поражения печени, включая алкогольную болезнь печени и вирусное поражение печени. Среди причин развития недостаточности цинка — снижение его потребления с пищей, повышенное выведение с мочой, активация некоторых транспортеров цинка, индукция синтеза в печени металлотионеина. Недостаточность цинка может проявляться при заболеваниях печени поражениями кожи, нарушениями заживления ран и скорости регенерации печени, изменением психического статуса или нарушениями иммунитета [9].

Особой выраженности нарушения гомеостаза цинка достигают при циррозе печени. Цирроз печени — это изменения в паренхиме печени, характеризующиеся двумя основными признаками: некрозом и регенерацией. Первоначальной причиной поражения является потеря гепатоцитов вследствие апоптоза и некроза. Иммунная система может способствовать гибели гепатоцитов путем индукции апоптотических механизмов или непосредственно осуществляя разрушение клеток печени [10]. При регенерации гепатоцитов внеклеточный матрикс подвергается ремоделированию вследствие продолжающегося действия воспалительных факторов, что приводит к ненормальному отложению коллагена, к фиброзу паренхимы и нарушениям строения долек печени [11].

Гепатоциты находятся в не-пролиферирующем состоянии, но они приобретают высокую способность к регенерации в течение нескольких часов после повреждения. В свою очередь регенерирующие клетки печени в течение короткого периода времени требуют большого количества цинка. Эта потребность реализуется в самой начальной стадии регене-

рации путем индукции белка, связывающего цинк и медь, металлотионеина. Этот белок переносит цинк к различным металлоферментам и факторам транскрипции. У металлотионеинокаутных мышей нарушена регенерация печени [12, 13]. Хотя металлотионеин считается цитоплазматическим белком, он может локализоваться и в ядрах гепатоцитов. Высокие уровни металлотионеина в ядрах клеток могут отражать повышенную потребность в цинке для металлоферментов, транскрипционных факторов во время быстрого роста клеток. Функцией ядерных металлотионеинов может быть защита клетки от повреждения ДНК и апоптоза, а также регуляция экспрессии генов во время соответствующих стадий клеточного цикла [14].

Все типы клеток, присутствующие в печени, вероятно, принимают активное участие в воспалительном процессе и, следовательно, в прогрессировании фиброза [15, 16]. Печеночный фиброз является динамическим процессом, где фазы прогресса и регресса могут существовать одновременно и на разных стадиях [17]. Результатом этого является процесс тканевого ремоделирования, который в конечном итоге приводит к появлению коллагена различных типов и необратимым изменениям в печеночной паренхиме. В течение этого процесса образуется новый матрикс, который может одновременно и утилизироваться. Этот баланс регулируют протеазы, ингибиторы и ростовые факторы. Основную роль в формировании и деградации матрикса играют металлопротеазы — класс цинк- и кальций-зависимых ферментов [18].

Матриксные металлопротеиназы — это большое семейство кальций-зависимых, цинк-содержащих эндопептидаз, которые осуществляют деградацию белков внеклеточного матрикса. Как и многие другие протеазы, они синтезируются в неактивной форме в виде зимогенов, и их активация осуществляется после высвобождения из клетки [19]. Основной структурной единицей металлопротеиназ является цинк-содержащий каталитический домен. В зимогенных формах каталитический сайт, содержащийся в этом домене, нечувствителен к субстрату. При активации фермента про-пептид отщепляется и каталитический центр становится активным. Помимо этого большинство металлопротеиназ обладает различными аллостерическими доменами, расположенными рядом с каталитическим центром. Это позволяет металлопротеиназам специфическим образом взаимодействовать с их ингибиторами (TIMPs, тканевые ингибиторы металлопротеиназ). TIMPs связываются с металлопротеиназами по двум различным сайтам, один сайт локализован на эмопексин-подобных доменах, другой непосредственно является каталитическим центром. Отдельную группу пред-

ставляют мембраносвязанные металлопротеиназы (MT-MMPs). Представители этой подгруппы обладают дополнительной трансмембранной последовательностью и интрацитоплазматическим С-терминальным концом. Достаточная обеспеченность организма цинком, позволяет эффективно осуществлять синтез ферментов, участвующих в регенерации печени и в ремоделировании ее структуры [15].

Алкогольное поражение печени является результатом комплексного взаимодействия возникающей дисфункции кишечника, иммунной системы и печени. В частности, хроническое потребление алкоголя приводит к повышению проницаемости интестинального барьера кишечника. Потребление алкоголя приводит к снижению концентрации цинка в тощей кишке, что ассоциируется с накоплением свободных радикалов. Даже небольшой дефицит цинка усиливает разрушающий эффект этанола на эпителиальный барьер [20]. Недостаточность цинка неоднократно показана у пациентов с алкогольным циррозом и при экспериментальной хронической алкогольной интоксикации животных. Так, уровень цинка в сыворотке крови у пациентов с хроническим алкоголизмом составлял 7,52 мкмоль/л, что было значительно ниже, чем в контрольной группе — 12,69 мкмоль/л [21]. Более того, снижение уровня цинка в крови коррелировало с прогрессированием поражения печени. Пациенты с алкогольным циррозом имели более низкий уровень цинка в сыворотке (80 мкг%), чем пациенты без цирроза (97 мкг%), то есть снижаясь на -37 и -24 % соответственно по сравнению со здоровыми лицами (127 мкг%). Добавки цинка уменьшают вызываемое алкоголем поражение печени [2, 22]. Цинк препятствует разрушению интестинального барьера, предупреждая эндотоксемию, уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов и окислительный стресс [23, 24].

Добавки цинка:

— могут снижать окислительный стресс, индуцируя синтез металлотионеина, а также посредством других механизмов, таких как ингибирование ФНО- α и модуляция активности множества ферментов;

— в моделях алкогольного поражения печени снижают степень ультраструктурных и гистопатологических изменений, уменьшают подъем активности аминотрансфераз в сыворотке крови и уровень в печени ФНО- α ;

— препятствуют накоплению активных форм кислорода и последующему повреждению печени;

— предупреждают вызываемое этанолом снижение концентрации восстановленного глутатиона и активность глутатионперокси-

дазы и повышают активность глутатионредуктазы в печени [26].

Назначение препаратов цинка тормозит стимуляцию алкоголем активности цитохрома P450 2E1, но одновременно повышают активность алкогольдегидрогеназы в печени [25].

Апоптоз является основным механизмом гибели гепатоцитов при алкогольном поражении печени. Дополнительное введение цинка уменьшает интенсивность развития алкогольного гепатита и тормозит повышение активности каспаз [27]. Уровни мРНК ФНО- α , ФНО-R1, FasL, Fas, FAF-1 и каспазы-3 в печени под действием алкоголя повышаются, чему препятствует назначение цинка. Таким образом, добавки цинка препятствуют повышению факторов, инициирующих развитие апоптоза [27]. В одном из исследований пациенты с хроническим алкоголизмом, не имеющие цирроза (1 группа) или имеющие цирроз печени (2 группа), получали цинка сульфат в дозе 600 мг/день в течение 10 (1 группа) или 30 и 60 дней (2 группа) (102). Концентрация цинка в сыворотке увеличивалась во всех группах. Повышалось содержание цинка и в биоптатах печени пациентов с циррозом. За этот короткий период назначения цинка не было отмечено побочных реакций [28]. Длительный прием цинка (200 мг в день на протяжении 2–3 мес.) пациентами с циррозом, включая алкогольный цирроз, оказывал благоприятное действие как на метаболическую функцию печени, так и другие параметры гомеостаза. В частности, после назначения цинка в сыворотке крови на 30 % повышался уровень инсулиноподобного ростового фактора-1 [29].

Одним из основных патогенетических механизмов в развитии дисфункции печени является связь гомеостаза цинка с функционированием иммунной системы. Низкие концентрации цинка оказывают стимулирующее действие на различные параметры иммунных клеток *in vitro*, тогда как более высокие концентрации — цитотоксическое действие на эти популяции клеток. Цинк влияет на Т- и В-лимфоциты, а также на NK клетки и моноциты [30, 31]. Он выполняет специфические функции в антиген-зависимом иммунном ответе (Т-лимфоцит-зависимый клеточный иммунитет и синтез антител антиген-стимулированными В-лимфоцитами), а также принимает участие в неспецифических иммунных механизмах (фагоцитоз, активация комплемента) [32], на что не способны какие-либо другие микроэлементы. Цинк влияет на связывание сигнального белка p56lck с CD4+ или CD8+ и, следовательно, незаменим для активации Т-лимфоцитов [18]. Связываясь с рецептором на NK клетке, «киллер-ингибирующий D-рецептор (KIR2D)», цинк регулирует активность NK клеток. Недоста-

точность цинка снижает число Т-лимфоцитов и нарушает их функцию, сдвигает Th клеточный ответ в сторону доминирования Th2 [31, 33].

Уровень цинка часто снижен у пациентов с вирусным гепатитом С, что коррелирует с негативным прогнозом течения заболевания [34]. Нарушенный противовирусный иммунный ответ приводит к постоянной активации секреции провоспалительных цитокинов и пролонгации действия неспецифических эффекторных механизмов. Это приводит к повреждению гепатоцитов, фиброгенезу и злокачественной трансформации [35]. Дисбаланс между клеточным и гуморальным иммунитетом при вирусном гепатите С является следствием дисбаланса между цитокинами, секретируемыми Th1 и Th2 лимфоцитами. Jarousse et al. [16] показал, что соли цинка в кератиноцитах ингибируют экспрессию толл-рецепторов. Стимуляция толл-рецепторов агонистами ЛПС ограничивает экспрессию транспортеров цинка в дендритных клетках, приводя таким образом к уменьшению свободного внутриклеточного цинка.

Имеются важные предпосылки для назначения препаратов цинка при вирусном гепатите С: 1) антиоксидантная функция, 2) регуляция дисбаланса в секреции цитокинов Th1 и Th2 клетками, 3) повышение противовирусного эффекта интерферона, 4) ингибирующее действие на репликацию вируса гепатита С, 5) гепатопротекторное действие цинк-содержащего белка металлотioneина. Цинк улучшает эффект стандартной противовирусной терапии. Он способствует торможению развития фиброза. При назначении поляпрецинка (N-(3-аминопропионил)-L-гистидинатоцинк) пациентам с вирусным гепатитом С в течение 3 лет в дозе 150 мг в день быстрее нормализовались биохимические показатели в крови, снижался риск развития гепатокарциномы [36].

Добавки цинка пациентам с хроническим гепатитом С снижают частоту осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, препятствуют снижению массы тела, потере волос и восстанавливают общий статус. Назначение цинка в комбинации с интерфероном более эффективно при хроническом вирусном гепатите С, чем лечение одним интерфероном.

Исследования Murakami et al. [37] показали, что назначение препаратов цинка пациентам с хроническим вирусным гепатитом С приводит к улучшению метаболической функции печени, что способствует снижению ее повреждения при лечении пегилированным интерфероном и рибаверином. Nimoto [36] также рекомендовал назначение цинка пациентам с хроническим гепатитом С, поскольку цинк снижает активность воспалительного процесса, уменьшая концентрацию железа. Возможно,

восполнение запасов цинка в организме ведет к уменьшению секреции провоспалительных цитокинов вследствие ингибирования активности ядерного фактора, который является важным элементом инициации окислительного стресса при острых воспалительных процессах, особенно в печени [38]. Помимо этого, цинк тормозит репликацию вируса гепатита С [39].

Снижение концентрации цинка в сыворотке крови часто наблюдается и при вирусном гепатите В, что ускоряет развитие цирроза. Важно отметить, что наличие исходной недостаточности цинка в организме снижает эффективность вакцинации против гепатита В [40].

У пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой снижен уровень цинка в сыворотке крови. Одновременно у пациентов с циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой более низкий уровень металлотионеина, чем у пациентов с хроническим гепатитом или у здоровых людей [24]. В опухолевой ткани уровень цинка и металлотионеина значительно ниже, чем в окружающих опухоль здоровых тканях [41]. Причем в этих ситуациях определяется в основном только Cu-металлотионеин, а не Zn-металлотионеин, как это имеет место в здоровых тканях.

Franklin et al. [42] показал торможение экспрессии гена Zip14 и практически полное отсутствие транспортного белка в клетках гепатомы, что позволяет объяснить снижение внутриклеточной концентрации цинка в опухолевых клетках. Zip14 локализован на клеточной мембране нормальных гепатоцитов и обеспечивает поступление цинка в клетку. Поскольку цинк обладает противоопухолевыми свойствами, его недостаточность снижает эффективность противоопухолевого лечения [43].

Нарушения функции печени негативно влияют на гомеостаз цинка и способствуют возникновению его дефицита в организме. Это в свою очередь способствует развитию поражения других органов и систем организма. Недостаточность цинка особенно часто проявляется поражениями кожи. Энтеропатический акродерматит — одно из основных проявлений тяжелого дефицита цинка возникает в результате мутации гена SLC39A4 на плече хромосомы 8q24.3, кодирующей транспортер цинка у человека (Zip4) [44]. Пациенты с алкогольным гепатитом и другими формами поражения печени предрасположены к кожным проявлениям цинковой недостаточности. Акродерматит наблюдается иногда и у больных алкоголизмом без поражения печени, поскольку они получают неадекватное питание [45]. Кожные проявления недостаточности цинка при поражениях печени различной этиологии, в том числе при вирусном гепатите С хорошо поддаются терапии препаратами цинка [36].

Показано, что недостаточность цинка у человека сопровождается апатией или раздражительностью, которые снимаются назначением препаратов цинка. Печеночная энцефалопатия характеризуется нарушением функции мозга. Образующиеся в кишечнике токсины, такие как аммиак, меркаптаны, короткоцепочечные жирные кислоты, ложные нейротрансмитеры, метаболиты триптофана и другие соединения играют этиологическую роль в нарушении психического статуса [46]. Пациенты с циррозом имеют, как правило, низкий уровень цинка в плазме крови, особенно при наличии печеночной энцефалопатии. Цинк, вероятно, участвует в метаболизме аммиака, поскольку его недостаточность заметно снижает активность фермента цикла мочевины, орнитин-транскарбамилазы, а добавки цинка восстанавливают активность фермента. Подобным образом недостаточность цинка нарушает активность мышечной глутаминсинтетазы, что способствует развитию гипераммониемии [47]. Активность глутаминсинтетазы снижается у пациентов с печеночной энцефалопатией. В клинических рандомизированных исследованиях показано, что добавки поляпрецинка в дополнение к стандартной терапии в течение 6 мес. (по сравнению со стандартной терапией, ограничением белка в рационе, назначением аминокислот с разветвленной углеродной цепью, лактулозы) достоверно улучшают клинику энцефалопатии, снижают уровень аммиака в крови, повышают уровень альбумина в сыворотке и оптимизируют различные психофизиологические тесты [46].

У пациентов с хроническими заболеваниями печени и у лиц, злоупотребляющих алкоголем, может иметь место гипогонадизм. Эффект недостаточности цинка проявляется на уровне семенников [48]. У цинкдефицитных животных снижен базальный уровень тестостерона, масса семенников и других андроген-чувствительных органов по сравнению с контрольными животными. У добровольцев, получавших цинкдефицитный рацион, снижается либидо, понижается уровень тестостерона в сыворотке и существенно уменьшается уровень сперматозоидов [49]. Добавки цинка достоверно повышают уровень тестостерона в сыворотке у пожилых лиц с маргинальной недостаточностью цинка. Цинк также необходим для сохранения числа сперматозоидов, нормального сперматогенеза и подвижности половых клеток [50].

Таким образом, эндогенная недостаточность цинка наблюдается при наиболее распространенных типах поражения печени — алкогольном и вирусном, особенно при их тяжелом течении. Эффективность добавок цинка наиболее хорошо изучена в экспериментальных условиях алкогольного поражения печени,

где они блокируют механизмы повреждения печени, включая повышение проницаемости кишечника, препятствуют развитию эндотоксемии, окислительному стрессу, избыточной продукции провоспалительных цитокинов и апоптозу гепатоцитов. Недостаточность цинка может в определенной степени тормозить полноценный противовирусный эффект терапии вирусного гепатита С.

Пациентам с недостаточностью цинка рекомендуется назначать препараты цинка при его уровне в сыворотке < 10 мкмоль/л в дозе 15 мг/день, при уровне < 8 мкмоль/л — 30 мг/день. Мониторинг уровня цинка необходимо проводить через 6–8 недель. После нормализации концентрации цинка назначение препаратов можно прекратить. В настоящее время доступны многие соли цинка, включая цинка сульфат, цинка глюконат, цинка аспарат, цинка пиколинат, цинка ацетат и другие. Большинство солей цинка обладает побочными эффектами в виде тошноты и рвоты, более в эпигастральной области, но употребляя цинк с пищей или в виде добавок, можно уменьшить проявление этих симптомов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Zinc metabolism in alcoholic liver disease. / C. J. McClain, [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 1986. — Vol. 10. — P. 582–589.
2. Boyett, J. D. Zinc and collagen content of cirrhotic liver / J. D. Boyett, J. F. Sullivan // *Dig. Dis.* — 1970. — Vol. 15, № 9. — P. 797–803.
3. Zinc homeostasis and signaling in health and disease / T. Fukada [et al.] // *J Biol. Inorg. Chem.* — 2011. — Vol. 16. — P. 1123–1134.
4. Wang, X. Dietary zinc absorption: a play of Zips and ZnTs in the gut / X. Wang, B. Zhou // *Life.* — 2010. — Vol. 62, № 3. — P. 176–182.
5. King, J. C. Zinc: an essential but elusive nutrient / J. C. King // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2011. — Vol. 94. — P. 679–684.
6. Effects of endotoxin on zinc metabolism in human volunteers / L. Gaetke [et al.] // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 272. — P. 952–956.
7. Molecular dissection of the structural machinery underlying the tissue-invasive activity of MT1-MMP / X. Y. Li [et al.] // *Mol. Biol. Cell.* — 2008. — Vol. 19. — P. 3221–3233.
8. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors during hepatic tissue repair in the rat / T. Knittel [et al.] // *Histochem. Cell. Biol.* — 2000. — Vol. 113. — P. 443–453.
9. Шейбак, Л. Н. Биологическая роль цинка и перспективы медицинского применения цинк-содержащих препаратов: монография / Л. Н. Шейбак, В. М. Шейбак. — Гродно, 2003. — С. 82.
10. Jacobson, B. P. M. Immunopathogenesis of hepatitis C viral infection: Th1/Th2 responses and the role of cytokines / B. P. M. Jacobson, M. G. Neuman // *Clin. Biochem.* — 2001. — Vol. 34. — P. 167–171.
11. McClain, C. J. Zinc deficiency in the alcoholic / C. J. McClain, L.-C. Su // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 1984. — Vol. 7. — P. 5–10.
12. Cherian, M. G. Metallothionein and Liver Cell Regeneration / M. G. Cherian, Y. J. Kang // *Exp. Biol. Med.* — 2006. — Vol. 231. — P. 138–144.
13. Oliver, J. R. Impaired hepatic regeneration in metallothionein-II knockout mice after partial hepatectomy / J. R. Oliver, T. W. Mara, M. G. Cherian // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). — 2005. — Vol. 230, № 1. — P. 61–67.
14. Cherian, M. G. Nuclear localization of metallothionein during cell proliferation and differentiation / M. G. Cherian, M. D. Apostolova // *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* — 2000. — Vol. 46, № 2. — P. 347–356.
15. Matrix metalloproteinases and their inhibitors as markers of inflammation and fibrosis in chronic liver disease / M. Consolo [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* — 2009. — Vol. 24. — P. 143–152.
16. Zinc salts inhibit in vitro Toll-like receptor 2 surface expression by keratinocytes / V. Jarousse [et al.] // *Eur. J. Dermatol.* — 2007. — Vol. 17. — P. 492–496.
17. Reinhold, D. Zinc regulates DNA synthesis on IL-2, IL-6, and IL-10 production of PWM-stimulated PBMC and normalizes the peripheral cytokine concentration in chronic liver disease / D. Reinhold, S. Ansoorge, K. Grungreiff // *J. Trace. Elem. Exp. Med.* — 1997. — Vol. 10. — P. 19–27.
18. Zinc is essential for binding of p56lck to CD4 and CD8alpha / R. S. Lin [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273. — P. 878–882.
19. Metallothionein expression and concentrations of copper and zinc are associated with tumor differentiation in hepatocellular carcinoma / T. Tashiro-Itoh [et al.] // *Liver.* — 1997. — Vol. 17. — P. 300–306.
20. The role of zinc deficiency in alcohol-induced intestinal barrier dysfunction / W. Zhong [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2010. — Vol. 298, № 5. — P. 625–633.
21. Godde, H. F. Relation between zinc status and hepatic functional reserve in patients with liver disease / H. F. Godde, J. Kelleher, B. E. Walker // *Gut.* — 1990. — Vol. 31. — P. 694–697.
22. Preservation of hepatocyte nuclear factor4alpha is associated with zinc protection against TNF-alpha hepatotoxicity in mice / Z. Zhou [et al.] // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* — 2007. — Vol. 232, № 5. — P. 622–628.
23. Oxidative stress markers in the brain of patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy / B. Gorg [et al.] // *Hepatology.* — 2011. — Vol. 54, № 1. — P. 204–215.
24. Gurusamy, K. Trace element concentration in metastatic liver disease: a systematic review / K. Gurusamy, B. R. Davidson // *J. Trace. Elem. Med. Biol.* — 2007. — Vol. 21. — P. 169–177.
25. Пронько, С. П. Влияние цинка на метаболизм алкоголя в организме животных / С. П. Пронько, В. М. Шейбак // Медицинские и социально-психологические проблемы алкогольной и наркотической зависимости мат. 1-й Российско-Белорусской конф. — Витебск, 2002. — С. 101–103.
26. Kang, Y. J. Zinc prevention and treatment of alcoholic liver disease / Y. J. Kang, Z. Zhou // *Mol. Aspects Med.* — 2005. — Vol. 26, № 4. — P. 391–404.
27. Zinc supplementation inhibits hepatic apoptosis in mice subjected to long-term ethanol exposure / Z. Zhou [et al.] // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* — 2008. — Vol. 223, № 5. — P. 540–548.
28. Serum and tissue concentrations of zinc after oral supplementation in chronic alcoholics with or without cirrhosis / J. P. Zarski [et al.] // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 1987. — Vol. 11. — P. 856–860.
29. Nutritional effects of oral zinc supplementation in cirrhosis / G. P. Bianchi [et al.] // *Nutr. Res.* 2000. — Vol. 20. — P. 1079–1089.
30. Beier, J. I. Advances in alcoholic liver diseases / J. I. Beier, G. E. Arteel, C. J. McClain // *Curr. Gastro. Rep.* — 2011. — Vol. 13, № 1. — P. 56–64.
31. Rink, L. Zinc homeostasis and immunity / L. Rink, H. Haase // *Trends Immunol.* — 2007. — Vol. 28. — P. 1–4.
32. Шейбак, В. М. Влияние цинк аспарата, таурина и «тауцина» на фагоцитарную активность нейтрофилов крови крыс / В. М. Шейбак, И. В. Данильчик // Актуальные проблемы медицины: сб. ст. — Гродно, 2009. — С. 327–329.
33. Шейбак, В. М. Иммуногепатология. Роль печени в иммунной системе / В. М. Шейбак, М. В. Горещкая. — М.: Пальмир, 2010. — 256 с.
34. Moneib, H. A. Evaluation of zinc level in skin of patients with encrolytic acral erythema / H. A. Moneib, S. A. Salem, M. M. Darwish // *Br. J. Dermatol.* — 2010. — Vol. 163, № 3. — P. 476–480.
35. Spengler, U. Immunopathogenesis of hepatitis C cirrhosis / U. Spengler, J. Nattermann // *Clin. Sci.* — 2007. — Vol. 12. — P. 141–155.
36. Efficacy of zinc administration in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease / T. Himoto [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 1078–1087.
37. Zinc supplementation prevents the increase of transaminase in chronic hepatitis C patients during combination therapy with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin / Y. Murakami [et al.] // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* — 2007. — Vol. 53. — P. 213–218.
38. Sun, B. NF-B signaling, liver disease and hepatoprotective agents / B. Sun, M. Karin // *Oncogene.* — 2008. — Vol. 27. — P. 6228–6244.
39. Zinc is a negative regulator of hepatitis C virus RNA replication / K. Yuasa [et al.] // *Liver. Int.* — 2006. — Vol. 26. — P. 1111–1118.
40. Serum zinc as a factor predicting response to interferon-alpha2b therapy in children with chronic hepatitis B / E. Ozbal [et al.] // *Biol. Trace. Elem. Res.* — 2002. — Vol. 90, № 3. — P. 31–38.
41. Evaluation of distribution patterns for copper and zinc in metallothionein and superoxide dismutase in chronic liver diseases

and hepatocellular carcinoma using high-performance liquid chromatography (HPLC) / S. Kubo [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* — 2005. — Vol. 28, № 7. — P. 1137–1141.

42. Franklin, R. B. Zinc as an anti-tumor agent in prostate cancer and in other cancers / R. B. Franklin, L. C. Costello // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2007. — Vol. 463. — P. 211–217.

43. Zip4 (Slc39a4) expression is activated in hepatocellular carcinomas and functions to repress apoptosis, enhance cell cycle and increase migration / B. P. Weaver [et al.] // *PLoS. One.* — 2010. — Vol. 5, № 10. — P. 131–158.

44. Congenital zinc deficiency from mutations of the SLC39A4 gene as the genetic background of acrodermatitis enteropathica / C. H. Park [et al.] // *J. Korean. Med. Sci.* — 2010. — Vol. 25, № 12. — P. 1818–1820.

45. Chronic zinc deficiency syndrome in a beer drinker with a Billroth II resection / K. Weismann [et al.] // *Int. J. Dermatol.* — 1976. — Vol. 15. — P. 757–761.

46. Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy / Y. Takuma [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 32, № 9. — P. 1080–1090.

47. Dejong, C. H. Muscle ammonia and glutamine exchange during chronic liver insufficiency in the rat / C. H. Dejong, N. E. Deutz, P. B. Soeters // *J. Hepatol.* — 1994. — Vol. 21. — P. 299–307.

48. Kumari, D. Effect of dietary zinc deficiency on testes of Wistar rats: morphometric and cell quantification studies / D. Kumari, N. Nair, R. S. Bedwal // *J. Trace. Elem. Med. Biol.* — 2010. — Vol. 25, № 1. — P. 47–53.

49. Zinc status and serum testosterone levels of healthy adults / A. S. Prasad [et al.] // *J. Nutrition.* 1996. — Vol. 12, № 5. — P. 344–348.

50. Croxford, T. P. Moderate zinc deficiency reduces testicular Zip6 and Zip10 abundance and impairs spermatogenesis in mice / T. P. Croxford, N. H. McCormick, S. L. Kelleher // *J. Nutr.* — 2011. — Vol. 141, № 3. — P. 359–365.

Поступила 08.02.2013

УДК 616–003.263–092:576.311.347(092.9)

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПАТОСПЕРМИЙ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ (обзор литературы)

К. А. Кидун, Т. С. Угольник

Гомельский государственный медицинский университет

Проведен обзор отечественной и зарубежной литературы о роли митохондриальной дисфункции сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия. Проанализирована связь между окислительным стрессом и митохондриальной дисфункцией сперматозоидов в развитии различных видов патоспермии.

Ключевые слова: мужское бесплодие, митохондриальная дисфункция, сперматогенез, патоспермия, активные формы кислорода, антиоксидантная система, окислительный стресс, мутации митохондриальной ДНК.

MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION OF SPERMATOZOA IN THE PATHOGENESIS OF PATHOSPERM CELLS IN OXIDATIVE STRESS (literature review)

K. A. Kidun, T. S. Ugolnik

Gomel State Medical University

The authors of the article have reviewed national and foreign literature on the role of mitochondrial dysfunction of spermatozoa in the pathogenesis of male infertility and analyzed the correlation between oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the development of various pathosperm cells.

Key words: male infertility, mitochondrial dysfunction, pathosperm cells, spermatogenesis, reactive oxygen species, antioxidant system, oxidative stress, mutation of mitochondrial DNA.

Введение

Под бесплодием понимается отсутствие в течение 1 года и более беременности у женщины в сексуально активной паре, не использующей противозачаточные средства (ВОЗ) [1]. Частота данной патологии в мире составляет приблизительно 15 % [1, 2, 3]: в США бесплодных браков 20 % [3], в России — 17,5 %, в Республике Беларусь — около 14,5 % [4]. Несмотря на проводимое лечение, 5 % пар остаются бездетными. Примерно в 20 % случаев бесплодие обусловлено только мужским фактором, а в 30 % имеет место снижение фертильности у обоих партнеров [1, 2, 5]. Таким образом, нарушение сперматогенеза, проявляющееся отклонениями в параметрах эякулята, наблюдается у половины бездетных пар [1, 6].

В последние десятилетия отмечается снижение показателей активности сперматогенеза у мужчин в различных странах [6–9]. Количественная оценка сперматогенной функции здоровых мужчин более чем за 50-летний период показывает, что снижение показателей сперматогенеза происходит со скоростью примерно 2 % в год [6–10].

Качественные и количественные изменения параметров спермы — патоспермии выявляются у 70–88 % мужчин с диагнозом «Бесплодие» [11]. При этом в анализе эякулята можно выявить уменьшение количества сперматозоидов (олигоспермия), снижение их подвижности (астеноспермия), появление большого количества сперматозоидов с измененной формой (тератозооспермия). Достаточно часто наблюдается одновременное наличие сочетан-