

Рувинская Г. Р.

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

*Казанская государственная медицинская академия – филиал
Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Казань*

Резюме. Проведен анализ элементного состава ротовой жидкости 35 пациентов с болезнью Паркинсона. По сравнению с контрольной группой в ротовой жидкости у больных наблюдается избыток содержания некоторых токсичных микроэлементов: Ва (в 36,5 раза), Pb, Al, Cd, Ni (в 1,5 раза), As (в 3 раза). Эссенциальные микроэлементы, наоборот, имеют тенденцию к снижению: определяется относительный недостаток Fe, Cr, Se – на 7–11%. не меняется содержание Co, Sb, V, Ag, а уровень Ca, Mg, Zn достоверно повышен. Нарушение водно-солевого барьера проявляется уменьшением Na и увеличением уровня K.

Ключевые слова: ротовая жидкость; элементный состав; болезнь Паркинсона; токсичные и эссенциальные микроэлементы.

Ruvinskaya G. R.

STUDY OF MICROELEMENTS OF MOUTH FLUID IN PATIENTS WITH NEURODEGENERATIVE DISEASES

*Kazan State Medical Academy – a branch of the Federal State Budgetary
Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical
Academy of Continuing Professional Education" of The Ministry of Health Russian
Federation, Kazan*

Summary. The analysis of microelements level in oral fluid of 35 patients with Parkinson's disease has been conducted. Compared with the control group in the oral fluid of patients there is an excess content of some toxic microelements: Ba (36.5 times), Pb, Al, Cd, Ni (1.5 times), As (3 times). Essential microelements by contrast, have tended to decline: measured relative lack of Fe, Cr, Se – by 7–11%. The contents of Co, Sb, V, Ag do not change, the level of Ca, Mg, Zn significantly increased. Disruption of water-salt barrier manifests a decrease of Na level and increase the level of K.

Keywords: oral fluid; elemental composition; Parkinson's disease; toxic and essential microelements.

В последние годы в клиническую практику врачей различных специальностей все больше входит исследование элементного состава биологических сред организма. Полученные сведения являются основой для разработки новых методов коррекции различных дисметаболических состояний [1, 2]. Микроэлементы (МЭ) – это группа химических элементов, которые

содержатся в организме человека и животных в очень малых количествах. Это не случайные ингредиенты тканей и жидкостей, а компоненты закономерно существующей очень древней и сложной физиологической системы, участвующей в регуляции всех жизненных функций на всех стадиях развития. Микроэлементы, являясь составной частью многих биоструктур (в частности, активными центрами некоторых ферментов), участвуют в важнейших биохимических процессах – окислительно-восстановительных реакциях, свободно-радикальном окислении, синтезе белка, дифференцировке и росте тканей, взаимодействии с нуклеиновыми кислотами и составляющими их мономерами. Концентрация микроэлементов в тканях строго сбалансирована и поддерживается гомеостазом [3]. Кинетика, распределение, депонирование ионов металлов подчиняются биохимической регуляции макроорганизма [4], имеет место реципрокная регуляция уровня содержания МЭ. По состоянию ионного баланса в биосубстратах можно составить представление о метаболических изменениях, протекающих с участием металлосодержащих молекул [5].

В современной классификации микроэлементы делят в зависимости от так называемого иммуномодулирующего эффекта (способности влиять на иммунную систему) на эссенциальные и иммунотоксичные. Эссенциальными называют МЭ, незаменимые и необходимые для нормального функционирования иммунной системы. К ним относятся: железо, йод, медь, цинк, кобальт, хром, молибден, селен, марганец, литий. Иммунотоксичными микроэлементами, т.е. угнетающими иммунобиологическую резистентность организма, считаются алюминий, мышьяк, бор, никель, кадмий, свинец, ртуть и т.д. [6].

Известно, что обмен МЭ в тканях организма регулируется центральной нервной системой. Процессы возбуждения и торможения оказывают влияние на содержание МЭ не только в крови и органах, но и в различных отделах мозга. Обмен микроэlementов связан также с активностью вегетативных отделов нервной системы. Поддержание постоянства внутренней среды организма предусматривает, в первую очередь, поддержание качественного и количественного содержания минеральных веществ в тканях органов на физиологическом уровне [5]. Следует добавить, что дефицит одного микроэлемента может привести к дисбалансу других МЭ.

Проблема дефицита эссенциальных МЭ и интоксикации малыми дозами токсичных МЭ зачастую недооцениваются врачами, вследствие чего мало внимания уделяется факторам, служащим причиной возникновения различных микроэлементозов. В частности, в отечественной и зарубежной литературе имеется ограниченное количество статистических данных о распространенности многих микроэлементозов за исключением йод- и железодефицитных состояний [7–9]. Объем информации о роли микроэлементов в формировании системных патологических процессов продолжает увеличиваться. Об участии МЭ в регуляции иммунобиологических

реакций свидетельствуют высокая избирательная концентрация йода, кобальта, меди, цинка в иммунокомпетентных органах, а также прямые наблюдения об активирующем либо ингибирующем воздействии их биотических доз на синтез антител и реакции клеточного иммунитета. Достоверные нарушения обмена некоторых МЭ имеют место и при заболеваниях, связанных с гормональной дисфункцией [10]. Таким образом, наиболее полную информацию об обеспеченности организма различными микроэлементами, а также накоплении токсичных металлов при различных заболеваниях позволяет получить определение их в биологических субстратах. В свою очередь, содержание макро- и микроэлементов во внутренних органах и средах определенным образом отражает физиологический статус организма и может служить сигналом наступивших в нем патологических изменений [11].

Не являются исключением и нейродегенеративные заболевания, для которых характерна медленно прогрессирующая гибель определенных групп нервных клеток и одновременно – постепенно нарастающая атрофия соответствующих отделов головного и/или спинного мозга. Болезнь Паркинсона (БП) – наследственно-дегенеративное хроническое прогрессирующее заболевание, патогенез которой остается неясным [12]. Однако установлено, что эти состояния сопровождаются дегенерацией nigростриарных дофаминергических нейронов и/или уменьшением содержания дофамина в стриопаллидарной системе. Базисным препаратом, возмещающим дефицит дофамина, является предшественник дофамина, его левовращающий изомер – леводопа, который в отличие от дофамина проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [13].

Известно, что при БП возникает сиалорея, частота которой колеблется, по данным различных авторов, от 45% до 80% [1], однако патофизиология сиалореи изучена недостаточно. Исследованиями различных авторов было показано, что при БП имеет место, как увеличение продукции, так и снижение всасывания, а соотношение серозной и мукозной составляющих не изменяется [14]. Выраженность слюнотечения коррелирует с возрастом пациента, продолжительностью и стадией БП [15].

Ротовая жидкость в норме обладает рядом свойств и определенным постоянством состава. Предполагается, что изменение состава смешанной слюны при нейродегенеративных изменениях может являться косвенным признаком того, что аналогичные процессы могут происходить и в определенных клеточных структурах организма человека, и стать биомаркером ранней и пресимптоматической стадии нейродегенеративного процесса. Определение же уровня микроэлементов в ротовой жидкости пациентов с БП не проводилось.

Представляется, что область исследования элементного дисбаланса разных биохимических процессов (особенно секреторных) в организме человека на фоне нейродегенеративных нарушений требует к себе значительно больше внимания ученых и врачей в силу своей чрезвычайной актуальности.

Цель исследования. Изучить качественный и количественный элементный состав ротовой жидкости пациентов с БП.

Материалы и методы. Взяты образцы ротовой жидкости 35 пациентов БП (19 мужчин, 16 женщин) в возрасте от 54 до 80 лет, находящихся на диспансерном наблюдении в Республиканском клинико-диагностическом центре экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Минздрава Республики Татарстан [16]. Критериями включения в опытную группу явился впервые поставленный диагноз «болезнь Паркинсона» (пациенты, еще не принимающие леводопу). Группу сравнения составили образцы ротовой жидкости 36 пациентов, различных по гендерно-возрастному составу, которые обратились в стоматологическую поликлинику с целью санации полости рта.

Всем пациентам с БП (n=35) проведена оценка микроэлементного профиля ротовой жидкости методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС) [18, 19]. Одновременно данный анализ проводился в группе сравнения (n=36). Для комплексной оценки элементного статуса у наблюдаемых больных использована современная классификация МЭ предложенная А. В. Кудриным с соавт. [6].

Для проведения исследования смешанную слюну собирали свободным током без стимуляции утром натощак в стерильные градуированные пробирки в количестве 5 мл [20]. Далее пробирки с биообразцами ротовой жидкости доставлялись в лабораторию Государственного бюджетного учреждения «Республиканский центр независимой экспертизы и мониторинга потребительского рынка» Республики Татарстан для исследования методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС) [17]. Использовался ИСП-МС Agilent 7500, технические характеристики которого составляют: скорость газового потока через колонку – 1,0–2,0 мл/мин, интервал температур – 0–350°C, макс. внутренний диаметр колонки – 0,25–0,53 см, чувствительность – до 10^{-14} г. [20].

Для статистической обработки использовался пакет программ SPSS 13.0. Для проверки нормальности распределений применяли критерий Колмогорова – Смирнова. Множественные сравнения проводились с применением критерия Стьюдента с поправкой Бонферони. Данные представлены в виде средней и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В ходе анализа установлено, что концентрации микроэлементов ротовой жидкости у пациентов с БП отличаются от значений группы сравнения. Достоверная разница установлена для бария, свинца, стронция, цинка, магния и кальция (таблица 1).

Таблица 1

Концентрация микроэлементов ротовой жидкости у пациентов БП и группы сравнения

| Микроэлементы ротовой жидкости | Концентрация микроэлемента в ротовой жидкости | | Достоверность |
|--------------------------------|---|--|---------------|
| | при БП, мг/дм ³ | в группе сравнения, мг/дм ³ | |
| Алюминий | 0,19±0,08 | 0,0 | 0,197 |
| Барий | 1,46±0,44 | 0,04±0,02 | 0,021* |
| Ванадий | 0,004±0,001 | 0,005±0,001 | 0,609 |
| Железо | 1,135±0,091 | 1,192±0,308 | 0,173 |
| Кадмий | 0,01±0,01 | 0,0 | 0,352 |
| Кобальт | 0,00 | 0,0 | 0,176 |
| Марганец | 0,03±0,01 | 0,02±0,01 | 0,179 |
| Медь | 0,005±0,002 | 0,003±0,002 | 0,289 |
| Молибден | 0,03±0,01 | 0,02±0,00 | 0,351 |
| Натрий | 160,43±18,19 | 174,13±33,83 | 0,258 |
| Никель | 0,06±0,01 | 0,04±0,01 | 0,112 |
| Селен | 0,025±0,003 | 0,028±0,001 | 0,546 |
| Серебро | 0,008±0,002 | 0,009±0,003 | 0,866 |
| Свинец | 0,05±0,02 | 0,0 | 0,028* |
| Стронций | 0,09±0,01 | 0,17±0,04 | 0,034* |
| Сурьма | 0,010±0,002 | 0,012 ±0,001 | 0,324 |
| Хром | 0,64±0,02 | 0,68±0,07 | 0,277 |
| Цинк | 6,08±1,2 | 3,81±0,82 | 0,021* |
| Мышьяк | 0,012±0,004 | 0,004±0,004 | 0,351 |
| Кальций | 108,24±7,98 | 82,4±11,55 | 0,034* |
| Магний | 9,3±0,62 | 7,43±0,73 | 0,041* |
| Калий | 1406,5±96,9 | 1184,2±109,3 | 0,353 |

Примечание: * – $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Сравнительная характеристика концентрации токсичных микроэлементов ротовой жидкости у пациентов БП и группы сравнения

| Токсичные микроэлементы | Концентрация микроэлемента в ротовой жидкости | | Достоверность |
|-------------------------|---|--|---------------|
| | при БП, мг/дм ³ | в группе сравнения, мг/дм ³ | |
| Алюминий | 0,19±0,08↑ | 0,0 | 0,197 |
| Кадмий | 0,01±0,01↑ | 0,0 | 0,352 |
| Свинец | 0,05±0,02↑ | 0,0 | 0,028* |
| Барий | 1,46±0,44↑ | 0,04±0,02 | 0,021* |
| Сурьма | 0,010±0,002 | 0,012±0,001 | 0,324 |
| Ванадий | 0,004±0,001 | 0,005±0,001 | 0,609 |
| Никель | 0,06±0,01↑ | 0,04±0,01 | 0,112 |
| Мышьяк | 0,012±0,004↑ | 0,004±0,001 | 0,351 |

Примечание: * – $p \leq 0,05$, ↓ – концентрация микроэлемента снижена, ↑ – концентрация микроэлемента повышена.

Таблица 3

Сравнительная характеристика концентрации эссенциальных микроэлементов ротовой жидкости у пациентов БП и группы сравнения

| Эссенциальные микроэлементы | Концентрация микроэлемента в ротовой жидкости | | Достоверность |
|-----------------------------|---|--|---------------|
| | при БП, мг/дм ³ | в группе сравнения, мг/дм ³ | |
| Железо | 1,135±0,091↓ | 1,192±0,308 | 0,173 |
| Медь | 0,005±0,002 | 0,003±0,002 | 0,289 |
| Цинк | 6,08±1,2↑ | 3,81±0,82 | 0,021* |
| Кобальт | 0,00 | 0,0 | 0,176 |
| Хром | 0,64±0,02↓ | 0,68±0,07 | 0,277 |
| Молибден | 0,03±0,01 | 0,02±0,00 | 0,351 |
| Селен | 0,025±0,003↓ | 0,028±0,001 | 0,546 |
| Марганец | 0,03±0,01 | 0,02±0,01 | 0,179 |

Примечание: * – $p \leq 0,05$, ↓ – концентрация микроэлемента снижена, ↑ – концентрация микроэлемента повышена.

Исследование концентрации токсичных микроэлементов ротовой жидкости у больных БП и у группы сравнения (таблица 2) показало повышение токсичных металлов: алюминия ($0,19 \pm 0,08$ мг/дм³, $p > 0,05$), кадмия ($0,01 \pm 0,01$ мг/дм³, $p > 0,05$), свинца ($0,05 \pm 0,02$ мг/дм³, $p < 0,05$), бария ($1,46 \pm 0,44$ мг/дм³, $p < 0,05$) – в 36,5 раза, никеля ($0,06 \pm 0,01$ мг/дм³, $p > 0,05$) – в 1,5 раза, мышьяка ($0,012 \pm 0,004$ мг/дм³, $p > 0,05$) – в 3 раза. Причем, такие элементы, как алюминий, кадмий и свинец не встретились ни в одном из

контрольных образцов. Элементы сурьма и ванадий не показали каких-либо отклонений в содержании.

Рассматривая содержание эссенциальных (таблица 3) микроэлементов, установлено, что в ротовой жидкости у больных БП определяется относительный недостаток железа ($1,135 \pm 0,091$ мг/дм³, $p > 0,05$), хрома ($0,64 \pm 0,02$ мг/дм³, $p > 0,05$) и селена ($0,025 \pm 0,003$ мг/дм³, $p > 0,05$) – на 7–11% и достоверное увеличение содержания цинка ($6,08 \pm 1,2$ мг/дм³, $p < 0,05$) – 1,6 раза. Показатели содержания микроэлементов медь, молибден и марганец в ротовой жидкости у пациентов БП и пациентов из группы сравнения недостоверны, но вполне сопоставимы.

Элемент кобальт не встретился ни в одном из представленных образцов опытной и контрольной групп.

Установлено достоверное уменьшение количества стронция (таблица 1) в ротовой жидкости у пациентов БП, оно составило $0,09 \pm 0,01$ мг/дм³, у группы сравнения в 1,9 раза больше – $0,17 \pm 0,04$ мг/дм³ ($p < 0,05$). Прослеживается корреляционная связь с содержанием кальция: установлено достоверное увеличение его количества у пациентов БП по сравнению с пациентами из группы сравнения ($108,24 \pm 7,98$ мг/дм³ и $82,4 \pm 11,55$ мг/дм³, $p < 0,05$). Известно, что стронций может замещать кальций в ацинарных клетках слюнных желез в механизме выделения в ротовую жидкость, но не может включаться в механизм накопления вместо кальция.

Наблюдается понижение уровня натрия ($160,43 \pm 18,19$ мг/дм³ и $174,13 \pm 33,83$ мг/дм³, $p > 0,05$) и повышение уровня калия ($1406,5 \pm 96,9$ мг/дм³ и $1184,2 \pm 109,3$ мг/дм³, $p > 0,05$) в ротовой жидкости у пациентов БП. Несмотря на то, что результаты не попали в предел статистической достоверности, они соответствовали критериям позитивной тенденции.

Заключение. Полученные результаты подтверждают, что микроэлементный состав ротовой жидкости определяется особенностью обменных процессов в его организме. При БП возникает не только увеличение выделения слюны и нарушение ее всасывания, но и изменение микроэлементного состава ротовой жидкости, изменение проницаемости гематосаливарного барьера для ряда микроэлементов. При болезни Паркинсона проницаемость ГСБ усиливается для кальция, магния и цинка, а для стронция уменьшается, что дает нам картину достоверного увеличения или уменьшения содержания этих микроэлементов в ротовой жидкости у пациентов БП относительно группы сравнения. Также у больных с БП в сравнении с показателями в контрольной группе в ротовой жидкости наблюдается избыток содержания токсичных микроэлементов: бария, свинца, алюминия, кадмия, никеля, мышьяка. Причем такие элементы, как алюминий, кадмий и свинец не проявляются в ротовой жидкости в контрольных образцах. Эссенциальные микроэлементы, наоборот, имеют тенденцию к снижению: у больных БП определяется относительный недостаток железа, хрома и селена. Не меняется содержание кобальта, сурьмы, ванадия, серебра по сравнению

с показателями в контрольной группе. Нарушение водно-солевого барьера проявляется уменьшением натрия и увеличением уровня калия в ротовой жидкости при БП.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вавилова, Т. П.* Биохимия тканей и жидкостей полости рта: учебное пособие / Т. П. Вавилова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 208 с.
2. *Гильмиярова, Ф. Н.* Аналитические подходы к изучению показателей метаболизма в ротовой жидкости / Ф. Н. Гильмиярова, В. М. Радомская, Е. А. Рыскина и др. М.: Книга, 2006. 312 с.
3. *Авцын, А. П.* Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А. П. Авцын, А. А. Жаваронков, М. А. Риш и др. М.: Медицина, 1991. 496 с.
4. *Скальный, А. В.* Биоэлементы в медицине / А. В. Скальный, И. А. Рудаков. М.: Издательский дом «Оникс 21 век», 2004. 272 с.
5. *Ибрагимова, М. Я.* Взаимосвязь дисбаланса макро- и микроэлементов и здоровье населения (обзор литературы) / М. Я. Ибрагимова и др. // Казанский медицинский журнал. 2011. Т. 92, № 4. С. 606–609.
6. *Иммунофармакология* микроэлементов / Кудрин А. В. [и др.]. – М.: Изд-во КМК, 2000. 537 с.
7. *Амонов И. И.* Микроэлементоз и анемия у беременных в очаге йодного дефицита // Вопросы питания. 2004. Т. 73. № 1. С. 41–44.
8. *Велданова М. В.* Дефицит йода у человека // Микроэлементы в медицине. 2001. № 1. С. 6–10.
9. *Савчик, С. А.* Йоддефицитные заболевания и их распространенность / С. А. Савчик, Г. Ф. Жукова, С. А. Хотимченко // Микроэлементы в медицине. 2004. № 2. С. 1–6.
10. *Zhang, L.* Transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor mutations in common variable immunodeficiency: clinical and immunological outcomes in heterozygotes / L. Zhang, L. Radigan, U. Salzer // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. Vol. 120. P. 1178–1185.
11. *Rustambekova, S. A.* Age- and sex-related differences in Al, Cd, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, P, Pb, S and Zn levels in heard hair of health humans / S. A. Rustambekova, V. Zaichick. Mengen- und Superenelemente. First Volume. – 22th Workshop. – Friedrich-Schiller-Universitat, Vena. 2004. P. 230–236.
12. *Болезнь Паркинсона и расстройства движения.* / Под ред. С. Н. Иллариошкина, Н. Н. Яхно. М.: ООО Диалог, 2008. 405 с.
13. *Залялова, З. А.* «Золотой стандарт» терапии болезни Паркинсона / З. А. Залялова // Практическая медицина. 2009. № 6(38). С. 136–138.
14. *Pfeiffer, R. F.* Non-motor Parkinsonism / R. F. Pfeiffer // Parkinsonism and Related Disorders. 2007. Vol. 13. P. 211–220.
15. *Cloud, L. J.* Gastrointestinal features of Parkinson's disease / L. J. Cloud, J. G. Greene // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2011. Vol. 11, no. 4. P. 379–384.

16. *Залялова, З. А.* Настоящее и будущее оказания помощи больным с экстрапирамидными заболеваниями в г. Казани / З. А. Залялова, Э. И. Богданов, Л. В. Забустова, Г. Р. Латыпова // Неврологический вестник. 2007. Т. XXXIX. Вып. 4. С. 91–93.

17. *Методика* определения микроэлементов в диагностирующих биосубстратах атомной спектрометрией с индуктивно связанной аргоновой плазмой. Методические рекомендации. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. 23 с.

18. *Yoko Kishi.* The best way to measure the performance of an ICP-MS / Yoko Kishi, Katsu Kawabata // Semiconductor News. 2001. Vol. 2. Issue 1. Perkin-Elmer Sciex. P. 4–5.

19. *Пожарицкая М. М.* Роль слюны в физиологии и развитии патологического процесса в твердых и мягких тканях полости рта. Ксеростомия. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. 48 с.

20. *Black, M. S.* Determination of metal chalets by inductivity coupled plasma emission spectrometry and application to biological materials / M. S. Black, M. B. Thomas, R. F. Browner // Anal. Chem. 1981. Vol. 53. no. 14. P. 2224–2228.

РЕПОЗИТОРИЙ