



## **ЗНАЧЕНИЕ ЦИНКА ДЛЯ ОРГАНИЗМА И ЕГО РОЛЬ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ И ВИРУСНОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ**

***М.М. Мадумарова***

*Старший преподаватель*

*Андижанский государственный медицинский институт*

***Н.И. Алимов***

*Студент 5-го курса*

*Андижанский государственный медицинский институт*

**Аннотация.** Цинк является основным и необходимым элементом живой материи. 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. 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.

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

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ**

Для нормального роста, развития и дифференцировки клеток одним из основным и необходимым элементом является цинк. А также цинк 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.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучить биологическую роль цинка при алкогольном и вирусном поражении печени.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование проводили в отделениях гепатологии Андижанской областной клинической больницы, центральной городской больницы, многопрофильной детской больницы. Были обследованы 200 человек, больных алкогольным циррозом – 96 человек (48%, из них муж. – 54 (56,25%), жен. – 32 (33,3%)), возраст которых колеблется от 35 до 55 лет, вирусным гепатитом С – 104 человек (52%), из них 37 человек - дети, в возрасте от 10 до 16 лет (35,6%), а остальные 67

человек – взрослые, в возрасте от 27 до 40 лет (64,4%), из них муж. – 37 (55,2%), жен. – 30 (44,8%). Изучение проводилось на основе анамнестических и лабораторных данных пациентов.

Функциональное состояние печени изучалось в рамках 4 биохимических синдромов (цитолитического, холестатического, мезенхимально- воспалительного и гепатодепрессивного), а также при помощи УЗИ органов брюшной полости динамической гамма-сцинтиграфии печени с Tc-99m-HiДА. Активность мультикомпонентной монооксигеназной системы печени оценивалась по результатам антипириновой пробы. В качестве контрольных показателей при изучении функционального состояния печени использовались данные, полученные у 25 здоровых добровольцев (муж. - 14, жен. - 11), средний возраст  $37,1 \pm 1,01$  лет, у которых анамнестически, физикальными методами и с помощью лабораторных методов исследования не было выявлено заболеваний печени.

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

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. 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.

Абсорбция цинка, транспорт и экскреция осуществляются двумя большими классами транспортеров, которые оказывают противоположное действие ( $ZnT$  и  $Zip$  соответственно). 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. 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. Это происходит, в частности, из-за изменения активности и количества транспортеров цинка, особенно индукции синтеза  $Zip14$  и печеночного металлотионеина. Металлотионеин является металл-связывающим белком, который помимо транспорта цинка, является антиоксидантом и модулятором абсорбции цинка. 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.

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. 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.

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 регенерации путем индукции белка, связывающего цинк и медь, металлотионеина. Этот белок переносит цинк к различным металлоферментам и факторам транскрипции. У металлотионеин-нокаутных мышей нарушена регенерация печени. 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.

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. 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. 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. Цинк препятствует разрушению интестинального барьера, предупреждая эндотоксемию, уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов и окислительный стресс.

Уровень цинка часто снижен у пациентов с вирусным гепатитом С, что коррелирует с негативным прогнозом течения заболевания. 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. Дисбаланс между клеточным и гуморальным иммунитетом при вирусном гепатите С является следствием дисбаланса между цитокинами, секретруемыми Th1 и Th2 лимфоцитами 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 металлотионеина. 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.

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.

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.

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. В опухолевой ткани уровень цинка и металлотионеина значительно ниже, чем в окружающих опухоль здоровых тканях.

## **ВЫВОД**

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 антивирусный эффект терапии вирусного гепатита С.

## **ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:**

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. Шебак. — 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.