

---

# Cinkas ir epilepsiniai traukuliai: literatūros apžvalga

---

**V. Bakšenskaitė**  
**R. Naginienė**

*Lietuvos sveikatos mokslų  
universiteto Neuromokslų instituto  
Neurotoksikologijos laboratorija*

**Santrauka.** Epilepsija yra vienas dažniausių lėtinių neurologinio pobūdžio sutrikimų, pasireiškiančių paroksizminiais sąmonės, elgesio, motorikos, jutimų, emocijų ar suvokimo sutrikimais, sąlygojamais staigių ir ypač stiprių galvos smegenų žievės neuronų elektrinių iškrovų. Stabiliam organizmo biologinių funkcijų palaikymui būtinas mikroelementas yra cinkas (Zn). Svarbu organizme palaikyti Zn homeostazę, kadangi jo trūkumas ar perteklius gali išprovokuoti sunkių neurologinių susirgimų. Cinko trūkumo ar pertekliaus sukelti, užsidėję ir laiku tinkamai neidentifikuoti, fibriliniai traukuliai gali tapti neprovokauto epilepsijos priepuolio išsivystymo priežastimi. Reguluodamas glutamato kiekį ir -aminosviesto rūgšties (GABA) receptorių aktyvumą, Zn geba daryti įtaką centrinės nervų sistemos (CNS) veiklai. Esant Zn trūkumui smegenų hipokampo srityje, sutrinka Zn jonų srautai neuronų membranų išorėje ir viduje, vyksta membranos potencialo pokyčiai. Pakitusi ląstelinė Zn koncentracija sutrikdo normalią GABA sintezę, dėl ko sukeliama nenormalių neuronų iškrovų genėzė, plitimas, sutrikdantis tvarkingą nervinių impulsų perdavimą iš vieno neuronų į kitus. Reguluodamas N-metil-D-aspartato (NMDA) sužadimą ar GABA slopinimą, Zn perteklius gali pakeisti hipokampo neuronų grandinių, kurios išprovokuoja traukulius, jaudrumą.

**Raktažodžiai:** epilepsija, cinkas, fibriliniai traukuliai, -amino sviesto rūgštis.

Neurologijos seminarai 2014; 18(60): 121-127

---

## ĮVADAS

Vienas dažniausių lėtinių polietiologinių neurologinio pobūdžio sutrikimų, lyginant su motorinio nervo ligomis, yra centrinės nervų sistemos (CNS) liga – epilepsija [1]. Sergamumas epilepsija pasauliniu mastu siekia apie 1 % (t. y. apie 50 mln. atvejų) [2], iš jų 6 mln. atvejų registruojami Europoje [3]. Tuo tarpu Lietuvoje šia nervų sistemos liga serga 4 iš 1000 gyventojų [1]. Įvertinant epilepsijos pasireiškimo dažnumą ir priežasčių bei simptomų įvairiapusį kumą, ieškant kuo tikslesnio faktoriaus, turinčio įtakos atsirasti priepuoliams, buvo atlikta apžvalginė literatūrinė analizė apie cinko (Zn) įtaką epilepsinių traukulių patofiziologijai, įvertinant nuo Zn priklausomos nervų sistemos funkcijų pasikeitimą.

## LITERATŪROS PAIEŠKOS STRATEGIJA IR ATRANKOS KRITERIJAI

Publikacijų paieška atlikta „Pubmed“ ir „Science Direct“ duomenų bazėse, pavadinime, santraukoje ir raktažodžiuose pasirenkant paieškos žodžius: „zinc and epilepsy“, „zinc deficiency and epilepsy“, „zinc excess and epilepsy“, „zinc and febrile seizures“, „zinc toxicity and epilepsy“.

---

### Adresas:

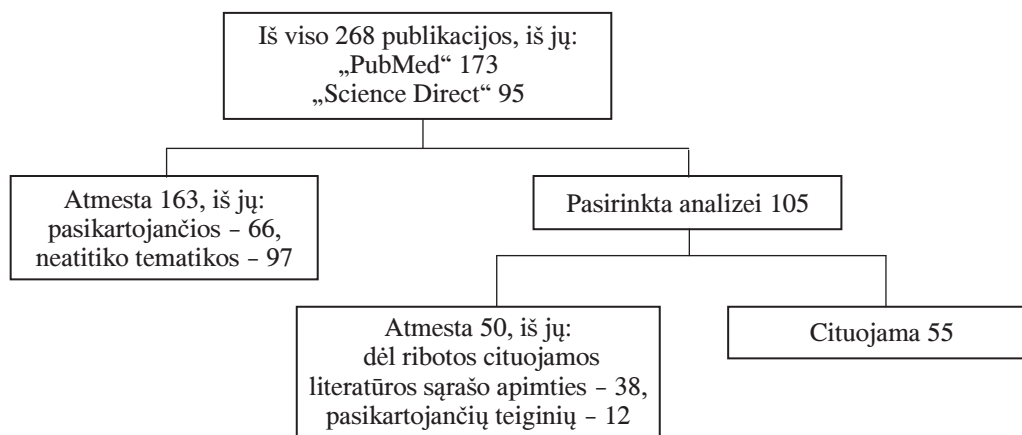
Vaida Bakšenskaitė  
LSMU Neuromokslų institutas  
Eivenių g. 4, LT-50009 Kaunas  
Tel. (8 37) 302 948, el. paštas [vaida.baksenskaite@lsmuni.lt](mailto:vaida.baksenskaite@lsmuni.lt)

Iki 2014 m. balandžio mėnesio paskelbta 268 mokslinės publikacijos apie epilepsinių ar fibrilinių traukulių ir Zn sąsają, iš jų 173 – „Pubmed“ ir 95 – „Science Direct“ duomenų bazėse. Užfiksuota 66 pasikartojančios ir 97 neatitinkančios tematikos publikacijos. Neatitinkančiomis tematikos įvardijamos publikacijos, kuriose aptariami su cinku ir epilepsija ar fibrilinais traukuliais nesusiję molekuliniai mechanizmai, epilepsijos ir neurodegeneracinių ligų sąsajos, genetinės mutacijos. Pagal turimas priegios prie duomenų bazių ir publikacijų galimybes, visiškai peržvelgta, atrinkta ir išanalizuota 105 publikacijos, iš jų literatūros apžvalgoje cituojama 55 publikacijos. Dėl ribotos cituojamos literatūros sąrašo apimties ir pasikartojančių teiginių, pasirinkta ir nuspręsta necituoti 50 publikacijų (pav.).

Pasirinkta analizei literatūra buvo sistemingai peržvelgta, palyginta ir suskirstyta į du pogrupius: a) paskelbti tyrimai dėl galimų Zn trūkumo sukeltų epilepsinių ir fibrilinių traukulių, b) paskelbti tyrimai dėl galimų Zn pertekliaus sukeltų epilepsinių ir fibrilinių traukulių. Pirmajai kategorijai priskiriamų publikacijų, lyginant su antrąja kategorija, aptikta ir išanalizuota 3 kartus daugiau. Literatūrinėje apžvalgoje taip pat pateikiami klinikinių ir eksperimentinių tyrimų su gyvūnais metu publikuoti rezultatai.

## EPILEPSIJA IR JOS PASIREIŠKIMAS

Epilepsija yra lėtinis polietiologinis neurologinio pobūdžio sutrikimas, pasireiškiantis kartotiniaisi epilepsijos priepuoliais. Epilepsinis priepuolis, kuriuo sukeliamas paroksizminis sąmonės, elgesio, motorikos, jutimų, emocijų



Pav. Literatūros paieškos ir pasirinkimo analizei schema

ar suvokimo sutrikimas, sąlygojamas staigių ir ypač stiprių galvos smegenų žievės neuronų elektrinių iškrovų. Ligai progresuojant, atsiranda asmenybės ir elgesio sutrikimų, pacientai tampa neįgalūs ir priklausomi nuo vaistų vartojimo [1]. Įvykus staigiam stereotipiniam sąmonės, elgesio, emocijų, motorikos ar suvokimo sutrikimui, stengiamasi kuo tiksliau apibūdinti buvusį paroksizmą, siekiant nustatyti epilepsijos priepuolio rūšį [4].

Neprovokuoto epilepsijos priepuolio išsivystymo priežastimi gali tapti užsidėję ir laiku tinkamai neidentifikuoti pagal Tarptautinę epilepsijos ir epilepsinių sindromų klasifikaciją (TEPK, 1989) [5] specialiesiems sindromams priskiriami fibriliniai traukuliai. Fibriliniai traukuliai pasireiškia karščiuojantiems kūdikiams ar mažiems vaikams (3 mėn.–5 m.), kai nėra neuroinfekcijos ar kitos ūminės priežasties jiems prasidėti. Dažniausiai šie traukuliai išnyksta, tačiau pasitaiko atvejų, kai jie ima dažnėti, kartojasi be karščiavimo ir galiausiai atsiranda rizika epilepsijos priepuoliams atsirasti [1].

## Zn PASISKIRSTYMO ORGANIZME IR HOMEOSTAZĖS PALAIKYMO VEIKSNIAI

Cinkas yra gyvybiškai svarbus mikroelementas, reikalingas normaliam žmogaus organizmo vystymuisi ir fiziologijai palaikyti, dalyvaujantis baltymų ir nukleorūgščių sintezėje, hormonų apykaitoje, būtinas daugiau kaip 300 fermentų funkcijoms (Cu/Zn superoksido dismutazei (SOD), šarminei fosfatazei, karboksipeptidazei, glutationo peroksidazei, alkoholio dehidrogenazei ir kt.) palaikyti [6]. Cinko trūkumo arba pertekliaus sukelti individo CNS sutrikimai gali tapti sunkių neurologinių ligų (tokių kaip šoninės amiotrofinės sklerozės, Alzheimerio, depresijos, šizofrenijos, išemijos, taip pat ir epilepsijos) pasireiškimo priežastimi [7, 8].

„Toksikologijos tėvu“ vadinamas šveicarų gydytojas ir filosofas Paracelsas (Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheimborn, 1493–1541 m.) yra cheminių ir mineralinių medžiagų panaudojimo medicinoje pradininkas, pirmasis, dar 1526 m., pavartojęs Zn terminą.

Paracelsas teigė, kad „viskas yra nuodai ir nėra nieko be nuodų, o nuodingumas priklauso nuo dozės“. Taip teikdamas Paracelsas pirmasis suformulavo ir išreiškė pagrindinį toksikologijos principą, atspindintį medžiagos toksiškumo priklausomybę nuo gaunamos medžiagos kiekio ir koncentracijos. Vadovaujantis šiuo principu ir šiais laikais, yra sudaromos ir reglamentuojamos medžiagų ir junginių ribinės vertės, kurias viršijus kyla pavojus sistemingam organizmo sistemų funkcionavimui [9].

Vieno svarbiausių, netgi būtinų ląstelinių mechanizmų veikimo mikroelementų – Zn, pasižyminčio antioksidacinėmis savybėmis, mažinančio onkologinių ligų riziką, dalyvaujančio augimo ir vystymosi procesuose, atsakingo už imuninės sistemos ir fermentų aktyvumą daugelyje skirtingų organų, baltymų ir ląstelinių mechanizmų [7, 10], ribinių verčių ir dienos normų, reikalingų organizmui gauti, nustatymas yra būtinas, norint užtikrinti nenutraukiamą ir sistemingą gyvybiškai svarbių organizmo sistemų veikimą. Cinkas natūraliai randamas dirvožemyje (žemės pluteje randama apie 0,07 mg/g Zn), vandenyje (ribinė vertė geriamajame vandenyje – 5 mg/l) ir ore (maksimali leistina ZnCl<sub>2</sub> koncentracija yra 1 mg/m<sup>3</sup>, ZnO – 5 mg/m<sup>3</sup>, toksiškos koncentracija – > 10 mg/m<sup>3</sup>), todėl atitinkamos šio mikroelemento koncentracijos aptinkamos ir maisto produktuose. Zn įsisavinimą iš augalinės kilmės maisto produktų riboja fitinas, kurio fosfatinės grupės geba sujungti Zn<sup>2+</sup> jonus ir taip sutrikdyti jų rezorbciją. Žmogaus organizmui reikalingi maži Zn kiekiai, t. y. paros normos: vaikams – 2–7 mg, moterims – 12 mg, vyrams – 15 mg/per dieną [11], todėl nesaikingas Zn vartojimas su maisto papildais gali sukelti Zn perteklių ir vario (Cu) rezorbcijos sutrikimų [12].

Žmogaus organizme yra 2–3 g Zn, iš kurių apie 1,8 g aptinkama minkštuosiuose audiniuose [13]. Šio mikroelemento yra kraujo plazmoje, eritrocituose (kaip anglies anhidrazės (87 %) ir Cu/Zn SOD (5,4 %) komponentas), leukocituose ir trombocituose [14]. Rekomenduojamos Zn normos vaikų kraujo serume ir plazmoje yra 64,07–109,84 g/dl [15], 69,29–117,01 g/dl [12]. Ypač didelis Zn kiekis aptinkamas smegenų hipokampo srityje (136–145 g/g), smegenų žievės pilkojoje medžiagoje (60–90 g/g). Tuo tarpu baltojoje smegenų medžiagoje Zn

koncentracija 2 kartus mažesnė nei pilkojoje medžiagoje, t. y. 26–40 g/g [16]. Apie 10–15 % Zn, esančio smegenyse, yra tvirtomis jungtimis prisijungę prie baltymų ir lokalizuojasi glutamaterginių neuronų terminalų sinapsinėse pūslelėse [17].

Cinkas, įeinantis į fermentų (glutatio peroksidazės ir superoksido dismutazės) sudėtį, dalyvauja ląstelių antioksidacinės apsaugos mechanizmuose. Reikiamam fermentų aktyvumui ir dėl to neuronų metabolizmo palaikymui yra svarbus Zn homeostazės palaikymas [18]. Taip pat svarbus veiksnys Zn metabolizme ir palaikant homeostazę yra citoplazminiai, mažos molekulinės masės (6–7 kDa), monomeriniai baltymai – metalotioneinai (MT), galintys surišti iki septynių Zn atomų [19]. Sujungdami ir atpalaiduodami Zn, MT tampa vieni pagrindinių šio mikroelemento signalinio veikimo komponentų ląstelėje. Ši sistema ypač svarbi smegenyse [20]. Smegenims būdinga papildomas aminorūgščių intarpus turinti MT-3 izoforma, galinti apsaugoti smegenis nuo degeneracijos ir ląstelės žūties [21].

1995 m. Palmiter ir Findley identifikavo membraniškus Zn pernešėjus (ZnT), kurie yra atsakingi už ląstelinio Zn homeostazės palaikymą [22]. Vėlesnių studijų metu buvo nustatyti smegenų ląstelėms specifiniai pernešėjai ZnT-3, kurių pagrindinė funkcija – Zn pernešimas į sinapsines pūsleles [17]. Cinko homeostazės palaikymas sinapsinėse pūslelėse gali turėti įtakos Zn prisijungusių glutamaterginių sinapsių slopinimo ar sužadavimo laipsniui ir pasiskirstymui [23, 24], užtikrinant sklandų nervinių impulsų sužadimą [25].

## Zn DISBALANSO IR EPILEPSINIŲ TRAUKULIŲ PASIREIŠKIMO ŠAŠAJOS

Norint užtikrinti organizmo funkcionavimą, būtinas Zn balanso palaikymas. Tiek Zn trūkumas, tiek ir perteklius turi įtakos Zn disbalansui organizme ir yra susijęs su patologiniais CNS procesais, galinčiais sukelti traukulius ar net ląstelių žūtį [26]. Daugelyje publikacijų aptariamas dvejo-pas Zn veikimas, t. y. palaikant Zn homeostazę organizme Zn gali veikti kaip antikonvulsantas, priešingu atveju kaip prokonvulsantas, atliekantis svarbų vaidmenį epilepsinių traukulių etiologijoje [27]. Epilepsinių traukulių išsivystymo priežastimi gali tapti ir laiku tinkamai neidentifikuoti, užsidėję, pasireiškiantys karščiavimu ir Zn homeostazės sutrikimų sukelti fibriliniai traukuliai [28, 29]. Mechanizmas, kuriuo grindžiamas Zn vaidmuo, atsirandant fibriliniams ir epilepsiniams priepuoliams, buvo ištirtas atliekant klinikinius ir eksperimentinius tyrimus su gyvūnais. Tyrimų metu atskleisti rezultatai parodė Zn gebėjimą moduluoti specifinius  $\gamma$ -amino sviesto rūgšties (GABA) receptorių. Šis mechanizmas yra svarbus traukulių slopinimo procese [30, 31].

Cinko patekimo ir pasišalinimo iš ląstelių keliai yra aptariami daugelyje pasaulio mokslininkų publikacijų. Vienas iš natūraliai neuronuose vykstančių judėjimo kelių apima priešsinapsinį Zn ir glutamato atsipalaidavimą į si-

napsinį plyšį [32]. Kitas ne mažiau svarbus kelias yra įtampos valdomų L-tipo kalcio ( $Ca^{2+}$ ) kanalų atidarymas depolarizuotose (su pakitusiu ląstelės membranos potencialu) ląstelėse, tarpininkaujant tarpląsteliniam ir plazminėje membranoje esančiam Zn, palaikant ląstelinio Zn homeostazę [33]. Cinkas ZnT-3 transporteriu patenka į sinapsinių pūslelių glutamaterginius terminalus, kuriuose yra saugomas kartu su glutamatu. Stimuliacijos metu Zn ir glutamatas išleidžiami į sinapsinį plyšį, kuriame gali daryti įtaką postsinapsinio kanalo baltymų (tokių kaip GABA, N-metil-D-aspartato (NMDA) receptoriai) ir įtampa valdomų  $Ca^{2+}$  ir  $Na^{+}$  jonų kanalų veikimui [31]. Reguliudamas glutamato kiekį ir GABA receptorių aktyvumą, Zn gali daryti įtaką CNS veiklai [34]. Dėl to sustiprėjęs glutamato išsiskyrimas lemia GABA (slopinančios neurotransmisiją) koncentracijos sumažėjimą. Sutrikus normaliai GABA transmisijai, įvykus GABA subvienetų struktūros genetiškai pakitimams arba vartojant GABA receptorių antagonistus, gali pasireikšti epilepsiniai traukuliai [35]. Blokuodamas NMDA receptorių ir kanalų veiklą, Zn slopina epilepsinių traukulių sužadimą ir pasireiškimą. Traukulių metu, esant intensyviai neuronų aktyvumui, ypač dideli Zn kiekiai patenka į sinapsinį plyšį, skatinama aktyviųjų deguonies formų (angl. *reactive oxygen species*, ROS), sukeliančių hipokampo neuronų žūtį, gamyba [16, 36].

Intensyvūs epilepsiniai traukuliai inicijuoja didžiulį  $Ca^{2+}$  jonų antplūdį per įtampos valdomus kalcio kanalus, ir glutamato receptorių, tokių kaip kainatas,  $\gamma$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropioninė rūgštis (AMPA) ir NMDA antplūdį per atitinkamus katijonų kanalus [37]. Daugelyje publikacijų aptartas galimas Zn trūkumo poveikis sukelti fibrilinius ir epilepsinius traukulius [28, 30, 38–49], pateikiant Zn koncentracijos sumažėjimo ar padidėjimo kraujo serume ir smegenų skystyje rezultatus (lentelė).

Remiantis susistemintais ir apibendrintais išanalizuotų publikacijų duomenimis, galima teigti, kad tiek Zn trūkumas, tiek perteklius sustiprina polinkį epilepsijos priepuolių raidai. Zn homeostazės sutrikimo organizme rezultatus atspindi tyrimų metu gautos, mažesnės arba viršijančios rekomenduojamas Zn normas vaikų serume, reikšmės. Daugelyje publikacijų aptariama 3–60 mėn. amžiaus vaikų, kuriems pasireiškė fibriliniai ar epilepsiniai traukuliai, Zn kraujo serume, labai retais atvejais ir smegenų skystyje, koncentracijos. Mažiausias Zn koncentracijas kraujo serume nustatė Irano ir Turkijos mokslininkai, kurių publikacijose skelbiamos vidutinės Zn vertės 4–5 kartus, t. y. atitinkamai  $13,69 \pm 2,60$  g/dl – fibriliniams ir  $17,38 \pm 1,97$  g/dl – epilepsiniams traukuliams pasireiškusių vaikų serume, mažesnės už minimalią rekomenduojamą ribą (minimali rekomenduojama Zn riba vaikų serume varijuoja nuo 64,07 [15] iki 69,29 [12] g/dl). Didžiausios vidutinės Zn koncentracijos nustatytos ir aptartos Kumar ir kt. bei Sadeghzadeh ir kt. publikacijose, t. y.  $140,40 \pm 71,03$  g/dl – epilepsiniams ir  $184,04 \pm 65,50$  g/dl – fibriliniams traukuliams pasireiškusių vaikų serume, atitinkamai 1,3–1,7 karto viršija aukš-

Lentelė. Vaikų, kuriems pasireiškė fibriliniai arba epilepsiniai traukuliai, Zn koncentracija kraujo serume ir smegenų skystyje

Traukulių rūšis	Imtis (n)	Vidutinis vaikų amžius (mėn. ± SN), jei nenurodyta kitaip	Vidutinė Zn koncentracija serume (g/dl ± SN)	Vidutinė Zn koncentracija smegenų skystyje (g/dl ± SN)	Literatūros šaltinis
FT	160	25,90 ± 15,43	13,69 ± 2,60		[39]
ET	59	87,00 ± 41,00	17,38 ± 1,97		[40]
FT	-	3–60 mėn.	32,17 ± 12,51		[41]
FT	42	19,02 ± 12,01	40,19 ± 10,39		[28]
FT	50	19,30 ± 4,05	46,46 ± 6,46	4,63 ± 0,74	[42]
FT	248	26,80 ± 12,70	60,50 ± 12,70		[43]
FT	67	3–60 mėn.	63,81 ± 20,68		[44]
FT	19	32,01 ± 15,22	66,04 ± 3,00	2,29 ± 0,16	[45]
FT	30	31,20 ± 20,40	66,13 ± 18,97		[30]
FT	60	6–72 mėn.	66,37 ± 10,76		[46]
ET	16	69,01 ± 12,42	120,13 ± 10,20		[47]
ET	33	3–60 mėn.	140,40 ± 71,03		[48]
FT	45	18,45 ± 11,67	184,04 ± 65,50	8,71 ± 2,82	[49]
FT	32	14,00 ± 2,00	-	2,64 ± 0,30	[38]

Lentelė parengta susisteminus ir apibendrinus išanalizuotų publikacijų duomenis.

FT – fibriliniai traukuliai, ET – epilepsiniai traukuliai, SN – standartinis nuokrypis.

čiausią leidžiamą ribą (maksimali rekomenduojama Zn riba vaikų serume varijuoja nuo 109,84 [15] iki 117,01 [12] g/dl). Keletas tyrėjų [38, 42, 45, 49] pateikia vaikams pasireiškiančių fibrilinių traukulių ir Zn koncentracijų padidėjimo ar sumažėjimo smegenų skystyje rezultatus, lyginamus su kontroline sveikų vaikų grupe, tačiau nėra duomenų apie rekomenduojamą Zn normų smegenų skystyje skaitines reikšmes.

Cinko trūkumas organizme, sukeltas Zn stokos maiste, cinko chelacijos ar klinikinių ligų progresavimo metu, yra susijęs su sutrikusiu sensoriniu suvokimu (įskaitant skonio ir kvapo jutimus), skausmu, pablogėjusia rega ir atminties sutrikimu [8]. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, nuo Zn trūkumo kenčia 4,5 mlrd. žmonių. Jo trūkumas gali tapti epilepsijos išsivystymo priežastimi [3]. Cinko trūkumas organizme ne tik sukelia eksitotoksinius pažeidimus, bet ir didina jautrumą epileptogeniniams veiksniams, dėl ko susilpnėja slopinamasis poveikis NMDA receptorių veikimui [50]. Endogeninio cinko chelacija gali sukelti paroksizminį smegenų aktyvinimą, sumažinti epilepsinių priepuolių indukcijos ribą arba sustiprinti NMDA receptorių veikimą, kurie parodo, kad Zn veikia kaip endogeninis, mažinantis smegenų jautrumą, antikonvulsantas [50].

Vieną pirmųjų eksperimentinių tyrimų, įrodžiusių kritiškai mažos Zn koncentracijos organizme ir epilepsinių traukulių pasireiškimo sąsajas, atliko Japonijos mokslininkai. Fukahori ir bendraautoriai, nustatė, kad pelės hipokampo srityse, paveiktose epilepsijos, yra mažesnė Zn koncentracija, lyginant su kontroline sveikų pelių grupe [24, 51]. Pakartotinių eksperimentų su pelėmis metu, dalį pelių maitinant Zn prisotintu pašaru, kitą dalį – pašaru be Zn, patvirtinta hipotezė, kad epilepsinių traukulių atsiradimas ir hipokampo srityje sumažėjusi Zn koncentracija atlieka svarbų vaidmenį konvulsinių epilepsinių traukulių patofiziologijoje [52]. Cinko homeostazė smegenyse su-

trinka atsiradus Zn deficitui, todėl didėja tikimybė pasireikšti kainato (glutamato agonisto) sukeliams epilepsiniams priepuoliams. Kitų Japonijos mokslininkų atlikto eksperimento metu 4 savaites pelėms buvo taikoma dieta, pašaro racione atsisakant Zn. Dėl cinko organizme trūkumo sustiprėjo ir padažnėjo kainato sukeliama traukuliai [35]. Esant Zn trūkumui smegenų hipokampo srityje, sutrinka Zn jonų srautai neuronų membranų išorėje ir viduje, vyksta membranos potencialo pokyčiai, skatinantys ne-normalių neuronų iškrovų gimimą, plitimą trikdantys svarbią nervinių impulsų perdavimą iš vieno neuronų į kitus [1]. Vieni naujausių, 2013 m. spaudoje publikuotų tyrimų, kurių metu buvo tiriami Zn koncentracijos pokyčiai epilepsija sergančių vaikų, kuriems dar nebuvo pradėtas medikamentinis gydymas, kraujo serume, taip pat atskleidė Zn sumažėjimo kraujo serume atspindinčius rezultatus [53].

Vykstant organizme priešingiems procesams, t. y. esant pertekliniam Zn kiekiui, taip pat sutrinka Zn homeostazė, dėl to slopinamas ląstelių mechanizmų veikimas. Per dideli Zn kiekiai sumažina mikroelementų: geležies, vario, fosforo ir kai kurių vaistų įsisavinimą, išprovokuoja epilepsinius traukulius [14]. Sensi ir bendraautorių atliktas tyrimas parodė, kad inkubuojant ląsteles didelėse Zn ir glutamato koncentracijose, padidėjęs glutamato kiekis organizme skatina spartesnę Zn patekimą į ląstelę, viduląstelinė Zn koncentracija ima didėti ir gali pasiekti toksiškus lygius [33]. Padidėjusi viduląstelinio Zn koncentracija slopina mitochondrijų elektronų pernašą. Dėl to pablogėja  $Ca^{2+}$  membraninis pralaidumas ir sutrinka viduląstelinio  $Ca^{2+}$  homeostazė [54]. Šio slopinimo pasekmėmis tampa neuronų pažeidimams įtakos turintis ROS kaupimasis, kuris ir išprovokuoja epilepsinius traukulius [34, 54]. Reguluojamas NMDA sužadimą ar GABA slopinimą, Zn pertek-

lius gali pakeisti hipokampo neuronų grandinių, kurios padeda atsirasti traukuliams, jaudrumą [55].

Esant pakankamam Zn kiekiui, t. y. esant normaliai Zn homeostazei, aktyvinama piridoksolio kinazė, fermentas, reguliuojantis GABA kiekį [56] ir atliekantis traukulių slopinimą. Sveikose smegenyse yra abiejų procesų (jaudinančiosios ir slopinančiosios sistemos) pusiausvyra, tačiau, įvykus vienos iš šių sistemų sutrikimui (t. y. pasireiškus ypač stipriam sužadimui ar nepakankamam slopinimui), sukeliama traukuliai [57].

### Zn KONCENTRACIJOS PASISKIRSTYMAS, VARTOJANT EPILEPSIJAI GYDYTI SKIRTUS VAISTUS

Identifikavus pasireiškusių paroksizmą, pasirenkami tam tikrai epilepsijos rūšiai gydyti tinkami vaistai. Vaistų veikimo mechanizmai yra skirtingi, gali pasireikšti mažiausiai keturiais būdais, t. y. gali stiprinti GABA slopinamąjį poveikį, mažindami jos stygių smegenyse, blokuoti Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> jonų kanalus, tiesiogiai arba netiesiogiai slopinti patologiškus neurotransmiterio glutamato aktyvumą, papildomai sukelti neurono membranos hiperpolarizaciją [58]. Italijos mokslininkų atliktų tyrimų metu buvo vertinama ilgalaikis (1 metų trukmės) medikamentinio gydymo natrio valproatu ir karbamazepinu poveikis Zn koncentracijos pasiskirstymui epilepsija sergančių vaikų kraujo serume. Praėjus metams nuo gydymo pradžios, Zn koncentracija kraujo serume nepakito [59]. Panašius rezultatus gavo ir Turkijos mokslininkai, kurių tyrimų metu nustatyta Zn koncentracija reikšmingai nesiskyrė nuo kontrolinės grupės, tačiau buvo pastebėta natrio valproato ir Zn koncentracijos padidėjimo kraujo plazmoje tarpusavio koreliacija [60]. Vartojant gydytojo paskirtas karbamazepino dozes, šis vaistas neturėjo įtakos Zn koncentracijos kitimams kraujo serume, kadangi karbamazepinas neveikia GABA ir glutamato apykaitos. Priešingai nei karbamazepinas, valproinės rūgšties dariniai (valproatai) gali stimuliuoti GABA sintetinančius ir slopinti ją ardančius fermentus, tačiau Zn koncentracijos kitimų kraujo serume taip pat nesukelia [58].

Klinikiniais tyrimais pagrįstų ir publikuojamų duomenų apie epilepsiniams traukuliams gydyti skirtus Zn turinčius preparatus, neaptikta, tačiau keletu publikacijų [42, 44] išvadose pateikiamos autorių rekomendacijos epilepsija sergantiems žmonėms, kuriems nustatytas Zn koncentracijos sumažėjimas serume, skirti Zn turinčius preparatus ar maisto papildus.

### APIBENDRINIMAS

Epilepsija yra paplitęs lėtinis nervų sistemos sutrikimas, pasireiškiantis apie 50 mln. žmonių visame pasaulyje. Daugelio mokslinių ir klinikinių tyrimų metu įrodyta, kad tiek Zn trūkumas, tiek ir perteklius sustiprina polinkį į epilepsi-

jos priepuolių raidą, todėl Zn homeostazės organizme palaikymas yra svarbi priepuolių išsivystymo prevencija. Išanalizavus daugelio pasaulio mokslininkų publikacijose skelbiamus pacientų, kuriems pasireiškia epilepsiniai ir fibriliniai traukuliai, Zn homeostazės sutrikimo kraujo serume rezultatus, galima pastebėti, kad mažiausia nustatyta vidutinė Zn koncentracija yra 5 kartus mažesnė už minimalią rekomenduojamą ribą, tuo tarpu didžiausia nustatyta koncentracija 1,7 karto viršija aukščiausią leidžiamą ribą. Pakitusi ląstelinė Zn koncentracija sutrikdo normalią GABA sintezę, todėl išprovokuojama nenormalių neuronų iškrovų genėzė, plitimas, trikdantis tvarkingą nervinių impulsų perdavimą vienu neuronų kitiems. Sustiprėjęs glutamato išsiskyrimas turi įtakos GABA koncentracijos sumažėjimui ir epilepsiniams traukuliams. Zn homeostazės smegenyse, ypač hipokampo srityje, kurioje lokalizuojasi Zn prisijungę glutamaterginiai neuronų terminalai, sutrikdymui įtakos turi per maži su maistu ir geriamuoju vandeniu gaunami Zn kiekiai, sutrikęs įsisavinimo procesas arba normalių ląstelių funkcijų ir ląstelių mechanizmų sutrikimai.

Gauta:  
2014 05 09

Priimta spaudai:  
2014 05 16

### Literatūra

1. Budrys V, ir kt. Klinikinė neurologija. Vilnius: Vaistų žinios, 2009.
2. World Health Organization (WHO). Epilepsy in the WHO Africa region, bridging the gap: the global campaign against epilepsy "Out of the shadows". Geneva, 2004.
3. Cross JH. Epilepsy in the WHO European region: fostering epilepsy care in Europe. *Epilepsia* 2011; 52(1): 187–8.
4. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–99.
5. International League Against Epilepsy (ILAE). Revised terminology and concepts for organization of the epilepsies: Report of the Commission on Classification and Terminology, 2009.
6. Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993; 73: 79–118.
7. Hambidge M. Human zinc deficiency. *J Nutr* 2000; 5: 1344S–9S.
8. Bitanhirwe BKY, Cunningham MG. Zinc: the brain's dark horse. *Synapse* 2009; 63: 1029–49.
9. Debus AG. Paracelsus and the medical revolution of the Renaissance. A 500th Anniversary Celebration from the National Library of Medicine 1993; 3.
10. Prasad AS. Zinc: an overview. *Nutr* 1995; 11: 93–9.
11. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for Zinc. Atlanta, Georgia, 1994.
12. Zaleskis G. Pagrindinių laboratorinių tyrimų žinynas. Vilnius: Vaistų žinios, 2011.
13. Prasad AS. Clinical, biochemical and pharmacological role of zinc. *Pharm Toxicol* 1979; 19: 241–69.
14. Marikovsky M, Ziv V, Nevo N, Harris-Cerruti C, Mahler O. Cu/Zn superoxide dismutase plays important role in immune response. *J Immunol* 2003; 170: 2993–3001.

15. Kučinskienė ZA. Laboratorinių tyrimų žinynas. Vilnius: Vaistų žinios, 2001.
16. Frederickson CJ, Koh JY, Bush AI. The neurobiology of zinc in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6(6): 449–62.
17. Wenzel HJ, Cole TB, Born DE, Schwartzkroin PA, Palmiter RD. Ultrastructural localization of zinc transporter-3 (ZnT-3) to synaptic vesicle membranes within mossy fiber boutons in the hippocampus of mouse and monkey. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 12676–80.
18. Seven M, Basaran SY, Cengiz M, Unal S, Yuksel A. Deficiency of selenium and zinc as a causative factor for idiopathic intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 2013; 104: 35–9.
19. Vasak M. Advances in metallothionein structure and functions. *J Trace Elem Med Biol* 2005; 19: 13–7.
20. Romero-Isart N, Vasak M. Advances in the structure and chemistry of metallothioneins. *J Inorg Biochem* 2002; 88: 388–96.
21. Maret W. Oxidative metal release from metallothionein via zinc-thiol/disulfide interchange. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 237–41.
22. Palmiter RD, Findley SD. Cloning and functional characterization of a mammalian zinc transporter that confers resistance to zinc. *EMBO J* 1995; 14: 639–49.
23. Xie X, Smart TG. Aphysiological role for endogenous zinc in rat hippocampal synaptic neurotransmission. *Nature* 1991; 349: 521–4.
24. Takeda A. Zinc homeostasis and functions of zinc in the brain. *Biomet* 2001; 14: 343–52.
25. Takeda A. Movement of zinc and its functional significance in the brain. *Brain Res Rev* 2000; 34: 137–48.
26. Clegg MS, Hanna LA, Niles BJ, Momma TY, Keen CL. Zinc deficiency-induced cell death. *Life* 2005; 57: 661–9.
27. Pei Y, Zhao D, Huang J, Cao L. Zinc-induced seizures: A new experimental model of epilepsy. *Epilepsia* 1983; 24: 169–76.
28. Mollah MAH, Dey PR, Tarafdar SA, Akhter S, Ahmed S, Hassan T, Begum NA, Nahar N. Zinc in CSF of patients with febrile convulsion. *Ind J Pediatr* 2002; 69(10): 859–61.
29. Castilla-Guerra L, Fernandez-Moreno CM, Lopez-Chozas JM, Fernandez-Bolanos R. Electrolytes disturbances and seizures. *Epilepsia* 2006; 47: 1990–8.
30. Amiri M, Farzin L, Moassesi ME, Sajadi F. Serum trace element levels in febrile convulsion. *Biol Trace Elem Res* 2010; 135(1–3): 38–44.
31. Cohen-Kfir E, Lee W, Eskandari S, Nelson N. Zinc inhibition of gamma-aminobutyric acid transporter 4 (GAT4) reveals a link between excitatory and inhibitory neurotransmission. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 6154–9.
32. Koh J, Suh SW, Gwag BJ, He YY, Hsu CY, Choi DW. The role of zinc in selective neuronal death after transient global cerebral ischemia. *Science* 1996; 272: 1013–6.
33. Sensi SL, Canzoniero LMT, Yu SP, Ying HS, Koh JY, Kerchner GA, Choi DW. Measurement of intracellular free zinc in living cortical neurons: routes of entry. *J Neurosci* 1997; 17: 9554–64.
34. Hamed SA, Abdallah MM, El-Melegy N. Blood levels of trace elements, electrolytes and oxidative stress/antioxidant systems in epileptic patients. *J Pharmacol Sci* 2004; 96: 465–73.
35. Takeda A, Hirate M, Tamano H, Nisibaba D, Oku N. Susceptibility to kainate-induced seizures under dietary zinc deficiency. *J Neurochem* 2003; 85: 1575–80.
36. Colvin RA, Fontaine CP, Laskowski M, Thomas D. Zn<sup>2+</sup> transporters and Zn<sup>2+</sup> homeostasis in neurons. *Eur J Pharmacol* 2003; 479(1–3): 171–85.
37. Naziroglu M, Kutluhan S, Uguz AC, Celik O, Bal R, Butterworth PJ. Topiramate and vitamin E modulate the electroencephalographic records, brain microsomal and blood antioxidant redox system in pentylenetetrazol-induced seizure of rats. *J Membr Biol* 2009; 229(3): 131–40.
38. Garty BZ, Olomucki R, Lerman-Sagie T, Nitzan M. Cerebrospinal fluid zinc concentrations in febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1995; 73: 338–41.
39. Sepideh A, Sakineh M, Naser B, Mohsen T. Trace elements in febrile seizure compared to febrile children admitted to an academic hospital in Iran. *J Clin Diagn Res* 2013; 7(10): 2231–3.
40. Armutcu F, Ozerol E, Gurel A, Kanter M, Vural H, Yakinci C, Akyol O. Effect of long-term therapy with sodium valproate on nail and serum trace element status in epileptic children. *Biol Trace Elem Res* 2004; 102: 1–10.
41. Ganesh R, Janakiraman L. Serum zinc levels in children with simple febrile seizure. *Clin Pediatr* 2008; 47(2): 164–6.
42. Mollah MAH, Rakshit SC, Anwar KS, Arslan MI, Saha N, Ahmed S. Zinc concentration in serum and cerebrospinal fluid simultaneously decrease in children with febrile seizure: findings from a prospective study in Bangladesh. *Acta Pediatr* 2008; 97: 1707–11.
43. Lee JH, Kim JH. Comparison of serum zinc levels measured by inductively coupled plasma mass spectrometry in pre-school children with febrile and afebrile seizures. *Ann Lab Med* 2012; 32: 190–3.
44. Ganesh R, Janakiraman L, Meenakshi B. Serum zinc levels are low in children with simple febrile seizures compared with those in children with epileptic seizures and controls. *Ann Trop Pediatr* 2011; 31(4): 345–9.
45. Burhanoglu M, Tutuncuoglu S, Coker C, Tekgul H, Ozgur T. Hypozincaemia in febrile convulsion. *Eur J Pediatr* 1996; 155(6): 498–501.
46. Heydarian F, Ashrafzaden F, Ghasemian A. Serum zinc level in patients with simple febrile seizure. *Iran J Child Neurology* 2010; 4(2): 41–4.
47. Altunbasak S, Biatmakoui F, Baytok V, Herguner O, Burgut HR, Kayrin L. Serum and hair zinc levels in epileptic children taking valproic acid. *Biol Trace Elem Res* 1997; 58: 117–24.
48. Kumar L, Chaurasiya OS, Gupta AH. Prospective study of level of serum zinc in patients of febrile seizures, idiopathic epilepsy and CNS infections. *J Science Res* 2011; 4(2): 1–4.
49. Sadeghzadeh M, Nabi S, Khoshnevisasl P, Mousavinasab N. The correlation between cerebrospinal fluid and levels of serum zinc and calcium in children with febrile seizure. *J Compr Pediatr* 2013; 3(5): 179–83.
50. Dominguez MI, Blasco-Ibanez JM, Crespo C, Marques-Mari AI, Martinez-Guijarro FJ. Zinc chelation during non-lesioning overexcitation results in neuronal death in the mouse hippocampus. *Neurosci* 2003; 116: 791–806.
51. Fukahori M, Itoh M, Oomagari K, Kawasaki H. Zinc content in discrete hippocampal and amygdaloid areas of the epilepsy (El) mouse and normal mice. *Brain Res* 1988; 455: 381–4.
52. Fukahori M, Itoh M. Effects of dietary zinc status on seizure susceptibility and hippocampal zinc content in the El (epilepsy) mouse. *Brain Res* 1990; 529: 16–22.
53. Wojciak RW, Mojs E, Stanislawska-Kubiak M, Samborski W. The serum zinc, copper, iron, and chromium concentrations in epileptic children. *Epilepsy Res* 2013; 104(1–2): 40–4.

54. Dineley KE, Richards LL, Votyakova TV, Reynolds IJ. Zinc causes loss of membrane potential and elevates reactive oxygen species in rat brain mitochondria. *Mitoch* 2005; 5: 55–65.
55. Elsas SM, Hazany S, Gregory WL, Mody I. Hippocampal zinc infusion delays the development of afterdischarges and seizures in a kindling model of epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50(4): 870–9.
56. Burhanoglu M, Tutuncuoglu S, Coker C, Tekgul H, Ozgur T. Hypozincaemia in febrile convulsion. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 498–501.
57. Gibbs JW, Shumate MD, Coulter DA. Differential epilepsy associated alterations in postsynaptic GABA(A) receptor function in dentate granule and CA1 neurons. *J Neurophysiol* 1997; 77: 1924–38.
58. Gumbrevičius G, Sveikata A, Milašius A, Laučkaitė K, Sveikatienė R. Vaistų nuo epilepsijos farmakologinių savybių apžvalga. *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas* 2009; 13(11): 702–13.
59. Verrotti A, Basciani F, Trotta D, Pomilio MP, Morgese G, Chiarelli F. Serum copper, zinc, selenium, glutathione peroxidase and superoxide dismutase levels in epileptic children before and after 1 year of sodium valproate and carbamazepine therapy. *Epilepsy Res* 2002; 48(1–2): 71–5.
60. Kurekci AE, Alpay F, Tanindi S, Gokcay E, Ozcan O, Akin R, Isimer A, Sayal A. Plasma trace element, plasma glutathione peroxidase, and superoxide dismutase levels in epileptic children receiving antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 1995; 36(6): 600–4.

**V. Bakšenskaitė, R. Naginienė**

## ZINC AND EPILEPSY SEIZURES: LITERATURE REVIEW

### Summary

Epilepsy is one of the most common chronic neurological disorders that occurs in paroxysmal consciousness, behavior, motor, sensory, emotional or perceptual disorders mediated by the sudden and extremely severe cortical neuronal electrical discharge. Zinc (Zn) is a trace element essential for stable maintenance of the body's biological functions so it is important to sustain homeostasis of this microelement. Deficiency or excess of Zn can provoke serious neurological diseases. The reason of epileptic seizures development may be Zn deficiency in febrile seizure patients. Zinc is able to affect the central nervous system (CNS) activity by regulating the amount of glutamate and  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) receptor activity. Altered cellular Zn concentration can disrupt the normal functioning of GABA synthesis. Zinc deficiency in the brain hippocampal area can disturb Zn ion flows in outside and inside neuronal membranes, to lead changes in membrane potential, to provoke abnormal neuronal discharges, and disturb the orderly transmission of nerve impulses between neurons. By blocking N-methyl-D-aspartate (NMDA) excitation or GABA inhibition, an excess of zinc may alter the excitability of hippocampal circuits, which contribute to the development of seizures.

**Keywords:** epilepsy, zinc, febrile seizures,  $\gamma$ -aminobutyric acid.