

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 618.177-02:616-008:924.7-008.64(048.8)

ЗНАЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ЦИНКА В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*А. А. Олина, Г. К. Садыкова**

*Пермский государственный медицинский университет
им. академика Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия*

SIGNIFICANCE OF ZINC DEFICIT IN OCCURRENCE OF REPRODUCTIVE HEALTH DISORDERS (REVIEW OF LITERATURE)

*A. A. Olina, G. K. Sadykova**

Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

Проводится анализ результатов отечественных и зарубежных исследований, посвященных изучению роли цинка в функционировании женской репродуктивной системы. Литературные данные показывают значимость дефицита этого микроэлемента в реализации таких осложнений беременности, как невынашивание и недонашивание, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, формирование пороков развития плода. Представленные данные позволят совершенствовать систему прегравидарной подготовки, тем самым предотвращая развитие осложнений гестации.

Ключевые слова. Дефицит цинка, беременность, репродуктивное здоровье.

The results of native and foreign studies devoted to investigation of the role of zinc in functioning of female reproductive system are presented in the paper. The data of literature show the significance of zinc deficit in realization of such pregnancy complications as miscarriage, prematurity, preeclampsia, gestation diabetes mellitus, fetal developmental defect. The presented data permit to improve the system of pregravid preparation, thus, preventing gestation complications.

Key words. Zinc deficit, pregnancy, reproductive health.

Стабильность химического состава организма является одним из важнейших и обязательных условий его нормального функционирования. Соответственно, отклонения в содержании химических элементов,

вызванные экологическими, профессиональными, климатогеографическими факторами или заболеваниями, приводят к формированию преморбидного фона. Очевидно, что в основе проблем, связанных с ухуд-

© Олина А. А., Садыкова Г. К., 2015

e-mail: gulnara-sadykova@mail.ru

тел. 8 902 479-87-42

[Олина А. А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии; Садыкова Г. К. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии].

шающим здоровьем человека, лежат не только медицинские, но и социально-экономические причины, среди которых существенное место занимает нарушение рациональной системы питания населения страны в течение многих поколений. Кроме того, распространенность металлов в окружающей среде в связи с их возможным влиянием на организм обуславливает актуальность изучения проблемы влияния этих факторов на репродуктивное здоровье.

Одним из наиболее значимых для репродуктивной системы микроэлементов является цинк. В организме человека содержится от 1,5 до 2,5 г цинка [3, 4, 9]. Он представлен во всех органах, тканях, жидких средах и секретах организма.

Впервые клинические признаки экзогенного алиментарного дефицита цинка у человека описаны в 1961 г. А. Prasad среди мужского населения, употреблявшего однообразное углеводное питание, фактически лишённое животных белков, но богатое фитатами. Подобные эндемии описаны в Иране и Египте. Симптомами болезни Прасада являются: низкий рост, гепатоспленомегалия, гипохромная анемия, задержка полового созревания, гиперкератоз. Назначенные препараты железа купировали анемию, но другие симптомы исчезали только после добавления цинка [20, 21].

Известно, что цинксодержащие ферменты делятся на 2 группы в зависимости от связи между металлом и белком: металлоферменты, где цинк прочно связан с белком, и металлоферментные комплексы, выполняющие структурную, каталитическую и регуляторную функции. Цинк является единственным металлом, представленным в каждом классе ферментов, и не может быть заменен никаким другим металлом. Он катализирует многочисленные реакции, входит в состав лиаз (более 20 ферментов) – альдолаза, карбоангидраза, аминолевулет-дегидратаза; фосфотрансфераз (более 10 ферментов) – это

тимидинкиназы, нуклеотидилтрансферазы, РНК- и ДНК-полимеразы. Цинк – компонент многих белков, регулирующих уровень транскрипции других внутриклеточных белков. Цинксодержащие ферменты относятся ко всем классам ферментов, регулирующих метаболические процессы [5]. Благодаря этому данный металл участвует в формировании рецепторной чувствительности к различным гормонам, факторам роста (обеспечивает контроль экспрессии генов в процессе репликации и дифференцировки клеток) и т.д. [6].

Цинк необходим для роста и репродукции. У женщин цинк также играет важную роль в сексуальном развитии, овуляции и регуляции менструального цикла, в частности, процесс фолликулогенеза связан с антиоксидантными явлениями в клетке и регулируется уровнем цинка [9]. Кроме того, этот элемент входит в структуру рецепторов эстрогенов, регулируя таким образом все эстрогензависимые процессы [3]. Кроме того, пониженный уровень цинка наблюдается в крови женщин, страдающих предменструальным синдромом [9].

Значение цинкдефицитного состояния во время беременности в формировании акушерских осложнений неоднозначно. Тяжелый дефицит цинка у людей развивается редко, но дефицит в легкой или умеренной форме может быть довольно распространенным, особенно в группах населения с низким уровнем потребления богатых цинком пищевых продуктов животного происхождения и высоким уровнем потребления пищевых продуктов, богатых солями фитиновой кислоты, которые препятствуют всасыванию цинка [1, 8]. По оценкам ВОЗ (2013 г.), более 80 % беременных женщин в мире не получают цинк в достаточном количестве, потребляя в среднем 9,6 мг цинка в день, что значительно ниже рекомендуемых минимальных дневных уровней потребления [24]. Во время двух последних

триместров беременности женщина должна получать 3 мг элементарного цинка в день, что соответствует приему 15 мг цинка в день, учитывая его 20%-ную биодоступность [2, 4].

Предполагается, что дефицит цинка у матери может представлять угрозу для развития ребенка и приводить к негативным последствиям родов. Из-за низких уровней содержания цинка в плазме уменьшается трансплацентарный перенос цинка, что может повлиять на количество цинка, поступающее плоду [10, 22]. Кроме того, дефицит цинка изменяет циркулирующие уровни ряда гормонов, связанных с наступлением схваток. В исследовании GoseVillar et al. (2003 г.) [17] установлена взаимосвязь между введением в пищу цинка и частотой случаев кесарева сечения. Установлено, что прием цинка во время беременности является важным профилактическим фактором, снижающим частоту возникновения аномалий родовой деятельности, требующих родоразрешения кесаревым сечением.

Значимые данные были получены в результате метаанализа двух рандомизированных исследований, проведенных на пяти континентах за период с 1977 по 2008 г. среди женщин с низким социально-экономическим статусом [16, 17]. Оценивали воздействие добавок цинка во время беременности на исходы родов для матерей и новорожденных. По результатам этих исследований установлено, что добавка цинка связана со значительным (14 %) уменьшением числа преждевременных родов (суммарный относительный риск (*RR*) 0,86 (95%-ный доверительный интервал – от 0,75 до 0,99 и от 0,76 до 0,97) [16, 17].

Интересны результаты исследований, посвященных состоянию новорожденных. Gard et al. [15] провели сравнительное исследование особенностей течения беременности и исходов у 168 женщин, 106 из которых получали 45 мг элементарного цинка. При этом было отмечено, что вес детей, рожден-

ных от матерей, получавших цинк, был значительно более высоким по сравнению с весом детей, рожденных в контрольной группе. Максимальные различия были установлены при введении приема цинка в третьем триместре беременности. Младенцы, рожденные от матерей, принимавших цинк, имели более высокий гестационный возраст в сравнении с детьми из контрольной группы, но эти различия были статистически значимыми, если прием цинка проводился более трех месяцев. У новорожденных из группы матерей, получавших цинк, также отмечались более высокие значения при рождении по шкале Апгар.

Однако С. Gerardo [16] получил иные результаты. В этом исследовании было проанализировано влияние добавления цинка в питание матери на рост и устойчивость к инфекционным заболеваниям младенца. Исследование проводилось у женщин, которым начиная с 12–16-й недели беременности в рацион добавляли 30 мг цинка; кроме того, анализировали рост, развитие и заболеваемость младенцев в первые 6 месяцев жизни. Различий в прибавке веса (при добавлении цинка – $0,58 \pm 0,13$ кг/мес., плацебо – $0,59 \pm 0,13$ кг/мес.) или в прибавке роста (добавление цинка – $2,5 \pm 0,3$ см/мес., плацебо – $2,6 \pm 0,4$ см/мес.) между младенцами, чьи матери получали цинк, и младенцами, чьи матери не получали, выявлено не было. Однако значительное влияние введения в рацион цинка наблюдалось на снижение риска развития инфекционных осложнений у новорожденных.

Функциональные антагонисты цинка – медь, кадмий, свинец. Их влияние особенно выражено на фоне дефицита белка. Повышенное поступление фосфатов, избыток кальция, прием кортикостероидов, оральных контрацептивов, анаболических препаратов, антимагнетоболитов, диуретиков, иммуносупрессоров, алкоголя могут привести к дефициту цинка в организме [5]. Однако данные,

касающиеся взаимодействия цинка и железа, неоднозначны. Результаты клинико-фармакологических испытаний фармацевтических форм, содержащих железо и цинк одновременно, указывают на взаимный антагонизм между железом и цинком: железо уменьшает положительные эффекты цинка и наоборот [3]. В плазме примерно 18 % цинка связано с альфа-2-макроглобулином, 80 % – с альбумином и 2 % – с транспортными белками, такими как трансферрин, церулоплазмин и металлотионеины. Альфа-2-макроглобулин и альбумин осуществляют неспецифический транспорт ионов металлов, а трансферрин, церулоплазмин и металлотионеины – специфический транспорт. Как цинк, так и железосодержащие белки работают во всех физиологических системах организма и взаимодействуют на разных уровнях иерархии управления гомеостазом. Наиболее фундаментальным представляется физиологическое взаимодействие на уровне дыхательной системы (обмен O_2/CO_2) и регуляции pH крови. Эритроциты переносят кислород посредством гемоглобина и способствуют удалению углекислого газа. Для этого процесса абсолютно необходим цинк: большая часть цинка крови содержится именно в эритроцитах в составе цинковых металлоферментов – карбоновых ангидраз. Карбоангидразы – ферменты, взаимопревращающие угольную кислоту и углекислый газ, $H_2CO_3 \leftrightarrow CO_2 \uparrow + H_2O$. Угольная кислота является депо углекислоты, выделяющейся при клеточном дыхании, а также основным компонентом карбонатного буфера, поддерживающего pH крови в физиологическом диапазоне (pH = 7,25–7,35) [5, 6]. Таким образом, с физиологической точки зрения, железо и цинк участвуют в двух комплементарных процессах дыхания: транспорте кислорода и элиминации углекислоты. При недостатке любого из микроэлементов нарушается баланс O_2/CO_2 . Так как цинк также способствует поддержанию кислотности

крови на должном уровне, его недостаток будет способствовать сдвигу pH крови в сторону ацидоза.

И гомеостаз цинка, и гомеостаз железа – крайне сложные явления, взаимодействия которых могут происходить на многих уровнях. Фармакодинамическое взаимодействие цинка и железа имеет два аспекта: синергидный и антагонистический. Помимо упомянутого ранее физиологического взаимодействия, анализ функциональной взаимосвязи цинка и железа [5, 6, 8] в геноме человека показал, что существует по крайней мере 230 генов, белки которых вовлечены в гомеостаз железа. Анализ указал на существование белков, которые могут выполнять свою биологическую функцию только при адекватных уровнях и цинка, и железа. Ряд этих белков необходим для регулирования кислородного баланса и активируется при гипоксии. Известно, что совместное применение препаратов железа и цинка существенно улучшает показатели крови [5].

Особый интерес представляет синергизм между железом и цинком, обеспечивающий реакцию клеток на гипоксию. Эгглин-1 является сенсором кислорода в клетке. При связывании одной молекулы кислорода эгглин включает гидроксигирование пролиновых остатков фактора гипоксии (HIF-1), помечая этот белок для убиквитинзависимой деградации, модулируя тем самым реакцию гипоксии [3, 5].

Ферменты NO-синтазы необходимы для синтеза одной из важных сигнальных молекул: оксида азота. Оксид азота II является нейромедиатором и вазодилататором. Окись азота синтезируется NO-синтазами из аргинина по реакции $L\text{-аргинин} + \text{НАДФ} + \text{H}^+ + \text{O}_2 = \text{цитруллин} + \text{окись азота} + \text{НАДФ}^+$. Ион железа является частью каталитического центра в составе гема, а ион цинка необходим для стабилизации пространственной структуры фермента.

Существует и конкурентное взаимодействие цинка и железа. Ионы микроэлементов могут менять носители (связываться с определенными белками например) и вызывать другие изменения в организме, изменяющие абсорбцию. Наиболее вероятным кандидатом для осуществления молекулярного механизма взаимодействия железа и цинка является транспортер типа ZIP14, вовлеченный в транспорт железа, не связанного с трансферрином, и также в транспорт цинка. В энтероцитах и других клетках, снабженных белком ZIP14, транспорт посредством ZIP14 происходит, по всей видимости, под воздействием АТФ, т.е. является активным транспортом. Следует также принимать во внимание, что 60 % цинка в плазме неспецифически связываются с альбумином, в то время как около 10 % цинка переносятся самим трансферрином. Поэтому избыток железа может тормозить абсорбцию цинка и наоборот [3, 5].

Недостаток этого элемента может оказывать тератогенным и вызывать развитие дефектов нервной трубки плода, привести к увеличению количества спонтанных аборт [7]. Эмбрион и плод в отдельные периоды своего развития очень чувствительны к недостатку цинка в организме матери. Возникающие при этом цинкдефицитные состояния сопровождаются рождением незрелого плода с дефицитом массы, а также формированием пороков развития. Экспериментально подтверждено, что у 13–18 % беременных с дефицитом цинка отмечается наличие у плода и новорожденного таких пороков, как водянка головного мозга, пороки развития глаз, искривление позвоночника и т.д. [11, 12].

В послеродовом периоде также можно проследить развитие цинкзависимых состояний. В эксперименте на животных установлено, что недостаточность цинка у самок приводит к гипогалактии [8]. С дефицитом цинка связывают гормонозависимые изме-

нения в психическом состоянии, например послеродовую депрессию.

Нормальный баланс цинка создается в организме человека сразу после рождения: в грудном молоке содержится и хорошо усваивается детьми цитрат цинка. Поэтому это соединение вводится в искусственные смеси для детского питания [11].

Таким образом, общее состояние матери во время беременности, обусловленное питанием, является важным фактором, воздействующим как на материнскую, так и на перинатальную смертность и заболеваемость [7]. С учетом наблюдаемого ограниченного воздействия добавки цинка на исходы беременности, может быть, более целесообразно сконцентрировать исследования на определении путей для улучшения общего состояния женщин, обусловленного питанием, в районах с низким уровнем дохода [16]. В настоящее время ЮНИСЕФ рекомендует предоставлять всем беременным женщинам в развивающихся странах добавки, содержащие целый ряд питательных микроэлементов, включая цинк, железо и фолиевую кислоту, учитывая вероятность того, что они получают недостаточное количество питательных микроэлементов из своего рациона питания [24].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Князева Т. П.* Прогностическое значение определения содержания меди и цинка в плазме крови и волосах беременных женщин группы риска по невынашиванию беременности. *Pacific Medical Journal* 2005; 1: 64–66.
2. *Коноводова Е. Н., Тютюнник В. Л., Якунина Н. А.* Применение поливитаминов при беременности и после родов. *Русский медицинский журнал* 2005; 13 (17): 1126–1129.
3. *Кукес В. Г., Тутельян В. А.* Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии. М.: Палея 2001; 489.

4. *Маркелов М. Ю., Лушов К. А., Федоров Е. О.* Исследование содержания эссенциальных и токсических элементов в крови беременных женщин в норме и патологии. Вестник Россздравнадзора 2012; 6: 39–41.
5. *Ребров В. Г., Громова О. А.* Витамины, макро- и микроэлементы. М. ГЭОТАРМедиа 2008; 957.
6. *Скальный А. В., Рудаков И. А.* Биоэлементы в медицине. М.: ОНИКС 21 век; Мир 2004; 10.
7. *Стрижаков А. Н., Буданов П. В.* Синергичная витаминотерапия – основа оптимизации предгравидарной подготовки и ведения беременных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2006; 5: 69–74.
8. *Фавье М.* Микроэлементы и беременность. Микроэлементы в медицине 2002; 3 (4): 2–6.
9. *Фофанова И. Ю.* Роль витаминов и микроэлементов в сохранении репродуктивного здоровья. Гинекология 2005; 7 (4): 244–249.
10. Цинк в педиатрической практике: учебное пособие; под ред. Л. А. Щелягиной. М. 2001; 84.
11. *Шейбак Л. Н.* Биологическая роль и перспективы использования цинка в перинатологии. Медицинские новости 2003; 5: 21–24.
12. *Ших Е. В.* Витаминно-минеральная недостаточность. Русский медицинский журнал 2004; 12 (23): 11–14.
13. Composition of a multi-micronutrient supplement to be used in pilot programmes among pregnant women in developing countries: report of a workshop UNICEF/UNU/WHO. New York: UNICEF 1999.
14. *Chaffee B. W., King J. C.* Effect of zinc supplementation on pregnancy and infant outcomes: a systematic review. Paediatric and Perinatal Epidemiology 2012; 26 (1): 118–137.
15. *Gard et al.* BMJ 2003; 326: 409–410.
16. Gerardo C. Trace elements in man and Animals California. 2006. June 2–6.
17. *GoseVillar et al.* Nutrition 2003; 133: 1606S–1625S.
18. *King J. C.* Determinants of maternal zinc status during pregnancy. American Journal of Clinical Nutrition 2000; 71: 1334S–1343S.
19. *Mori R.* Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; 7: CD000230.
20. *Prasad A. S.* Zinc and immunity. Molecular and Cellular Biochemistry 1998; 188 (1–2): 63–69.
21. *Prasad A. S.* Zinc in humans: health disorders and therapeutic effects. Микроэлементы в медицине 2014; 15 (1): 3–12.
22. *Prasad A. S.* Biochemistry of zinc. New York: Plenum Press, 1993; 303.
23. *Roungsipragarn R., Borirug S., Herabutya Y.* Plasma zinc level and intrauterine growth retardation: a study in pregnant women in ramathibodi hospital. J. Med. Assoc. Thai. 1999; 82 (920): 178–181.
24. *Shrimpton R.* Zinc deficiency: what are the most appropriate interventions? British Medical Journal 2005; 330: 347–349.

Материал поступил в редакцию 2.09.2015