

эссенциальных элементов. То есть если мы долго проживаем в экологически неблагоприятных условиях, то защитные силы организма истощаются и не могут компенсировать токсический эффект. Большую важность имеет не только доза токсиканта, но и его экспозиция. Поэтому наряду с нутриционной поддержкой используются лекарственные средства, содержащие эссенциальные элементы (цинк, селен и др.), а также хелатные соединения (унитиол, ЭДТА и др.) [6].

Миф 4. *Необходимо регулярно принимать различные микроэлементы в составе комплексных препаратов или БАДов.*

К сожалению, этот подход неправильный. Как иногда шутят мои коллеги, моча такого пациента очень дорогая. В лучшем случае организм избавится от всего лишнего, чего не смог усвоить, в худшем случае — начнет накапливать избытки [10]. Происходит это потому, что выбор препаратов, содержащих микроэлементы, базируется на личных предпочтениях, а не на основе лабораторной диагностики и рекомендаций врача. К счастью, дозировки витаминов и микроэлементов в большинстве БАДов ниже предельно допустимых суточных норм потребления, поэтому большого риска от их применения нет. Тем не менее здесь появляется еще один подводный камень, который может в большей степени повлиять на обмен веществ в организме: между разными микроэлементами существует не только синергизм, но и антагонизм, поэтому несбалансированные коктейли микроэлементов могут существенно нарушить как усвоение элементов в кишечнике, так и распределение в тканях организма и конкурировать за включение в биохимические реакции.

Еще часто приходится слышать, что БАДы не являются лекарственными препаратами, поэтому консультироваться с врачом по поводу их приема необязательно. Однако длительный прием, казалось бы, безопасных препаратов также может привести к нарушению метаболизма химических элементов и витаминов. К сожалению, причинно-следственные связи пациенты не способны оценить как раз из-за отсутствия лабораторной диагностики.

Миф 5. *Болезни накопления микроэлементов (интоксикация) в популяции встречаются нечасто. Эти редкие наследственные заболевания относятся к орфанным (1:10000 человек) и имеют ярко выраженные клинические симптомы.*

Однако следует помнить, что помимо мутаций определенных генов встречается полиморфизм генов, приводящий также к накоплению микроэлементов и интоксикации при более скудной клинической симптоматике и отложенном старте заболевания. Стертые формы, особенно в пожилом

Таблица В.1. Микроэлементозы человека

Группы МТОЗов	Формы	Характеристика
Природные эндогенные	Врожденные	Определяются МТОЗами матери или генетически обусловленным нарушением метаболизма химических элементов
	Наследственные	
Природные экзогенные	Вызваны дефицитом МЭ	Связаны с биогеохимическими особенностями среды, что приводит к развитию эндемических заболеваний
	Вызваны избытком МЭ	
	Вызваны дисбалансом МЭ	
Техногенные	Профессиональные	Обусловлены производственной деятельностью человека, близостью проживания или воздушным и водным переносом токсикантов на отдаление от производства
	Соседские	
	Трансгрессивные	
Ятрогенные	Вызваны дефицитом МЭ	Заболевания и синдромы, связанные с лечением препаратами, содержащими МЭ, медицинскими процедурами
	Вызваны избытком МЭ	
	Вызваны дисбалансом МЭ	

Тем самым были заложены основы для лечения отдельных видов микроэлементозов.

В физиологических условиях в организме наблюдается баланс химических элементов без развития дефицитов или избытков. Особые паттерны питания (вегетарианство, диеты) могут стать причиной развития дефицита элемента в организме. Однако нарушение метаболизма может сопровождаться как генерализованным, так и локальным (отдельные ткани или системы) изменениями содержания элемента. Потребление пищи с избыточным уровнем химических элементов и неконтролируемый длительный прием препаратов, содержащих высокие дозы химических элементов, также являются причиной накопления. Иногда дефициты или избытки не связаны с особенностями питания, а являются результатом генетических нарушений (мутации, полиморфизм генов).

Начальные стадии нарушения метаболизма химических элементов в организме обычно остаются незамеченными. Часто обнаружение дефицитов или избытков является лабораторной находкой. Не секрет, что наше представление о роли микроэлементов в организме сводится к следующему

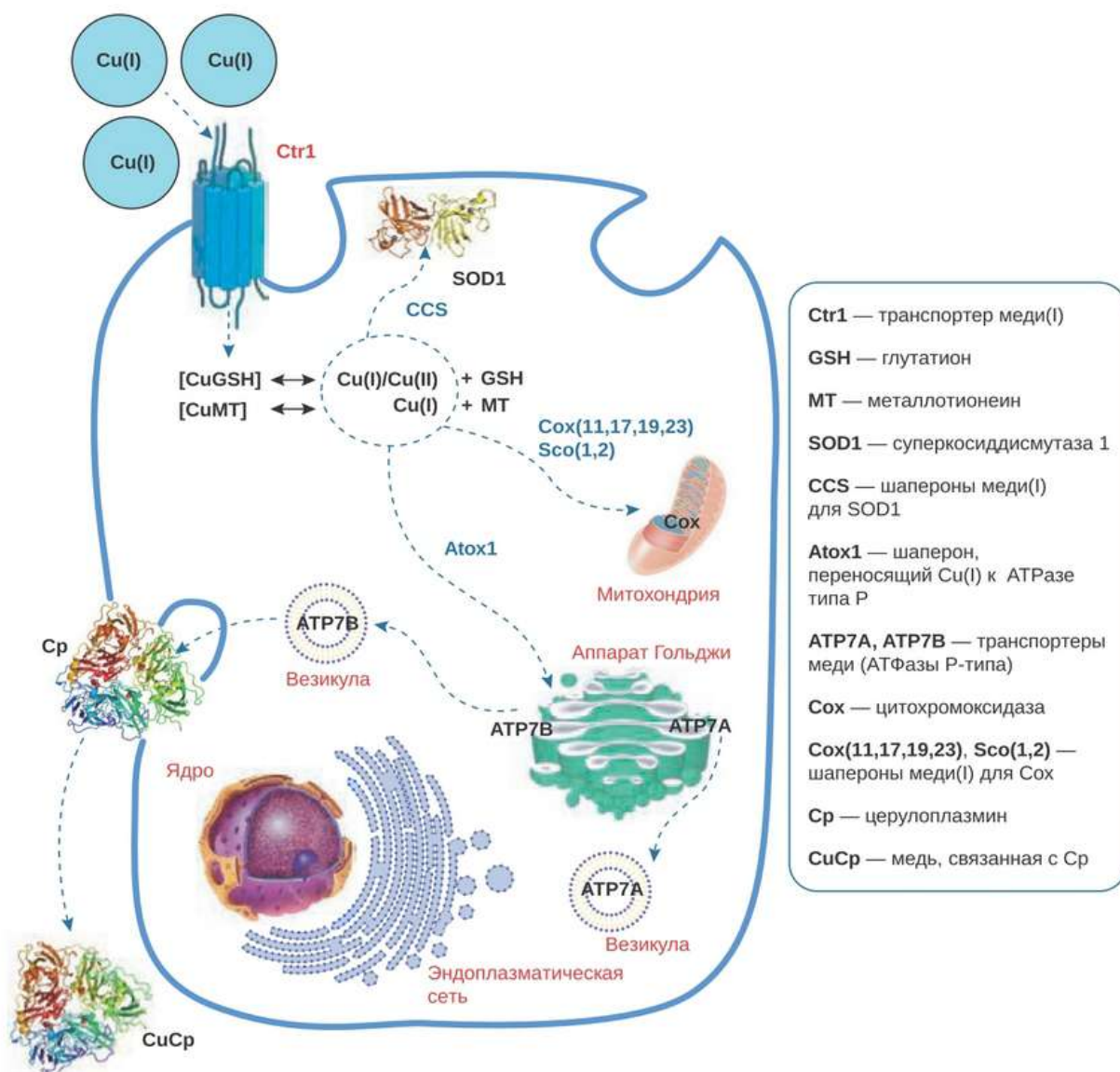


Рис. 1.1. Клеточный метаболизм меди. Поступление меди в клетку регулируется транспортером Ctr1. Внутри клетки уровень свободной меди крайне мал благодаря глутатиону (GSH) и металлотионеинам (MT). Медь переносится в соответствующие компартменты клетки посредством шаперонов. Переносящий медь белок антиоксидант-1 (Atox1) доставляет металл к АТР7А и АТР7В, которые, в свою очередь, отвечают за встраивание меди в синтезированные de novo медьсодержащие белки и за вывод меди из клетки. К супероксиддисмутазе 1 (SOD1) металл переносит шаперон меди для SOD1 (CCS). Доставку меди к цитохром С-оксидазе митохондрий могут осуществлять 6 шаперонов (Cox11, Cox17, Cox19, Cox23, Sco1 и Sco2)

Транспортер Ctr1 связывает одновалентную медь, для этого поступающая с пищей Cu(II) должна быть восстановлена до Cu(I). Восстановление Cu(II) до Cu(I) происходит с помощью **STEAP** (six transmembrane epithelial antigen of prostate — шесть трансмембранных эпителиальных антигенов простаты) — семейства трансмембранных редуктаз — интегральных белков мембраны клеток [209].

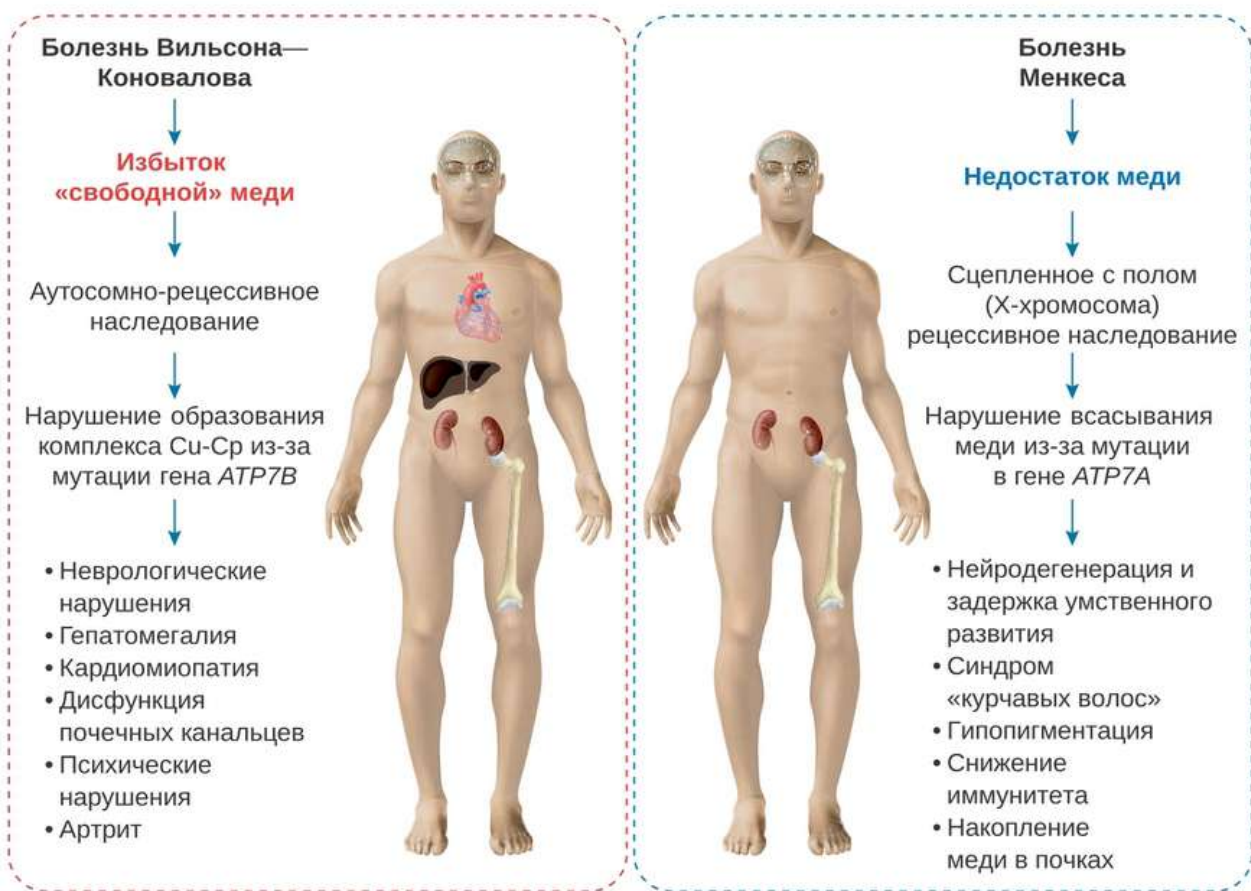


Рис. 1.4. Сравнение обмена меди при болезни Вильсона—Коновалова и болезни Менкеса

Генная мутация секреторного шаперона *ATP7A* обнаружена и у больных синдромом затылочного рога, который проявляется моторными нарушениями, изменениями в синтезе соединительной ткани. Характерные нарушения — задержки развития, когнитивные расстройства, избыточная подвижность суставов, гипопигментация, сверхэластичность кожи, грубая структура волос, кальцинированные экзостозы мозга [302]. Как и при болезни Менкеса, улучшению клинической картины способствует своевременная терапия препаратами меди [270]. Выведение меди из клеток, опосредованное транспортерами *ATP7A/B*, является энергозависимым процессом, что также может объяснять многообразие клинической симптоматики.

1.7.2. Болезнь Вильсона—Коновалова

Белок *ATP7B* кодируется геном, расположенным на хромосоме 13, и по структуре сходен с *ATP7A*. Основная его роль — регулирование гомеостаза меди в печени, и только в печени плода и новорожденного нет высокой экспрессии *ATP7B*. Кроме того, *ATP7B* относится к секреторным транспортерам меди в ЦНС, плаценте, молочных железах и почках. Результатом

2.1.2. Усвоение в желудочно-кишечном тракте

Основная форма цинка в организме человека — $Zn(II)$, именно в этой форме он находится в соединениях и ферментах.

В тонком кишечнике (преимущественно в двенадцатиперстной кишке) абсорбируется 10–40 % всего цинка, поступившего с пищей, в условиях дефицита его абсорбция может увеличиваться до 80 %. Дополнительным источником поступления цинка служит секрет поджелудочной железы и желчь, которые также выбрасываются в двенадцатиперстную кишку (рис. 2.1). В экспериментальных работах установлено распределение цинка в пищеварительных соках: на долю сока поджелудочной железы приходится до 60 %, на долю желчи — 40 % [274]. Повторная абсорбция (реабсорбция) цинка позволяет поддерживать его гомеостаз в организме в условиях дефицита [183]. Этот механизм компенсации нарушается при экзокринной недостаточности поджелудочной железы [32].

Благодаря транспортеру ZIP4 цинк импортируется из просвета кишки в энтероцит [179]. Транспортер ZIP5 отвечает за поступление цинка из

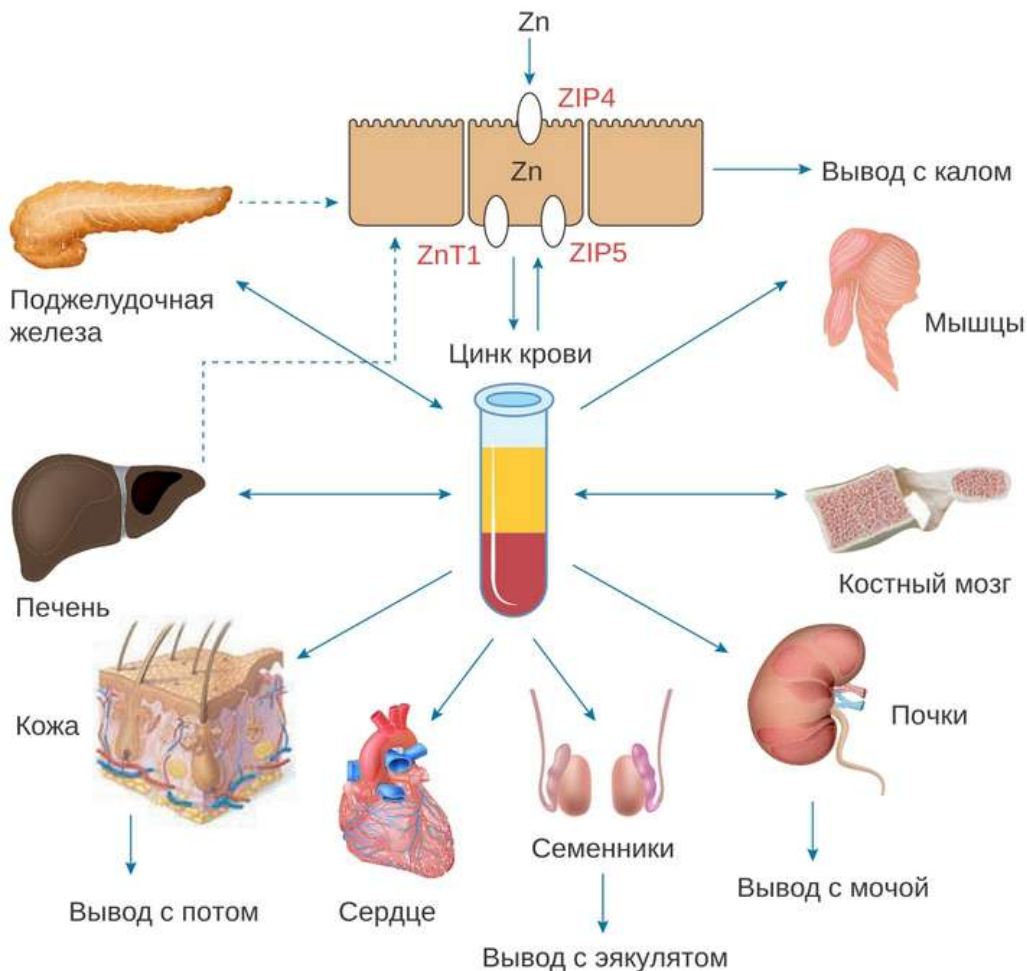


Рис. 2.1. Абсорбция и гомеостаз цинка в организме (пунктирной линией выделена реабсорбция)

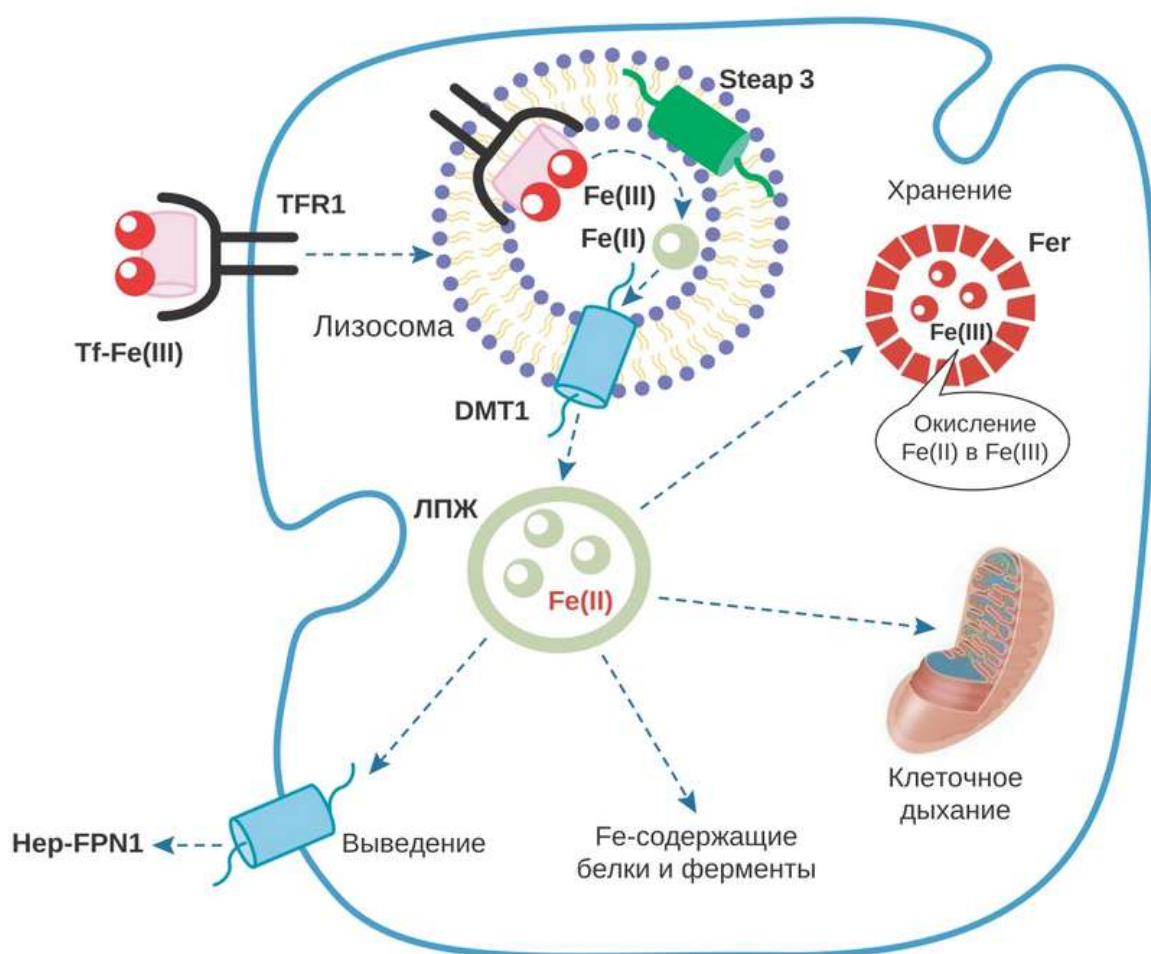


Рис. 3.2. Поступление и распределение железа в клетке.

Tf — трансферрин; *TfR1* — рецептор трансферрина 1; *Fer* — ферритин; *FPN1* — ферропортин 1; *Hep* — гепсидин; *DMT1* — транспортер двухвалентных металлов 1; ЛПЖ — лабильный пул железа

нейшем это соединение принимает активное участие в реакции Фентона, сопровождающейся накоплением активных радикалов кислорода и, как результат, оксидативным стрессом и повреждением тканей (рис. 3.3).

Накопление NTBI отмечается при вторичной перегрузке организма железом, гемолитической анемии, гемохроматозе, терминальных стадиях почечной недостаточности [182]. Эта форма железа транспортируется внутрь клетки благодаря цинковым транспортерам ZIP14 и ZIP8, а также DMT1 в печень, поджелудочную железу и сердце [103, 237].

Транспорт железа внутри клетки. Поступившее с *TfR1* в клетки органов-мишеней железо(III) превращается в железо(II) при участии феррооксиредуктазы эпителиального простатического антигена 3 и затем транспортируется из эндосом с помощью DMT1.

Внутри клеток железо находится в форме ферритина и лабильного пула (ЛПЖ) (см. рис. 3.2). Основу последнего составляет железо(II). Железо из

Кроме того, гем участвует в транспорте кислорода, электронов, поддерживает редокс-потенциал клетки и регулирует экспрессию генов [57, 177].

Комплекс Fe-S — неотъемлемая часть дыхательного комплекса I–III, кофермента Q₁₀, аконитазы митохондрий, ДНК-праймазы и ДНК-хеликазы [60, 187]. Кластер Fe-S содержат также НАДН-убихиноноксидоредуктаза, сукцинатдегидрогеназа, синтетаза липоевой кислоты, биотина и другие. Эти ферменты участвуют в синтезе жиров и белков, репликации ДНК и выработке энергии. Ион железа является кофактором монооксигеназы и диоксигеназы [170].

НАДФН-убихиноноксидоредуктаза участвует в цепи переноса электронов, создающих градиент ионов водорода, необходимый для синтеза АТФ. В реакции окисления НАДФН до НАДФ⁺ образуется супероксидный радикал. Снижение активности фермента способствует выработке ROS и усилению окислительного стресса.

Сукцинатдегидрогеназа — интегральный компонент митохондриальной мембраны, участвует в цикле трикарбоновых кислот и дыхательной цепи переноса электронов. Электронный транспорт, катализируемый данным ферментом, не сопровождается генерацией протонного градиента и не вызывает накопления ROS.

Гемоглобин и миоглобин транспортируют и накапливают кислород. Гемоглобин содержится в эритроцитах, тогда как миоглобин — в мышечных клетках. Белки отличаются по расположению и размеру, но сходны по функции.

Цитохром С-оксидаза присутствует во внутренней мембране митохондрий и катализирует перенос электронов с цитохрома С на кислород с образованием воды. Фермент участвует в создании протонного градиента, необходимого для синтеза АТФ, а также в окислительном фосфорилировании.

Таблица 3.1. Некоторые железосодержащие ферменты и их функции

Фермент	Функция
НАДФН-убихиноноксидоредуктаза	Дыхательная цепь, перенос электронов
Сукцинатдегидрогеназа	Дыхательная цепь, перенос электронов
Гемоглобин и миоглобин	Перенос кислорода и углекислоты
Цитохром С-оксидаза	Энергетический обмен и редокс-потенциал
Пероксидаза и каталаза	Иммунные реакции
Цитохром р450	Обмен веществ, детоксикация
ДНК-праймаза, ДНК-хеликаза	Синтез и восстановление ДНК
Пролилгидроксилаза	Синтез соединительной ткани, ответ на гипоксию
Монооксигеназа и диоксигеназа	Обмен веществ

Таблица 3.4. Причины дефицита железа

Причина	Заболевания и состояния	Механизм
Низкое поступление с пищей	Веганы и вегетарианцы	Низкая биодоступность
Повышение потребностей	Новорожденные, дети, подростки	Быстрый рост
	Беременные	Гемодилюция
Снижение абсорбции	Гастрэктомия, реконструктивные и бариатрические операции	Уменьшение всасывающей поверхности
	Аутоиммунный гастрит	Снижение pH
	Инфекция <i>Helicobacter pilory</i>	Снижение pH и потери крови
	Глютеновая энтеропатия	Снижение всасывающей поверхности
Потери крови	Гельминты	Кровопотери в ЖКТ
	Доброкачественные и опухолевые заболевания	
	Доноры	Периодические заборы крови
	Меноррагии	Менструальная кровь
	Заболевания почек	Гематурия
	Гемолиз	
	Врожденные нарушения свертывающей системы	Системные кровотечения
Травмы и операции		
Воспалительные заболевания	Хронические инфекции	Множественные механизмы
	Почечная недостаточность	
	Сердечная недостаточность	
	Воспалительные заболевания кишечника	
Ятрогенная	Антикоагулянты	Системные кровотечения
	Салицилаты, глюкокортикоиды, НПВС	Кровопотери в ЖКТ
	Ингибиторы протонной помпы, H ₂ -гистаминовых рецепторов	Снижение кислотности

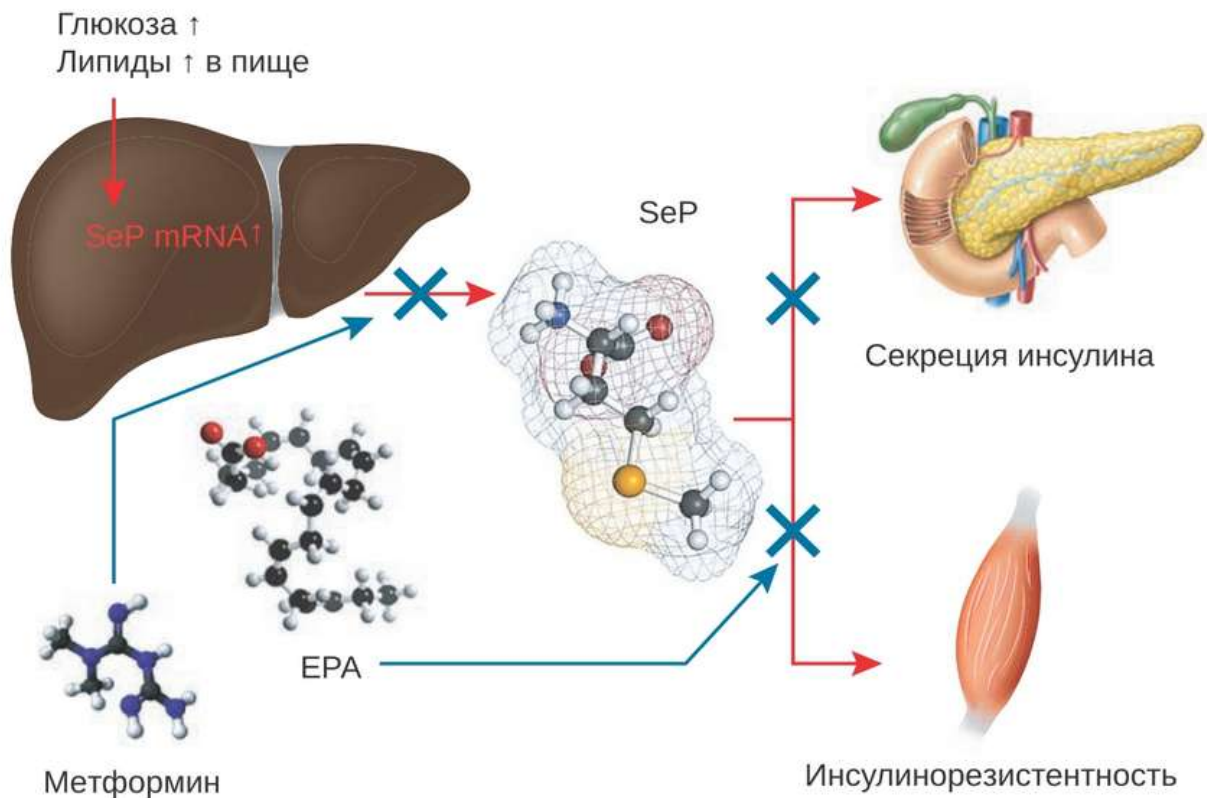


Рис. 4.5. Схема действия метформина и эйкозопентаеновой кислоты на углеводный обмен в условиях избытка селена в организме.

EPA — эйкозопентаеновая кислота, SeP — селенопротеин P, SeP mRNA — мРНК селенопротеина P

4.3.2.4. Женская эндокринная система

У беременных отмечается снижение уровня селена в крови как результат повышенного транспорта к плоду [228]. Дефицит селена у беременных и нарастающий оксидативный стресс может быть причиной выкидышей [11]. Между дефицитом селена у беременных и риском развития преэклампсии и эклампсии выявлена корреляционная связь [143].

Прием препаратов селена улучшал фертильность у женщин. Так, исследование женщин с ранним истощением яичников выявило низкое содержание селена, а также антимюллерова гормона. Терапия селеном в суточной дозе 200 мкг и витамином E в дозе 400 МЕ на протяжении 12 мес. сопровождалась повышением уровня гормона и числа фолликулов в яичниках [172].

4.3.3. Сердечно-сосудистая система

С дефицитом селена в окружающей среде связано развитие эндемической кардиомиопатии, которая получила название болезнь Кешана. Заболевание было распространено на северо-востоке Китая и связано с низким содержанием селена в почве, воде и пищевых продуктах [235]. Развитие