

## УРОВЕНЬ ОБЩЕГО ЦИНКА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЛИЦ ИЗ ГРУПП РИСКА КАК КОМПОНЕНТ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Шевцова В.И., Зуйкова А.А., Котова Ю.А., Пашков А.Н.

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации», Воронеж, e-mail: ShevVI@yandex.ru*

Проведен анализ влияния курения на содержание микроэлемента цинка в организме. Исследовано содержание общего цинка в сыворотке крови людей с различным статусом курения – активных и пассивных курильщиков, а также людей, не имеющих курящих в ближайшем окружении. Оценка статуса курения производилась по результатам заполнения специально разработанной анкеты, включающей вопросы об активном курении, количестве ежедневно выкуриваемых сигарет, стаже курения. Для некурящих задавались вопросы о вдыхании вторичного табачного дыма дома, на работе, на улице. Выявлены статистически значимые различия показателя «уровень общего цинка» в исследуемых группах. Также выявлена обратная корреляционная зависимость между индексом курения, стажем курения и общим уровнем цинка. На втором этапе исследования выявлены достоверные различия показателя «уровень общего цинка» у курящих лиц с респираторными симптомами и некурящих без них. Корреляция показателей функции внешнего дыхания и общего уровня цинка в сыворотке крови позволяет использовать этот показатель в комбинации с инструментальными методами исследования при ранней диагностике хронической обструктивной болезни легких, которая в 90 % случаев является результатом длительного курения.

Ключевые слова: микроэлементы, цинк, курение, хроническая обструктивная болезнь легких, скрининг.

## LEVEL OF THE ZINC IN SERUM OF BLOOD OF PERSONS FROM RISK GROUPS AS THE COMPONENT OF EARLY DIAGNOSIS OF THE CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

Shevtscova V.I., Zujkova A.A., Kotova Yu.A., Pashkov A.N.

*Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, e-mail: ShevVI@yandex.ru*

The analysis of influence of smoking on the maintenance of a microcell of zinc on an organism is carried out. Content of the general zinc in serum of blood of people with various status of smoking - active and passive smokers, and also people of not having smokers in the immediate environment is investigated. Assessment of the status of smoking it was made by results of filling of specially developed questionnaire including questions of active smoking, quantity of daily smoked cigarettes, a smoking experience. For non-smoking questions of inhalation of secondary tobacco smoke of the home, at work, on the street were set. Statistically significant distinctions of an indicator "the level of the general zinc" in the studied groups are revealed. The inverse correlation relation between a smoking index, an experience of smoking and the general level of zinc is also revealed. At the second investigation phase reliable distinctions of an indicator "the level of the general zinc" at the smoking persons with respiratory symptoms and non-smoking without them are revealed. Correlation of indicators of function of external breath and the general level of zinc in serum of blood allows to use this indicator in a combination with instrumental methods of a research at early diagnosis of a chronic obstructive lung disease which in 90 % of cases is result of long smoking.

Keywords: minerals, zinc, smoking, chronic obstructive lung disease, screening.

Существует достаточно теорий, подтверждающих роль микроэлементов в патогенезе заболеваний человека. Известно, что некоторые заболевания сейчас можно назвать «экологозависимыми» [12]. Цинк является кофактором многих ферментов, дефицит этого микроэлемента отражается на работе нервной, иммунной систем, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата и кожи [10].

Представляется ясным, что для функционирования организма необходим нормальный макро- и микроэлементный статус. На достаточное содержание микроэлементов в организме человека оказывают влияние множество факторов – поступление с пищей в необходимом количестве, нормальное функционирование органов, участвующих в обмене микроэлементов, а также баланс с микроэлементами – а- и антагонистами. Отклонение в любом звене обмена приводит к дефициту микроэлемента, что в свою очередь является предпосылкой формирования патологических состояний.

Нельзя не отметить, что курение является одной из предпосылок развития дефицита микроэлементов [2]. По данным Глобального опроса населения о пользовании табачными изделиями в 2009 г. доля курящих среди взрослого населения России составляет почти 40 %, людей, курящих пассивно – более 50 % [5]. Столь высокий показатель объясняет высокую распространенность хронической обструктивной болезни легких (общая заболеваемость на 2015 год составляет 5840,8 на 100 тыс. населения), ведь курение выделено рабочей группой GOLD в качестве основного предиктора развития заболевания и предполагает акцентирование внимания врачей на группах риска – активных и пассивных курильщиках [4].

Сведения о патогенезе ХОБЛ позволяют предположить, что цинк является одним из микроэлементов, содержание в организме которого отразится на течении и прогрессировании заболевания. Известно, что одним из компонентов формирования обструкции бронхов является нарушение равновесия в системе ферментов, обеспечивающих протеолиз и тормозящих протеолитические процессы. Среди таких ферментов особо активны цинк-содержащие металлопротеиназы – эластаза нейтрофилов и матриксные металлопероксидазы, продуцируемые клетками воспаления – нейтрофилами и макрофагами [7,8]. Выявлена обратная корреляционная зависимость между показателями спирометрии (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ ФЖЕЛ) и уровнем нейтрофильной эластазы у больных ХОБЛ [11]. Также одним из компонентов патогенеза ХОБЛ является оксидативный стресс, на борьбу с которым направлено действие еще одного цинк-содержащего фермента – супероксиддисмутазы.

Вышеизложенное подтверждает значение цинка в формировании хронической обструктивной болезни легких и делает актуальным изучение содержания этого микроэлемента в группах риска формирования ХОБЛ – у курящих людей и вдыхающих вторичный табачный дым.

Целью настоящего исследования явилось изучение содержания катионов цинка в сыворотке крови активных и пассивных курильщиков.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на базе ФГБОУ ВО Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики. В исследовании приняли участие 145 человек (средний возраст  $45,0 \pm 1,06$  года), проходивших периодический медицинский осмотр, из них 59 мужчин (средний возраст  $41,5 \pm 1,45$  года) и 65 женщин (средний возраст  $47,9 \pm 1,42$  года). Из исследования исключались больные сопутствующей хронической патологией с целью верификации влияния курения на изменения содержания цинка. Все участники исследования дали информированное добровольное согласие, после чего было проведено анкетирование, спирометрия с определением жизненной емкости легких, а также забор крови.

Используемая анкета включала вопросы о возрасте, наличии сопутствующих заболеваний и статусе курения, далее для курящих – о числе лет курения и количестве выкуриваемых сигарет в день, а для некурящих – о воздействии табачного дыма дома, на работе и в общественных местах. Также в анкете были представлены вопросы о наличии респираторных симптомов – кашля и одышки.

Спирометрия проводилась с помощью портативного сухого спирометра ССП. Регистрировалось значение жизненной емкости легких на выдохе.

Далее исследовалось общее содержание цинка в сыворотке калориметрическим методом с использованием наборов фирмы «Витал Девелопмент Корпорэйшн». К 1,0 мл монореагента добавляли 0,05 мл сыворотки крови (в опытной пробе), 0,05 мл калибратора (в калибровочной пробе) и 0,05 мл бидистиллированной воды (в холостой пробе), фотометрировали на спектрофотометре RALClimaMC-15 при 560 нм. Расчет производился по формуле:

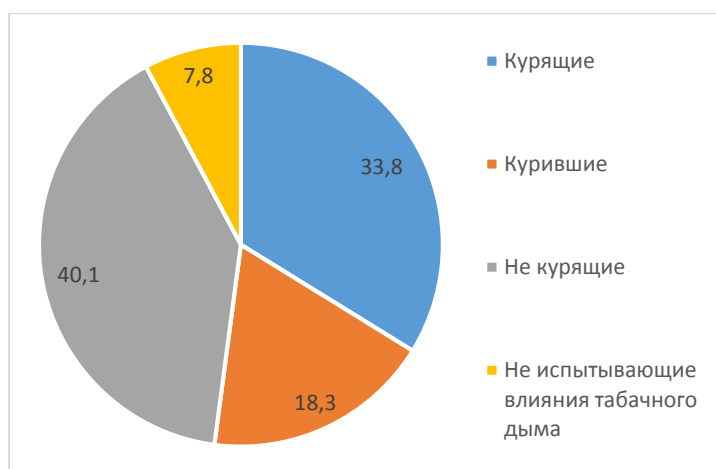
$$C = A_{оп}/A_{кал} \times 30,6 \text{ [мкмоль/л]}.$$

Статистическая обработка данных производилась с помощью программ MicrosoftExcel 2010 и Statistica 6.0 с использованием критерия Краскела – Уоллеса. Н-критерий Краскела – Уоллеса – это обобщение критерия Манна – Уитни на случай для более двух независимых выборок. Критерий не требует предположения о нормальности распределения. Нулевая гипотеза  $H_0$  – между выборками существуют лишь случайные различия. Альтернативная гипотеза  $H_1$  – между выборками существуют неслучайные различия по уровню исследуемого признака. Отличия между группами считались достоверными при  $p \leq 0,05$ . При использовании коэффициента ранговой корреляции Спирмена тесноту связи между признаками оценивали следующим образом: коэффициент  $< 0,3$  считался показателем слабой связи,  $0,4-0,7$  – средней и  $\geq 0,7$  – сильной.

## **Результаты исследования**

После проведения анализа анкетных данных и исключения из исследования лиц с сопутствующей хронической патологией, исследуемые были разделены на 4 группы: группа 1 – курящие (N=43, средний возраст  $39,83 \pm 1,64$ ), группа 2 – курившие в прошлом (N=23, средний возраст  $44,8 \pm 2,6$ ), группа 3 – не курящие, но имеющие курящих в ближайшем окружении (N=51, средний возраст  $46,76 \pm 1,67$ ) и 4 группа – не курящие и не имеющие курящих в ближайшем окружении (N=10, средний возраст  $48,9 \pm 2,7$  лет).

От общего числа лиц, принявших участие в исследовании, курящие составили 33,8 %, курившие в прошлом – 18,3 %, не курящие, но имеющие курящих в ближайшем окружении – 40,1 %, не курящие и не имеющие курящих в ближайшем окружении – 7,8 % (рис.1).



*Рис.1. Распределение принявших участие в исследовании лиц на группы*

В ходе исследования было выявлено достоверное различие уровня цинка в сыворотке крови между группами курящих, куривших и не курящих и не испытывающих влияния табачного дыма ( $p < 0,05$ ). В группе курящих средний уровень цинка составил  $9,8 \pm 0,5$  мкмоль/л; в группе куривших в прошлом –  $16,8 \pm 0,6$  мкмоль/л, в группе некурящих –  $22,2 \pm 0,86$  мкмоль/л, в группе не имеющих курящих в ближайшем окружении –  $22,1 \pm 1,64$  мкмоль/л (рис. 2). При сравнении с референтными значениями выявлено снижение уровня общего цинка в группе курящих ниже нормы ( $16 \pm 6,2$  мкмоль/л [9]) (рис. 2).

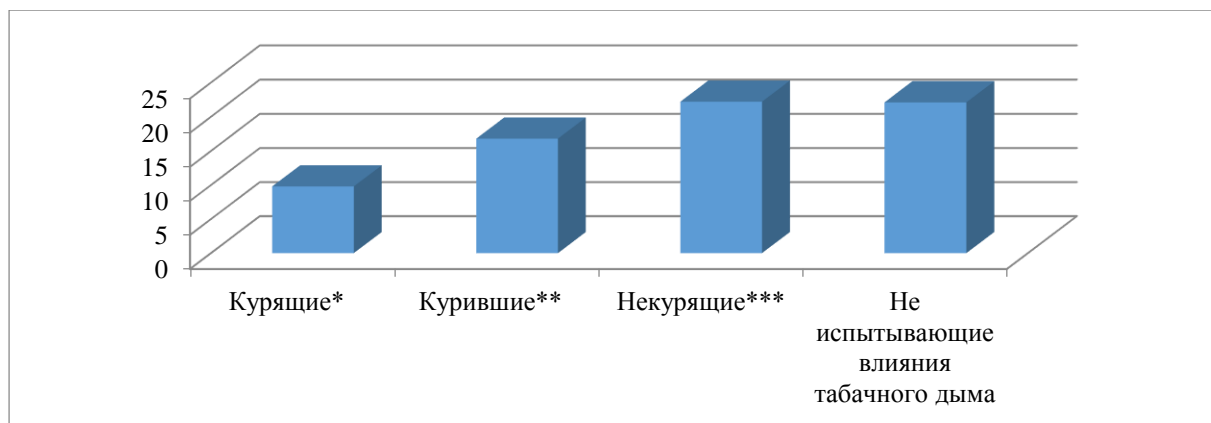


Рис. 2. Уровень цинка в исследуемых группах (мкМ)

Примечание: \* – различия в группах «Курящие» и «Не имеющие курящих в ближайшем окружении» значимы при  $p \leq 0,05$ , \*\* – различия в группах «Курившие» и «Не имеющие курящих в ближайшем окружении» значимы при  $p \leq 0,05$ , \*\*\* – различия в группах «Некурящие» и «Не имеющие курящих в ближайшем окружении» значимы при  $p \leq 0,05$ .

Известно, что патогенетические изменения в бронхах и легочной ткани происходят задолго до клинических проявлений и изменений на спирометрии, характерных для ХОБЛ. Цинксодержащими являются такие провоспалительные ферменты, как матриксные металлопротеиназы, антиоксидантный фермент супероксиддисмутаза [7,8]. По нашему мнению, снижение уровня общего цинка в сыворотке курящих людей связано, в том числе, с транспортировкой его в очаг местного воспаления, возникающий в мелких бронхах при формировании ХОБЛ, включении микроэлемента в состав провоспалительных ферментов, их ингибиторов и активаторов.

Средний индекс курения (ИК) в группе курящих составил  $16,2 \pm 2,02$  пачка/лет. Длительное систематическое курение активирует в дыхательных путях курящих каскад патогенетических процессов [1,6]. Однако изменение показателей функции внешнего дыхания на данном этапе минимальны и не будут зарегистрированы при исследовании спирометрии. В связи с тем, что основным методом диагностики ХОБЛ является именно спирометрия, постановка диагноза ХОБЛ на данном этапе затруднена. В нашем исследовании лишь у четверти курильщиков с ИК более 10 (достоверный фактор развития ХОБЛ) зарегистрировано снижение значения показателя % ЖЕЛ от должных значений. Между значениями % ЖЕЛ от должной и уровнем общего цинка определена достоверная сильная положительная корреляционная связь ( $r=0,72, p=0,005$ ), позволяющая сделать вывод, что уровень общего цинка косвенно отражает патогенетические изменения в легочной ткани при ХОБЛ. Соответственно, использование измерения концентрации общего цинка совместно с инструментальными методами исследования функции легких позволит сделать более точной оценку наличия и степени обструктивных изменений.

Установлена достоверная сильная обратная корреляционная зависимость между индексом и стажем курения и уровнем общего цинка в сыворотке крови ( $r=-0,79$ ,  $p=0,001$ ), что подтверждает влияние табакокурения на содержание микроэлемента цинка в сыворотке крови. С увеличением количества выкуриваемых сигарет в день и длительности курения усугубляются патогенетические изменения в легочной ткани и бронхах, активность провоспалительных ферментов возрастает – растет риск развития ассоциированной с курением ХОБЛ [3,6].

Одинаковый уровень цинка у пассивных курильщиков и людей, не имеющих в ближайшем окружении курильщиков, вероятно, сигнализирует о повсеместном влиянии табачного дыма, а также о субъективной оценке обследуемых влияния табачного дыма на свой организм. Ошибочная субъективная оценка заставляет задуматься об эффективности опросников при скрининговых исследованиях заболеваемости ХОБЛ и обсудить вопрос о комбинации этого метода с объективными – лабораторными либо инструментальными.

На втором этапе исследования оценивался уровень цинка у лиц, имеющих респираторные симптомы. По результатам анкетирования в группах курящих и некурящих бывших и пассивных курильщиков были отобраны лица, которые предъявляли жалобы на кашель и одышку. Таких оказалось 18 человек в группе курящих и 22 человек в группах некурящих, что составило 28 % от принявших участие в исследовании.

Уровень общего цинка у курящих с респираторными симптомами достоверно ниже ( $p<0,05$ ) этого показателя у некурящих без респираторных симптомов (рис. 3).

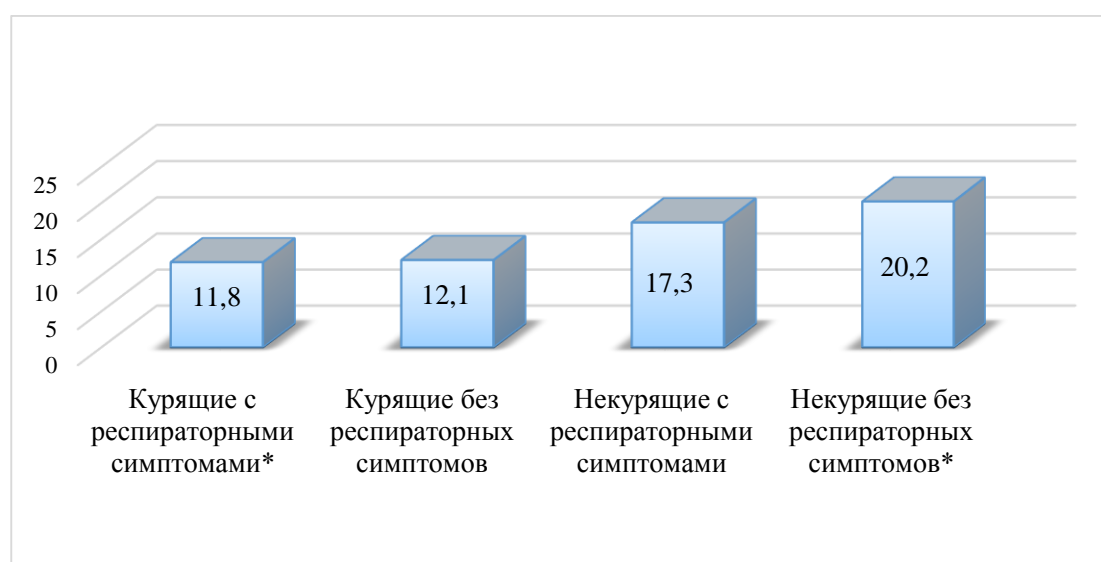


Рис. 3. Общий уровень цинка в сыворотке крови лиц с респираторными симптомами, мкМ

Примечание: \* – различия между группами «курящие с респираторными симптомами» и «некурящие с респираторными симптомами» значимы при  $p\leq 0,05$ .

Полученные данные представляют клинический интерес. Наличие кашля и одышки рабочей группой GOLD рассматривается как один из критериев, используемых при постановке диагноза хронической обструктивной болезни легких наряду с наличием факторов риска развития болезни и изменениями функции внешнего дыхания. Уровень общего цинка у пациентов из группы риска ХОБЛ в данном случае может рассматриваться как маркер развивающихся патологических изменений.

Представляет интерес исследование концентрации свободного и связанного цинка у выделенных в данном исследовании групп для подтверждения участия микроэлемента в воспалительном процессе в тканях бронхов и легких.

### **Выводы**

1. Общий уровень цинка статистически различается у курящих ( $9,8 \pm 0,5$  мкмоль/л), куривших в прошлом ( $16,8 \pm 0,6$  мкмоль/л) и некурящих ( $22,2 \pm 0,86$  мкмоль/л) лиц.
2. Уровень общего цинка в сыворотке крови у курящих ниже принятых референтных значений и составляет  $9,8 \pm 0,5$  мкмоль/л.
3. Концентрация общего цинка в сыворотке крови лиц, не имеющих курящих в ближайшем окружении, по результатам анкетирования ( $24,2 \pm 0,86$  мкмоль/л), не отличается от уровня общего цинка у пассивных курильщиков ( $24,1 \pm 1,64$  мкмоль/л), что свидетельствует о неадекватной субъективной оценке влияния табачного дыма на свой организм и требует использования комбинации анамнестических опросников с инструментальными или лабораторными методами исследования при диагностике ХОБЛ.
4. Ввиду того, что уровень общего цинка в сыворотке крови коррелирует с показателями функции внешнего дыхания, возможно его использование в качестве показателя, отражающего изменения легочной ткани, в комбинации со стандартными методами исследования ХОБЛ при постановке диагноза, оценке динамики заболевания.

### **Список литературы**

1. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание [Текст] / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 104-116.
2. Агаджанян Н.А. Элементный портрет человека: заболеваемость, демография и проблема управления здоровьем нации [Текст] / Н.А. Агаджанян, А.В. Скальный, В.Ю. Детков // Экология человека. – 2013. – № 11. – С. 3-12.
3. Винников Д.В. Курение ведет к ускоренному снижению функции легких у работников высокогорья [Текст] / Д.В. Винников // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 3. – С.31-34.

4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.). Белевский А.С. (ред.) [Текст]. – Москва, 2015. – 92 с.
5. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака. Российская Федерация: Страновой отчет [Текст]. – 2009. – 172 с.
6. Малыхин Ф.Т. Изучение значения распространенности курения среди пожилых больных хроническими заболеваниями легких для показателей функции внешнего дыхания [Текст]/ Ф.Т. Малыхин // Известия самарского научного центра Российской академии наук. – 2012. – Т.14, №5(2). – С.561-563.
7. Рогова Л.Н. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) [Текст]/Л.Н. Рогова, Н.В. Шестернина, Т.В. Замечник, И.А.Фастова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – №18 ( 2). – С. 86-89.
8. Цветкова О.А. Роль макрофагов и цитокинов в формировании воспаления и прогрессировании хронической обструктивной болезни легких [Текст]/ О.А. Цветкова, А.М. Абидов // Российские медицинские вести. – 2010. – № 3. – С. 21-25.
9. Шейбак В.М. Транспортная функция сывороточного альбумина: цинк и жирные кислоты [Текст]/ В.М. Шейбак //Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2015. – № 14 (2). – С.16-22.
10. Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine // Bioinformatics in the Post-Genomic Era (series) / Ed. by I.Yu. Torshin. – N.Y.: Nova Biomedical Books, 2009.
11. Bizeto L. Inter relationship between serum and sputum in inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease / Bizeto L., Mazzolini A.B., Ribeiro M., Stelmach R., Cukier A., Nunes MPT // Braz J. Med Biol Res. 2008. 41(3). P. 193.
12. King, J.C. Zinc: an essential but elusive nutrient// Am J Clin Nutr. – 2011. – 8. – 94(2). – P.679–684.