<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-96-97>

ДИСЭЛЕМЕНТОЗЫ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ

**Литвинцев Б.С.¹, Иванов М.Б.¹, Литвиненко И.В.², Рейнюк В.Л.¹,
Фомичев А.В.¹, Великова В.Д.¹**

¹Институт токсикологии ФМБА России, ²ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Современная жизнь протекает на фоне активного внедрения химии в повседневный быт. На сегодняшний день в мире синтезировано более 3 миллионов химических веществ, большинство из которых являются вредными для организма [2, 3]. Изучение официальных данных, представленных в открытых статистических источниках Министерства здравоохранения Российской Федерации, показало, что частота случаев выявления отравлений различными веществами в 2017-2018 годах составила 64,4-69,0 зарегистрированных больных на 100 тысяч населения. Сердечно-сосудистые заболевания, психоневрологические расстройства, проблемы пищеварения, патология органов дыхания, нарушения мочевыделительной функции зачастую связаны с избыточной химической нагрузкой [1].

Разнообразие химических элементов, прямо или опосредованно обладающих нейротоксическим эффектом, привело к тому, что неврологические и психоэмоциональные расстройства занимают одну из ведущих позиций в структуре заболеваний, связанных с химическим воздействием. Большинство веществ, обладающих нейротоксическим эффектом, оказывают недифференцированное поражающее воздействие на организм человека, приводя к развитию полиморфных нарушений, но некоторые из них способны избирательно влиять на структуры центральной или периферической нервной системы. К таким нейротоксикантам относятся соединения различных металлов, большинство из которых широко распространены в окружающей среде [9]. Источниками попадания металлов в организм чаще всего являются вода, пищевые продукты, промышленная пыль, аэрозоли, некоторые лекарственные средства и кустарные наркотические препараты [2, 3, 6]. Однако известны случаи и необычных отравлений, связанных с инъекционным путем попадания яда в организм [10].

Среди всех нейродегенеративных заболеваний значительное внимание в неврологии уделено болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и боковому амиотрофическому склерозу (БАС), поскольку до настоящего времени причины их развития остаются обсуждаемыми. Так, в частности, инфекционная и аутоиммунная теории происхождения БАС, доминировавшие долгое время, на сегодняшний день не нашли должного подтверждения. В настоящее время основной считается генетическая теория происхождения заболевания [6]. Около 20 % семейного и 5-7 % спорадического БАС связано с мутациями в гене медь-цинк зависимой супероксиддисмутазы – фермента, утилизирующего свободные радикалы [4, 7].

Большинство нейродегенеративных заболеваний объединяет этиология, связанная с недостатком или с избытком уровня ряда микроэлементов – алюминия, меди, кадмия, свинца и др. Широко известно, что разные протеазы обладают неодинаковой чувствительностью к ионам металлов. В частности, катепсин D резистентен к ингибции большинством металлов, а пироглутамил-аминопептидаза, участвующая в инактивации гамма-аминомасляной кислоты наиболее чувствительна к ингибции даже низкими концентрациями металлов. Некоторые металлы, например, кальций и магний, не способны ингибировать лизосомальные и цитоплазматические протеазы ни в какой концентрации, в то время как медь, кадмий, свинец и цинк проявляют ингибирующую активность уже в незначительных концентрациях. Ионы железа, никеля и меди селективно нарушают процессы посттрансляционного гликозилирования b-дофамин-гидроксилазы, влияя, таким образом, на метаболизм нейромедиатора дофамина и развитие болезни Паркинсона. Доказано, что и медь принимает участие в молекулярных механизмах дегенерации клеток черной субстанции на различных стадиях болезни Паркинсона. В экспериментальной модели болезни Паркинсона показана способность цинка, меди и кобальта подавлять процессинг белка, в частности образование предшественника амилоида (APP). В то же время известно, что именно нарушение деградации аномальных форм белка APP играет важную роль в патогенезе болезни Альцгеймера. О роли алюминия в нейротоксикологии ЦНС имеются сотни публикаций. Предполагается, что в результате нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера ионы алюминия могут накапливаться в мозговой ткани, нарушая фосфорилирование тубулина, тау-белка и микротубуло-ассоциированных белков. В патогенезе болезни Альцгеймера не исключена роль кальция, железа, цинка и ртути. Возможно, что алюминий включается в трансферрин и занимает место железа. Кроме того, алюминий связывает ферритин, нарушая высвобождение железа, и в результате возрастает окислительное повреждение тканей [2, 3, 4, 11].

Вполне обоснованный интерес представляют экстрапирамидные нарушения у потребителей кустарно изготовленных психоактивных веществ, в разработке которых используются соединения металлов, в частности марганца. При этом, несмотря на, как правило, коллективное употребление наркотиков «из одного шприца» поражение базальных ганглиев металлотороксикантами развивается не у всех наркопотребителей. Следует отметить, что механизм метаболизма марганца в организме до сих пор остается не до конца изученным [5, 8].

Анализ статистических источников Министерства здравоохранения Российской Федерации показал, что заболеваемость экстрапирамидными и другими двигательными расстройствами находится на высоком уровне и в 2017 году составляла 269,9 зарегистрированных больных на 100 тысяч взрослого населения. Эти негативные

данные сопоставимы с частотой выявления инфаркта мозга в 2017 году – 266,9 на 100 тысяч населения. Характер течения большинства нейродегенеративных заболеваний требует немалых экономических затрат на диагностику и терапию. Посчитано, что стоимость лечения в рамках территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи при выявлении нейродегенеративных заболеваний и деменции на существующем уровне первичной заболеваемости составляет не менее 4 млрд. рублей в год.

Анализ работы ФГБУН ИТ ФМБА России с населением Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа за последние пять лет показал, что при токсико-химических исследованиях крови и мочи у лиц, обратившихся за медицинской помощью в консультативно-диагностическую поликлинику института (n=1157), превышение нормативных значений содержания соединений тяжелых металлов наблюдалось у 10,6 % респондентов, среди них следует отметить превышения марганца (5,4 %), ртути (2,9 %), кадмия (1,2 %), свинца (0,5 %) и др.

Изучение отечественных и зарубежных публикаций в совокупности с собственными клиническими наблюдениями подтверждает неполную изученность темы влияния дисбаланса металлов на развитие и течение нейродегенеративных процессов, что, в свою очередь, существенно актуализирует проблему правильного выбора методов диагностики, лечения и профилактики при данных заболеваниях.

Качественное изучение проблематики воздействия соединений металлов на организм человека возможно только при условии активного научно-практического взаимодействия между специалистами целого ряда медицинских специальностей (неврология, токсикология, психиатрия, наркология, внутренние болезни и др.). Перспективные совместные исследования, направленные на изучение элементного состава в биосредах при нейродегенеративных заболеваниях, позволят практически использовать накопленный научный потенциал.

Универсальный междисциплинарный подход за контролем уровня металлов у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями позволит, в свою очередь, своевременно и точно определить этиологическую связь патологии с нарушениями элементного статуса, что в дальнейшем будет способствовать патогенетически обусловленной дифференцированной терапии неврологических расстройств.

Литература

1. Абрамова, И.Ж. Вредные вещества в промышленности / И.Ж. Абрамова, И.Д. Гадаскина, Ю.Д. Зильбер [и др.] // Том III, Неорганические и элементоорганические соединения; под ред. Н.В. Лазарева, И.Д. Гадаскиной. – Л.: «Химия», 1977. – 608 с.
2. Аликбаева, Л.А. Элементы I–IV групп периодической системы и их неорганические соединения / Л.А. Аликбаева, Т.Д. Дегтярева, А.П. Ермолаева-Маковская [и др.] // Вредные вещества в окружающей среде; под ред. В.А. Филова. – СПб.: НПО «Профессионал», 2005. – 462 с.
3. Аликбаева, Л.А. Элементы V–VIII групп периодической системы и их неорганические соединения / Л.А. Аликбаева, Т.Д. Дегтярева, А.П. Ермолаева-Маковская [и др.] // Вредные вещества в окружающей среде; под ред. В.А. Филова – СПб.: НПО «Профессионал», 2006, 2007. – 452 с.
4. Громова, О.А. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии / О.А. Громова, А.В. Кудрин. – М.: «АЛЕВ-В», 2001. – 272 с.
5. Левин, О.С. Эфедроновая энцефалопатия / О.С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.М. Корсакова. – 2005. – № 7. – С. 12–20.
6. Моткова, И.В. Боковой амиотрофический склероз (клинико-электронейромиографический и нейропсихологический анализ: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.В. Моткова. – Смоленск: «Принт-экспресс», 2008. – 26 с.
7. Ahn, J.S, Mercury poisoning in a fisherman working on a pelagic fishing vessel due to excessive tuna consumption / J.S. Ahn, K.W. Kang, W.Y. Kang [et al.] // J. Occup. Health. – 2018. – Vol. 60, № 1. – p. 89–93.
8. Chen, P. Manganese metabolism in humans / P. Chen, J. Bornhorst, M. Aschner // Front. Biosci. (Landmark Ed.). – 2018. – Vol. 1, № 23. – p. 1655–1679.
9. Chen, P. Iron and manganese-related CNS toxicity / P. Chen, M. Totten, Z. Zhang [et al.] // Expert Rev. Neurother. – 2019. – Vol. 19, № 3. – p. 243–260.
10. Malkani, R. Ataxia and cranial neuropathies from subcutaneously injected elemental mercury / R. Malkani, J.M. Weinstein, N. Kumar [et al.] // Clin. Toxicol. – 2011. – Vol. 49, № 1. – p. 334–336.
11. Mui, A.C. Aluminum and Alzheimer's disease: a new look / A.C. Mui, O. Benga // J. Alzheimer's disease. – 2006. – Vol. 10, № 2–3. – p. 179–201.