

**А.В. Суханов, Э.Я. Журавская, Л.А. Гырголькау,
К.П. Куценогий, О.В. Чанкина**

ДИСБАЛАНС ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

ГУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск
Институт химической кинетики и горения СО РАН, Новосибирск

Цель исследования — определение баланса химических элементов в крови у больных с болезнью Альцгеймера. Обследованы мужчины и женщины с болезнью Альцгеймера в возрасте 59-76 лет (средний возраст $68,3 \pm 6,2$). Для выявления 25 химических элементов был использован рентгенфлуоресцентный анализ с применением синхротронного излучения. У больных с болезнью Альцгеймера был выявлен сочетанный дефицит 5-7 химических элементов. Наряду с ранее известным увеличением содержания алюминия, было обнаружено превышение содержания следующих химических элементов: брома, стронция, рубидия. Выявленный дисбаланс химических элементов позволяет по-новому оценить патогенез болезни Альцгеймера и открывает новые пути по ее профилактике.

Ключевые слова: микроэлементы, деменция, болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА) является самым распространенным нейродегенеративным заболеванием позднего возраста, клиническая картина которого характеризуется плавным и относительно быстро прогрессирующим расстройством памяти и других высших психических функций (речи, праксиса, гнозиса, интеллекта) при отсутствии очаговой неврологической симптоматики (она, как правило, присоединяется на поздних стадиях болезни) [1, 2, 3, 4]. По данным ВОЗ, у 1,5% населения земного шара старше 70 лет в 1995 г. была диагностирована БА [5]. Однако это заболевание встречается и в более молодом возрасте — в 27-30 лет. Кроме инфекционной (обсуждается роль вирионов и прионов), иммунологической (роль системы HLA и др.) и генетической (гены ApoE, пресенилинов I и II) гипотез этого заболевания, важную роль также играет ряд химических элементов, имеющих непосредственное отношение к патогенезу заболевания. Отечественные работы, посвященные проблеме исследования микроэлементов при БА, крайне малочисленны. В основном они посвящены исследованию роли алюминия. Среди последних из них следует назвать работы П.Н. Шевцова и Г.Ш. Бурбаевой [6, 7], посвященные изучению влияния ионов алюминия на фосфорилирование цитоскелетного белка тубулина при БА. Зарубежные работы, посвященные этой проблеме, значительно многообразнее. В них предполагается участие ряда ионов металлов в этиопатогенезе БА. Приведем некоторые данные из них.

По мнению Durlach J. [8], истощение запасов ионов магния, особенно в гиппокампе, представляется важным в патогенезе БА. В работе Borella P. и соавт. [9] не наблюдалось различий по содержанию ионов магния в лимфоцитах и гранулоцитах между больными, страдающими БА, и лицами контрольной группы, но больные, страдающие БА, имели более высокое соотношение Mg^{++}/K^{+} . Кроме того, были выявлены достоверные корреляции между когнитивными нарушениями и отношением Mg^{++}/K^{+} в лимфоцитах. В работе Andrasi E. и соавт. [10] было показано, что содержание ионов магния в исследованных зонах головного мозга у больных, страдающих болезнью Альцгеймера, было значительно снижено по сравнению с контрольной группой. Широко известно токсическое действие марганца на нервную систему. Неврологические расстройства при этом сходны с таковыми при болезни Паркинсона. При БА самое большое содержание марганца было выявлено в базальных ганглиях головного мозга больных [11, 12].

На биохимическом уровне, как считают Rogers J.T. [13] и Cherny R.A. и соавт. [14], ионы цинка ускоряют агрегацию бета-амилоидного пептида и усиливают оксидативный стресс, связанные с формированием амилоидных бляшек.

Целью настоящего исследования являлось определение баланса химических элементов в крови у больных с болезнью Альцгеймера.

Методика

Обследованы мужчины и женщины с болезнью Альцгеймера в возрасте 59-76 лет (средний

возраст $68,3 \pm 6,2$). В группу больных, страдающих болезнью Альцгеймера, было включено 18 мужчин и 62 женщины, часть которых отказалась в дальнейшем от проведения забора крови. Таким образом, пилотная выборка больных с болезнью Альцгеймера составила 8 человек. Контрольная группа состояла из жителей Новосибирска, в нее входили 38 мужчин и 30 женщин. Для выявления 25 химических элементов был использован рентгенфлуоресцентный анализ с применением синхротронного излучения. Использование синхротронного излучения для возбуждения флуоресценции позволяет радикально улучшить возможности рентгенофлуоресцентного элементного анализа. Интенсивность синхротронного излучения на несколько порядков превышает излучение традиционной рентгеновской трубки. Этот метод позволяет непрерывно изменять в широком диапазоне энергию возбуждения, что повышает селективность и чувствительность рентгенофлуоресцентного элементного анализа. За короткое время можно одновременно определять микроколичества большого числа элементов в образцах очень малого объема и малой массы, образцы не разрушаются, что дает при необходимости возможность повторного анализа.

Результаты

Результаты выполненного исследования выявили значительный внутри- и межгрупповой разброс исследованных показателей, а также значительную индивидуальную вариабельность в содержании исследованных микроэлементов.

У больных болезнью Альцгеймера были получены следующие средние геометрические значения химических элементов в крови: калий 889 ($\pm 1,57$) мкг/мл, кальций 78,5 ($\pm 1,3$) мкг/мл, железо 467 ($\pm 1,18$) мкг/мл, селен 0,09 ($\pm 1,74$) мкг/мл, цинк 7,13 ($\pm 1,3$) мкг/мл, марганец 1,44 ($\pm 3,73$) мкг/мл, бром 4,42 мкг/мл ($\pm 1,41$), стронций 0,12 ($\pm 1,84$) мкг/мл (у одного больного), рубидий 1,85 ($\pm 1,27$) мкг/мл.

У всех обследованных выявлены дефицит калия, кальция, железа, селена, как и у «условно здоровых» жителей г. Новосибирска, но также и меди, марганца, титана, иттрия. Дефицит кальция в одном случае превышает трехкратный. У 50% больных выявлен селенодефицит — снижение его содержания вдвое. Железodeфицит в одном случае достигал двухкратного по сравнению с нормой. Снижение содержания цинка, наблюдаемое у 90% обследованных, в единичных случаях было вдвое ниже нормы. У 2/3 обследованных железodeфицит сочетался с купродефицитом. У 1/3 больных выявлены дефицит марганца и снижение содержания титана. Содержание иттрия было в 2 раза меньше, чем в группе «условно здоровых».

У 2/3 обследованных наблюдалось превышение содержания таких химических элементов, как бром, стронций, рубидий, у 1/3 — сочетанное превышение содержания этих трех элементов, у 1/3 — по одному из них. Ни у кого из обследованных больных не выявлено превышения содержания тяжелых металлов: ртути, свинца, а также хрома, никеля, циркония, молибдена.

Сочетанный дисбаланс химических элементов у обследованных больных подтверждает гипотезу о роли нарушений метаболизма химических элементов при болезни Альцгеймера. Наблюдаемый дефицит химических элементов при болезни Альцгеймера отражает общий фон этих элементов в популяции г. Новосибирска, но при этом в обследованной группе были выявлены особенности в виде превышения ряда редких и редкоземельных элементов.

Заключение

У больных с болезнью Альцгеймера был выявлен сочетанный дефицит 5-7 химических элементов. Наряду с ранее известным увеличением содержания алюминия, было обнаружено превышение содержания следующих химических элементов: брома, стронция, рубидия. Выявленный дисбаланс химических элементов позволяет по-новому оценить патогенез болезни Альцгеймера и открывает новые пути по ее профилактике.

Работа поддержана Федеральным агентством по науке и инновациям (тема: РИ-19.0/002/292).

THE ROLE OF CHEMICAL ELEMENT DISBALANCE IN THE AETIOLOGY OF ALZHEIMER'S DISEASE

A.V. Sukhanov, E.I. Zuravskay, L.A. Gyrgolkay, K.P. Koutzenogii, O.V. Chankina

The aim of this study is to measure the blood level of some chemical elements in patients with Alzheimer's disease. Patients with Alzheimer's disease (mean age $68,3 \pm 6,2$) were investigated. The SRXRF method for measure of 25 chemical elements was applied. Combined deficit of 5-7 chemical elements in Alzheimer's disease patients were revealed. Together with earlier well-known aluminum concentration level increases, the exceed concentrations of bromine, strontium and rubidium were revealed. This chemical elements disbalance supports the considerable role of trace elements in Alzheimer's disease pathogenesis and opens the novel ways to Alzheimer's disease prevention.

Литература

1. Гаврилова, С.И. Ранняя диагностика болезни Альцгеймера / С.И. Гаврилова // Современная психиатрия. — 1998. — №4. — С. 4-7.
2. Гроппа, С.А. Болезнь Альцгеймера / С.А. Гроппа // Журн. невропатол. и психиатр. — 1990. — № 9. — С. 105-111.
3. О некоторых особенностях инициальных проявлений болезни Альцгеймера / Е.К. Молчанова, Л.О. Сударева, Н.Д. Селезнева, Н.И. Воскресенская // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. — 1986. — № 9. — С. 1371-1375.
4. Neurological disorders in the elderly at home / G.A. Broe, A.J. Akhtar, G.R. Andrews, et al. // Journal of neurology. — 1976. — Vol. 39. — P. 362-366.
5. Иммунофармакология микроэлементов / А.В. Кудрин, А.В. Скальный, А.А. Жаворонков и др. — М. — 2000, 537 с.
6. Шевцов, П.Н. К патогенезу болезни Альцгеймера: влияние ионов алюминия на цитоскелетный белок тубулин / П.Н. Шевцов, Г.Ш. Бурбаева // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. — 1998. — №3. — С. 46.
7. Шевцов, П.Н. Влияние ионов алюминия на фосфорилирование тубулина и микротулярных белков мозга / П.Н. Шевцов, Г.Ш. Бурбаева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. — 1999. — №9. — С. 52-53.
8. Durlach, J. Magnesium depletion and pathogenesis of Alzheimer's disease / J. Durlach // Magnes. Res. — 1990. — Vol. 3. — P. 217-218.
9. Magnesium and potassium status in elderly subjects with and without dementia of the Alzheimer type / P. Borella, A. Giardino, M. Neri, E. Andermarker // Magnes. Res. — 1990. — Vol. 3. — P. 283-289.
10. Disturbances of magnesium concentrations in various brain areas in Alzheimer's disease / E. Andrasi, S. Igaz, Z. Molnar, S. Mako // Magnes. Res. — 2000. — Vol. 13. — P. 189-196.
11. Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia / D.T. Dexter, A. Carayon, F. Javoy-Agid et al. // Brain. — 1991. — Vol. 114. — P. 1953-1975.
12. Brain manganese concentrations in human aging and Alzheimer's disease / W.R. Markesbery, W.D. Ehmann, T.I. Hossain, M. Alauddin // Neurotoxicology. — 1984. — Vol. 5. — P. 49-57.
13. Rogers, J.T. Metal and inflammatory targets for Alzheimer's disease / J.T. Rogers, D.K. Lahiri // Curr. Drug Targets. — 2004. — Vol. 5. — P. 535-551.
14. Aqueous dissolution of Alzheimer's disease Abeta amyloid deposits by biometal depletion / R.A. Cherny, J.T. Legg, C.A. McLean et al. // J. Biol. Chem. — 1999. — Vol. 274. — P. 23223-23228.