

Вятчанина Е.С., Скальный А.В.

НП «Институт аналитических и нанотехнологий», г. Москва
ГОУ Оренбургский государственный университет, Институт биоэлементологии, г. Оренбург

ПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ СУЛЬФАТА ЦИНКА ПРИ ВНУТРИУТРОБНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ АЛКОГОЛЯ

В статье показаны результаты эксперимента на самцах беспородных крыс, которые подвергались алкоголизации 15% раствором этанола в течение 100 дней с или без добавления в рацион сульфата цинка (группы А и А+Zn). Получено, что цинк влияет на метаболизм Mg, K, Na, Fe и Zn в коре головного мозга крыс, на метаболизм Mn, а также на увеличение содержания Zn, Cu, Mg, K и Na в гиппокампе, на метаболизм Mn и увеличение содержания K, Na, Fe в мозжечке крыс. Сделан вывод о том, что $ZnSO_4$ выполняет протективные функции мозга алкоголизированных крыс.

Цинк является одним из наиболее важных микроэлементов в организме, будучи каталитическим, структуральным и регуляторным ионом, он принимает участие в поддержании гомеостаза, иммунных реакциях, регуляции оксидантного стресса, апоптозе, старении. Цинк-связывающие белки (металлотioneины) выполняют защитную функцию в ситуациях стресса, воздействия токсичных металлов, инфекции [1]. Спектр влияния цинка на различные функции организма опосредован участием этого элемента в работе множества ферментов, в том числе ДНК- и РНК-полимераз, тимидинкиназы, щелочной фосфатазы, карбоангидразы и др. [2]. Цинкзависимыми являются алкогольдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа, супероксиддисмутаза и другие ферменты, с индукцией которых связывают положительный эффект солей цинка при хронической и острой алкогольной интоксикации. Показано, что дефицит цинка в организме нарушает метаболизм этанола [3].

Нарушение гомеостаза цинка связывают с различными дисфункциями мозга, включая воспалительные процессы [4]. По данным ряда авторов [5], содержание цинка в мозге в целом является довольно стабильным и изменяется только при наличии поврежденной печени (особенно ее белоксинтезирующей функции) и/или при дефиците цинка. Однако многие нейрофизиологические процессы и вне этих расстройств сопровождаются значительными сдвигами содержания свободной и связанных форм цинка в различных структурах мозга, в частности в гиппокампе, роль цинка в котором привлекла пристальное внимание зарубежных ученых [6, 7].

Установлено, что при возбуждении происходит Са-зависимое избирательное высвобождение ионов цинка из нейронов гиппокампа, в частности его мшистых волокон, что приводит к резкому увеличению их концентрации во внеклеточном пространстве, оказывающему существенное влияние на многие нейромедиаторные процессы. Считается, что цинк связывает органические лиганды и препятствует взаимодействию нейротрансмиттеров с рецепторами [8]. Так, присутствие свободных ионов Zn^{++} даже в низких концентрациях препятствует реализации эффектов ГАМК [6, 9], блокирует активируемую рецепторами возбуждающих аминокислот проводимость в нейронах гиппокампа [8] (эти процессы находятся в строгой зависимости от концентрации ионов), а также энкефалинов с опиатными и бета-карболинов с бензодиазепиновыми рецепторами [10, 11]. Следует отметить, что энкефалиназа, обнаруженная в мозговой ткани, является цинкзависимой [12].

По результатам недавних исследований предполагается, что внутриклеточная аккумуляция ионов цинка способствует повреждению нервных клеток, что имеет место при эпилепсии или ишемии в определенных структурах мозга, включая гиппокамп, миндалевидное тело и кору [13]. Дефицит цинка, вызванный воздействием алкоголя, является одним из возможных факторов повреждения структур мозга в процессе развития при синдроме алкогольной эмбриопатии. Воздействие алкоголя в период активного роста мозга приводит к потере мозжечком клеток Пуркинье, однако в ходе эксперимента на крысах показано, что корреля-

ции с дефицитом цинка нет [14]. У больных хроническим алкоголизмом показано снижение содержания цинка на 15-30% в различных структурах головного мозга [5], что сопровождается характерными симптомами дефицита цинка [15, 16]. О важном патогенетическом значении цинка в формировании алкогольной мотивации свидетельствуют экспериментальные данные о существенном повышении потребления этанола животными, находящимися на цинкдефицитной диете [7].

В настоящем исследовании проводился эксперимент на самцах беспородных крыс, которые подвергались алкоголизации 15% раствором этанола в течение 100 дней с или без добавления в рацион сульфата цинка (группы А и А+Zn). По истечении эксперимента определялось содержание Ca, Mg, P, K, Na, Fe, Zn, Cu, Mn, Pb, Cd и Sr в коре головного мозга, гиппокампе и мозжечке методом на ИСП-АЭС (ICAP-9000 Thermo Jarrell Ash (USA)). Целью экспериментального исследования явилось определение влияния препарата цинка на распределение макро- и микроэлементов в мозге алкоголизированных животных и их потомков.

Материалы и методы

Эксперимент проводился на 60-дневных самцах беспородных крыс, являющихся потомками алкоголизированных самцов и самок крыс. Родители были разделены на 3 группы: 1 группа (К) – контроль (n = 10); 2 группа (А) – алкоголизированные крысы (n = 6) и 3 группа (А+Zn) – алкоголизированные крысы, получавшие сульфат цинка (n = 7). Алкоголизация проводилась в течение 100 дней, включая период беременности (20-25 мл 15% раствора этанола, т. е. 12-17,5 г этанола на кг массы тела). Крысы из 3 группы получали $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ по желанию ($\approx 6,72$ мг Zn/л, т. е. $\approx 0,06$ мг Zn/кг ежедневно). По истечении эксперимента у потомков-самцов определялось содержание Ca, Mg, P, K, Na, Fe, Zn, Cu, Mn, Pb, Cd и Sr в коре головного мозга, гиппокампе и мозжечке методом на атомно-эмиссионном спектрометре с индуктивно связанной плазмой (ICAP-9000 Thermo Jarrell Ash (USA)) после подготовки образцов методом «мокрого» озоления ($HNO_3:H_2O_2$).

Результаты исследования

Из таблицы 1 видно, что алкоголизация беспородных самцов и самок крыс на протяжении 100 дней, включая период беременности, ведет к значительным нарушениям элементного состава в коре головного мозга у половозрелых потомков. В группе А наблюдается снижение концентраций Mg, K, Na, Fe и Zn по сравнению с контролем. В гиппокампе и мозжечке уровень содержания Pb и Cd был ниже предела детектирования из-за малых количеств образцов. В гиппокампе потомков алкоголизированных крыс наблюдалось снижение концентрации Mn в группе А по сравнению с контролем и повышение концентраций Mg, K, Na, Zn и Mn в группе А по сравнению с группой А+Zn (табл. 2). В мозжечке потомков отмечено увеличение уровня содержания Zn и Mn в группе А (табл. 3).

Применение цинка в форме сульфата цинка $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ с водой для коррекции родителей, подвергавшихся хронической алкоголизации, приводит к заметному увеличению концентрации Zn и некоторых других элементов в гиппокампе (Mg, Na, Zn и Mn) и мозжечке (Mn) потомков. Полученные данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований [12, 18]. Так, Menzano E., Carlen P.L. (1994) показали, что применение соединений цинка в комплексе с другими препаратами является рациональным подходом в лечении приступов абстинентного синдрома и дисфункций мозга, вызванных воздействием алкоголя.

Уровень содержания цинка в мозге регулируется главным образом алиментарно, его недостаточное поступление с пищей связывают с повышенной предрасположенностью к алкоголизму, нарушением памяти и процессов запоминания. Цинк необходим для нормального функционирования нервной системы, однако высокие концентрации цинка являются нейротоксичными, поэтому важно установить наиболее эффективную форму цинка для поддержания работы нервной системы [19]. В настоящее время ведется большое количество работ по изысканию оптимальных форм цинка с точки зрения биодоступности и безопасности.

Таблица 1. Содержание элементов в коре головного мозга самцов, потомков алкоголизованных крыс.

Элемент	К	А	А + Zn
Ca	463±132	292±72,8 ²	294±30,6
Mg	1271±145	753±127*	1137±104**
P	8939±983	7202±1287	8243±798
K	30886±3652	18092±3211*	27281±2184**
Na	8582±1029	4855±896*	7722±599**
Fe	126±13	71,9±13,9 ² *	119±7,99**
Zn	121±14	73,7±14*	124±12,9**
Cu	16±1,86	11,7±1,76	15,9±2
Mn	2,41±0,25	2,85±0,88	2,46±0,17
Pb	0,87±0,37 ²	1,53±0,45 ¹	1,28±0,58 ¹
Cd	0,14±0,049	0,31±0,11	0,23±0,054 ¹
Sr	0,87±0,28	0,39±0,19 ²	0,39±0,031 ^{3*}

¹ n=4; ² n=5; ³ n=6;

* p<0,05 по сравнению с группой К; ** p<0,05 по сравнению с группой А.

Таблица 2. Содержание элементов в гиппокампе самцов, потомков алкоголизованных крыс.

Элемент	К	А	А + Zn
Ca	222,1±24,6	223±37,6	372±69
Mg	489±49,4	510,8±40,2	631±30,4***
P	3953±356	3772,8±313	4142±224
K	10808±1118	11070±912	13022±585*
Na	3326±329	3276±273	3936±191**
Fe	111±16,4	74,2±18,8	86,7±9,27
Zn	52,2±6,2	58,1±5,59	76,2±9,21***
Cu	10±0,74	10,8±1,37	12,5±0,71*
Mn	2,19±0,15	1,57±0,24*	2,37±0,16**
Pb	ND	ND	ND
Cd	ND	ND	ND
Sr	0,43±0,063 ¹	0,525±0,124	0,5±0,17

ND – не детектируется; ¹ n=9;

* p<0,05 по сравнению с группой К; ** p<0,05 по сравнению с группой А.

Таблица 3. Содержание элементов в мозжечке самцов, потомков алкоголизованных крыс.

Элемент	К	А	А + Zn
Ca	305±74,4	181±15,2	238±26,9
Mg	423,2±32,1	462±38,4	498±25,5
P	5525±437	5893±519	6473±339
K	9856±744	11471±1000	11909±592*
Na	2928±201	33098±9	3512±203*
Fe	70,4±5,3	78±6,12	90,9±6,99*
Zn	31,4±2,58	45,6±3,79*	44,4±2,43*
Cu	10,8±0,86	12,1±1,1	12±1,10
Mn	1,88±0,1	0,23±0,14 ¹ *	1,8±0,14**
Pb	ND	ND	ND
Cd	ND	ND	ND
Sr	0,5±0,13	0,25±0,044	0,32±0,044

ND – не детектируется; ¹ n=3;

* p<0,05 по сравнению с группой К; ** p<0,05 по сравнению с группой А.

Выводы

Хроническая алкоголизация родителей и внутриутробное воздействие алкоголя ведет к перераспределению макро- и микроэлементов в мозге потомков крыс.

Цинк влияет на метаболизм Mg, K, Na, Fe и Zn в коре головного мозга потомков алкоголизированных крыс, на метаболизм

Mn, а также на увеличение содержания Zn, Cu, Mg, K и Na в гиппокампе, на метаболизм Mn и увеличение содержания K, Na, Fe в мозжечке крыс.

Таким образом, ZnSO₄ выполняет протективную функцию по отношению к элементному составу мозга потомков алкоголизированных крыс.

Список использованной литературы:

1. Stefanidou M., Maravelias C., Dona A., Spiliopoulou C. Zinc: A multipurpose trace element. // Archives of toxicology. 2006. 80, №1, P.1-9.
2. Frederickson C.J., Howell G.A., Kasarskis E.J., eds. The neurobiology of zinc. Part B. Deficiency, toxicity and pathology. – N.Y.: Alan R. Liss, Inc., 1984. – 310 p.
3. Das I., Burch R.E., Hahn H.K.J. Effects of zinc deficiency on ethanol metabolism and alcohol and aldehyde dehydrogenase activity // The Journal of laboratory and clinical medicine. – 1984. – Vol.104. – No.4. – P.610-617.
4. Mucchegiani E, Giacconi R, Cipriano C, Costarelli L, Muti E, Tesi S, Giuli C, Papa R, Marcellini F, Mariani E, Rink L, Herbein G, Varin A, Fulop T, Monti D, Jajte J, Dedoussis G, Gonos ES, Trougakos IP, Malavolta M Zinc, metallothioneins, and longevity: effect of zinc supplementation: zincage study. // Annals of the New York Academy of Sciences 2007 Dec;1119:129-46.
5. Kasarskis EJ, Manton WI, Devenport LD, Kirkpatrick JB, Howell GA, Klitenick MA, Frederickson CJ Effects of alcohol ingestion on zinc content of human and rat central nervous system // Experimental neurology – 1985. – Vol.90. – No.1. – P.81-95.
6. Assaf S.J., Chung S.H. Release of endogenous Zn²⁺ from brain tissues during activity // Nature. – 1984. – Vol.308. – No.5901. – P. 734-736.
7. Howell G.A., Welch M.G., Frederickson C.J. Stimulation-induced uptake and release of zinc in hippocampal slices // Nature. – 1984. – Vol.38. – No.5961. – P.738. +к 8!
8. Mayer L., Westerbrog G.L. Zinc is a potent blocker of the NMDA-activated conductance on hippocampal neurons // Biophys. J. – 1987. – Vol.51, No.2. – P. 64.
9. Slevin J.T., Kasarskis E.J. Effects of zinc on markers of glutamate and aspartate neurotransmission in rat hippocampus. / Brain research 1985 May 20;334(2):281-6.
10. Mizino S., Ogawa N., Mori A. Differential effects some transition metal captions on the binding of γ -carboline-3-carboxylate and diazepam // Neurochem. Res. – 1983. – Vol.8, No.7. – P.873-880.
11. Rapaka R.S., Renugopalakrishnan V., Bhargava H.N. Effect of zinc and ethanol on the conformation and binding of ³H-DS TLE and ³H-DAGO to their receptors in the rat brain // Fed. Proc. – 1987. – Vol.46, No.3. – P.713.
12. Pfaffner C.C., Brawerman E.R. Zinc, the brain and behavior // Biol. Psychiatry. – 1982. – Vol.17, No.4. – P.513-529.
13. Sensi SL, Ton-That D, Sullivan PG, Jonas EA, Gee KR, Kaczmarek LK, Weiss JH. Modulation of mitochondrial function by endogenous Zn²⁺ pools. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2003 May 13;100(10):6157-62. Epub 2003 Apr 30.
14. Chen WJ, Berryhill EC, West JR Zinc supplementation does not attenuate alcohol-induced cerebellar Purkinje cell loss during the brain growth spurt period. // Alcoholism, clinical and experimental research 2001 Apr; 25(4):600-5.
15. Скальный А.В. Ферменты, металлы, металлоферменты в диагностике и лечении // Ивано-Франковск, 1982. – С. 188-189.
16. Weissmann C., Christensen J., Dreyer Z. // Acta med. scand. – 1979. – Vol. 205. – P. 361-366.
17. Collipp P., Kris V.C., Castro-Magana M. et al. // Alcoholism. – 1984. – Vol. 8. – P. 556-559.
18. Menzano E, Carlen PL Zinc deficiency and corticosteroids in the pathogenesis of alcoholic brain dysfunction—a review. // Alcoholism, clinical and experimental research 1994 Aug;18(4):895-901.
19. Williams RJ, Spencer JP, Goni FM, Rice-Evans CA. Zinc-histidine complex protects cultured cortical neurons against oxidative stress-induced damage. // Neuroscience letters 2004 Nov 23; 371(2-3):106-110.