

характер данных изменений различны и зависят от клинико-патогенетического варианта и периода заболевания.

2. У больных предастмой наблюдаются лабильные изменения липидного спектра мембран альвеолярных макрофагов с практически полным восстановлением липидной структуры мембран к периоду ремиссии заболевания, что согласуется с менее тяжелыми клиническими проявлениями данного заболевания.

3. Корреляционный анализ свидетельствует, что усиление процессов деградации фосфолипидов на фоне повышения активности фосфолипазы A₂ в альвеолярных макрофагах оказывает существенное влияние на формирование и прогрессирование бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д., Федосеева Г.Б. К вопросу о развитии представлений о бронхиальной астме и ее классификации по А.Д.Адо и П.К.Булатову // Тер. арх.— 1984.— № 3.— С.11—15.
2. Безрукова Г.А., Рубин В.И. Метод определения фосфолипазной активности эритроцитов // Лаб. дело.— 1989.— № 8.— С.18—20.
3. Блох К. Некоторые соображения о структуре и функции стеринной молекулы // Рецепторы клеточных мембран для лекарств и гормонов.— М.: Медицина, 1983.— С.10—18.

4. Жихарев С.С., Минеев В.Н., Лукашевская Н.Н. Мембранорецепторные нарушения в патогенезе бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1991.— № 3.— С.81—85.
5. Кеда Б.И., Эндлина О.В., Тананова Г.В. Комбинированное появление фракций липидов крови на пластинах силуфол // Лаб. дело.— 1984.— № 8.— С.478—481.
6. Крылов В.И., Виноградов А.Ф., Еремеева С.И. и др. Метод тонкослойной хроматографии липидов мембран эритроцитов // Там же.— 19757— № 4.— С.205—206.
7. Масыев А.М., Масыев К.А. Изменение липидного состава клеточных мембран у больных бронхиальной астмой под влиянием глюкокортикоидной терапии // Клини. мед.— 1991.— № 1.— С.86—88.
8. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких.— Л.: Медицина, 1987.
9. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма.— Л.: Медицина, 1988.
10. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: Глобальная стратегия // Тер. арх.— 1994.— № 3.— С.3—8.
11. Шмаль Э. Хроматография в тонких слоях: Пер. с англ.— М.: Мир, 1965.
12. Barnes P. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyper-responsiveness and asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 1989.— Vol.83, № 6.— P.1013—1026.
13. Godard Ph., Chaintreul J., Damon M. et al. Functional assessment of alveolar macrophages comparison of cells from asthmatics and normal subjects // Ibid.— 1982.— Vol.70, № 2.— P.88—93.
14. Joseph M., Tannel A., Tarpier N. et al. Involvement of immunoglobulin E in the secretory process of alveolar macrophages from asthmatics patients // J. Clin. Invest.— 1983.— Vol.71.— P.221—230.

Поступила 10.03.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.24-036.12-07

А.Ф.Колпакова, К.Р.Седов, Н.Г.Максимов

СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОЭЛЕМЕНТОВ И ЭЛЕКТРОННЫЕ ПАРАМАГНИТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БИОСРЕД БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ НА СЕВЕРЕ

НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск

THE CONTENT OF SOME BIOELEMENTS AND ELECTRON SPIN RESONANCE CHARACTERISTICS OF BIOMEDIUM OF THE PATIENTS WITH CHRONIC NONSPECIFIC PULMONARY DISEASES IN THE NORTH

A.F.Kolpakova, K.R.Sedov, N.G.Maximov

S u m m a r y

In population of Taimyr autonomous region settlements situated 90 and more kilometers from Norilsk mining and smelting complex, the higher concentration of nickel, lead, manganese, copper in blood components and in hair, the disorders of rations of bioelements, the most marker in the patients with non-specific pulmonary diseases (NSPD) in comparison with the control groups were found.

The increase of oxidation-reduction blood potential of patients with NSPD at the expense of the increase of ceruloplasmin/transferrin index and the content of methemoglobin in comparison with the control was revealed. By the electron spin resonance (ESR) method the dependence of the ceruloplasmin-transferrin system state on the level of copper and ferrum ions in blood of patients with chronic non-specific pulmonary diseases was established.

У населения поселков Таймырского автономного округа, расположенных на 90 и более километров от Норильского горно-металлургического комбината, найдены более высокие концентрации никеля, свинца, марганца, меди в компонентах крови и волосах, нарушение соотношений биоэлементов, наиболее выраженные у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) по сравнению с контрольными группами.

Методом электронного парамагнитного резонанса выявлено увеличение окислительно-восстановительного потенциала крови больных ХНЗЛ за счет повышения индекса церулоплазмин/трансферрин и содержания метгемоглобина по сравнению с контрольными группами. Установлена зависимость системы церулоплазмин-трансферрин от уровня меди и железа в крови больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

Антропогенное загрязнение окружающей среды приводит к накоплению токсических веществ, в частности металлов, в биогеохимической пищевой цепи, конечным звеном которой является человек. Природные особенности Севера не только снижают способность к самоочищению почв, воздуха, воды, но и усиливают концентрацию и распространение загрязнений. На Крайнем Севере большое значение принадлежит такому специфическому фактору, как химическая гетерогенность биосферы, связанная с мощными выходами рудных пород (природные биогеохимические провинции) и интенсивным развитием горнодобывающей промышленности и цветной металлургии (техногенные биогеохимические провинции). Благодаря воздушным и водным потокам, загрязнения могут определяться и на значительном удалении от их источника [1,2,8].

В литературе есть единичные сообщения о содержании металлов в крови жителей арктической зоны и Заполярья [4,5,15—17]. Так, на Таймырском полуострове основными источниками загрязнения атмосферы являются предприятия концерна "Норильскникель". Выбросы вредных веществ в атмосферу от стационарных источников и автотранспорта составляют 2322,1 тысяч тонн в год, в том числе твердых веществ — 31,8 тысяч тонн, включающих соединения никеля, меди, марганца, свинца, кадмия и других ингредиентов [11]. У коренного населения Севера вдыхание холодного воздуха сопровождается увеличением объема остаточного согретого воздуха в фазе выдоха, что приводит к накоплению токсических веществ в респираторной системе. Проникновение вредных химических веществ способствует возникновению болезней органов дыхания [3]. Заболеваемость хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) на Севере и в Сибири в 1,5—2 раза выше, чем в центральных районах России. Распространенность ХНЗЛ среди коренного и пришлого населения Чукотского автономного округа составляет 35% [6], Таймырского автономного округа — 18,2% [10].

Сравнительный анализ общей заболеваемости населения Таймырского автономного округа за предыдущие 5 лет свидетельствует о неблагоприятной тенденции роста заболеваемости органов дыхания за счет увеличения количества больных ХНЗЛ. Однако патогенез ХНЗЛ, особенно на молекулярно-клеточном уровне, в условиях Севера недостаточно изучен.

Целью настоящей работы явилось изучение содержания

металлов-биоэлементов и электронных парамагнитных характеристик биосред больных ХНЗЛ на Таймыре.

Обследованы 151 больной ХНЗЛ и 155 практически здоровых лиц (109 мужчин и 197 женщин) в возрасте 18—69 лет (средний возраст $39,45 \pm 1,29$ года), проживающих в поселках Дудинского и Хатангского районов Таймырского автономного округа (ТАО). Среди обследованных 183 были представителями коренного населения (долганы, нганасаны, ненцы), из них 86 больных ХНЗЛ. В структуре ХНЗЛ наибольший удельный вес занимали хронические бронхиты (84,1%), 7,9% — различные формы бронхиальной астмы и 8% — хронические нагноительные и другие заболевания легких. Причем хронические обструктивные заболевания легких реже выявлялись у коренного населения по сравнению с пришлыми.

Группами сравнения были аналогичные по полу и возрасту 40 больных хроническим бронхитом и 36 практически здоровых работников Богучанского лес-промхоза на Севере Красноярского края (п.Чунояр), не имевших профессионального контакта с металлами. Как в основной группе, так и группах сравнения часть обследованных были курильщиками. Изучены эритроциты и плазма крови, волосы больных ХНЗЛ и практически здоровых лиц, мокрота больных. Содержание меди, марганца, цинка, свинца, никеля, кадмия, железа определяли на атомно-абсорбционном спектрофотометре ААС-3 (ГДР). Предварительную обработку волос осуществляли по методике [13].

Образцы фракций крови для анализа методом электронного парамагнитного резонанса готовили как описано [12], сохраняли в жидком азоте до момента измерения.

Регистрация электронных парамагнитных характеристик эритроцитов и плазмы крови проводилась при 77°K на радиоспектрометре РЭ-1307. В качестве внутреннего эталона использовали радикал дифенилпикрилгидразина (ДРПН), внутренним стандартом были ЭПР-сигналы от хрома в поликристаллическом корунде ($\text{Cr}^{3+}-\alpha\text{Al}_2\text{O}_3$). Интенсивность сигналов ЭПР измерялась в условных единицах, полученных путем деления амплитуды изучаемых сигналов на амплитуду внутреннего стандарта. Изучены парамагнитные центры, содержащие ионы железа и меди (метгемоглобин, трансферрин, церулоплазмин), свободные радикалы с характерными радиоспектрическими параметрами [7]. Сигнал ЭПР свободного негемового железа от Fe^{3+}

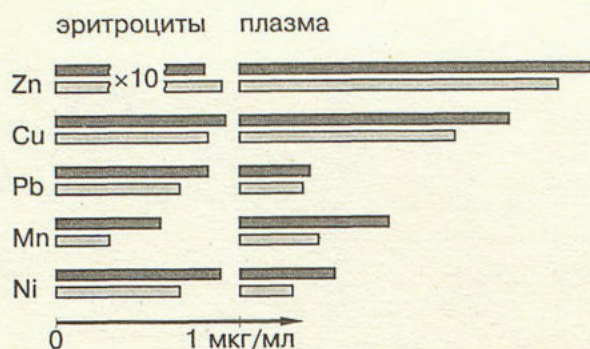


Рис.1. Содержание металлов-биоэлементов в эритроцитах и плазме крови больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких и лиц контрольной группы (в мкг/мл). Показатели больных обозначены черными столбиками, контроля — светлыми.

представляет собой одиночную асимметричную линию с $g = 4,3$, по которой выявляли относительное содержание этого железа. Сигнал от трансферрина с $g_{\text{ср.}} = 4,3$ принципиально отличается от сигнала свободного железа наличием разрешенного тонкого расщепления, но из-за наложения на сигнал свободного железа наблюдение последнего возможно только в эритроцитах. Определение содержания супероксиддисмутазы проводилось по амплитуде наиболее интенсивного ЭПР сигнала от ионов Cu^{2+} в области $g_1 = 2,05$. Все результаты исследований обработаны на персональной ЭВМ. Условия записи спектров приведены в подписях к рисункам.

В результате наших исследований выявлена более высокая концентрация ($p < 0,05 - 0,01$) в эритроцитах и плазме крови свинца, никеля, марганца и снижение количества цинка у жителей Таймырского автономного округа по сравнению с таковыми у обследованных, проживающих в Богучарском районе Красноярского края. У коренного населения ТАО отмечалось меньшее содержание свинца, меди, цинка в крови, чем у пришлого. Причем уровень свинца, никеля, марганца, меди был достоверно выше ($p < 0,05$) в крови больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких как в эритроцитах, так и плазме крови (рис.1). При этом установлено нарушение соотношений металлов-биоэлементов: цинка к меди, меди к марганцу, меди к

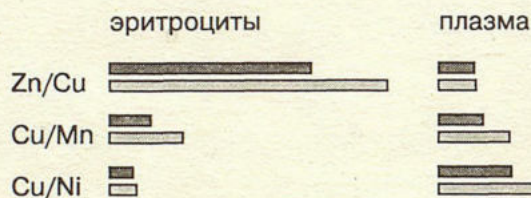


Рис.2. Отношения концентраций изучаемых металлов в эритроцитах и плазме крови больных ХНЗЛ (черные столбики) и лиц контрольной группы (светлые столбики).

g — один из основных параметров, позволяющих идентифицировать спектры ЭПР, характеризует положение сигнала; $g_{\text{ср.}}$ — среднее арифметическое значение g .

никелю, что показано на рис.2. В волосах обследованных, проживающих в поселках Дудинского и Хатангского районов ТАО содержание свинца было в 2,8—4 раза больше, чем у жителей Богучанского района, меди — в 3,8—5,0 раз, марганца — в 4,0—10,1 раза больше. Больные ХНЗЛ с мокротой теряли медь, цинк, железо, марганец.

Методом электронного парамагнитного резонанса определили более высокий уровень сигналов ионов трехвалентного железа трансферрина и двухвалентной меди церулоплазмينا ряда больных ХНЗЛ среди коренного населения по сравнению с пришлым и контрольными группами (рис.3). Одновременное повышение интенсивности сигналов ЭПР трансферрина и церулоплазмينا коррелировало с уровнем железа и меди у больных ХНЗЛ, что свидетельствует о повышенной феррооксидазной активности крови. Как известно [7], соотношение $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^{+}$ влияет на соотношение $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$, регулируемые церулоплазмином и трансферрином в крови, и отражает окислительно-восстановительный потенциал в целом. Поэтому повышение индекса церулоплазмينا к трансферрину отражает увеличение окислительно-восстановительного потенциала крови больных по сравнению со здоровыми как среди коренного, так и пришлого населения и определяет преимущественно состояние системы антиоксидант-оксидант. Установлена зависимость индекса церулоплазмин/трансферрин от степени активности воспалительного процесса: он был у лиц контрольной группы $1,18 \pm 0,06$, при умеренной активности воспалительного процесса $1,75 \pm 0,08$ и выраженной — $1,96 \pm 0,04$, соответственно. У некоторых больных ХНЗЛ отмечалась тенденция к повышению интенсивности сигналов метгемоглобина эритроцитов, что может свидетельствовать о гемической гипоксии. На рис. 4 видно значительное повышение содержания метгемоглобина у больной с обострением хронического обструктивного бронхита. Уровень сигналов ЭПР

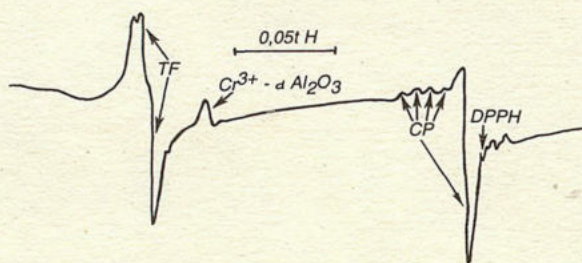


Рис.3. Спектр ЭПР плазмы крови больного ХНЗЛ: высокая интенсивность сигнала трансферрина (TF) и церулоплазмينا (CP). Спектры ЭПР внутреннего эталона — радикала дифенилпикрилгидразина (ДППН) и внутреннего стандарта — хрома в поликристаллическом корунде. Условия записи спектра ЭПР: Р свч 200 мВт, Н модуляции = 5 гс.

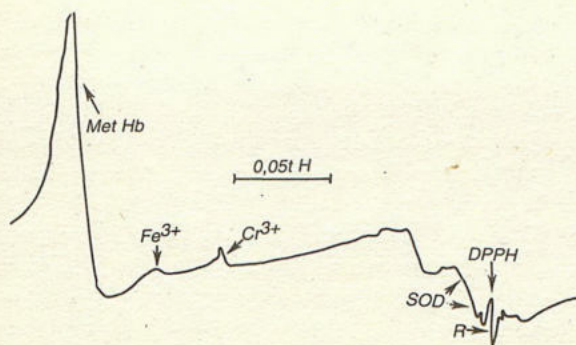


Рис.4. Спектр ЭПР эритроцитов больной хроническим обструктивным бронхитом: значительное повышение содержания метгемоглобина (MetHb) и рост интенсивности сигнала супероксиддисмутазы (SOD). Cr^{3+} — внутренний стандарт. R — свободный радикал. Условия записи спектра ЭПР: Р свч 200 мВт, Н модуляции = 5 гс.

свободных радикалов (R) плазмы у больных ХОЗЛ были выше, чем у практически здоровых лиц (контроль) как среди коренного, так и пришлого населения ТАО. Сигналы ЭПР свободных радикалов эритроцитов по своей интенсивности существенно не различались у больных ХОЗЛ и лиц контрольной группы среди коренного населения, имели тенденцию к понижению у больных пришлого населения. При этом интенсивность спектра ЭПР супероксиддисмутазы была достоверно ($p < 0,01$) ниже у больных ХОЗЛ, особенно среди коренного населения, по сравнению с контролем (рис.5), что отражает ослабление антирадикальной защиты эритроцитов. Степень изменения интенсивности спектров супероксиддисмутазы коррелировала с длительностью течения ХОЗЛ ($r = 0,69$).

У курильщиков основной группы обследованных и группы сравнения отмечалось повышение содержания метгемоглобина и свободных радикалов в эритроцитах по сравнению с некурящими.

У многих обследованных ТАО в эритроцитах определялись ЭПР-сигналы трехвалентного негемового железа. Известно, что при определенных условиях ионы трехвалентного железа являются источником двухвалентного железа, образующего в плазме низкомолекулярные комплексы, так называемый пул свободного железа, катализирующего перекисное окисление липидов. Н.В.Сыромятникова и соавт. (1987) полагают, что несостоятельность антиоксидантной системы является одним из патогенетических механизмов развития хронических неспецифических заболеваний легких.

Согласно литературным данным и результатам наших предыдущих исследований, между цинком и медью, медью и марганцем, никелем и медью существуют антагонистические взаимоотношения [1,4 и др.]. Это можно объяснить не только конкуренцией за общие белки-носители (металлотионеины), но и способностью, например, никеля замещать медь в различных метаболических процессах. Доказано, что цинк, медь, кадмий, ртуть увеличивают транскрипцию генов, ответственных за синтез металлотионеинов в клетках печени и почек [14]. По своей способности усиливать синтез белков-носителей металлов в печени тяжелые металлы можно

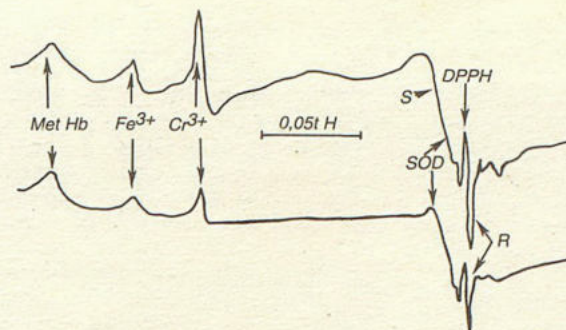


Рис.5. Спектры ЭПР эритроцитов коренного населения.

Вверху — больного ХОЗЛ, внизу — практически здорового человека. MetHb — метгемоглобин, Fe^{3+} — негемовое железо, SOD — супероксиддисмутаза. S — сигнал неуставленной природы. Условия записи спектров ЭПР: Р свч 200 мВт, Н модуляции = 5 гс.

расположить в следующий ряд: кадмий > цинк > медь > ртуть [1]. Усиливает синтез этих белков и инфекция.

Таким образом, экстремальные условия и антропогенное загрязнение окружающей среды Севера цветными металлами способствуют накоплению их и нарушению гомеостаза металлов-биоэлементов в организме человека, Методом электронного парамагнитного резонанса удалось выявить изменения электронных парамагнитных характеристик эритроцитов и плазмы крови, их взаимосвязь с содержанием железа и меди в крови больных ХОЗЛ. Мы полагаем, что рост хронических форм легочной патологии на Севере в большей степени связан с изменившимися условиями обитания, в частности концентрацией объектов горнодобывающей и металлургической промышленности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементы человека. — М., 1991.
2. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованова А.П. Патология человека на Севере. — М., 1985.
3. Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология // Пульмонология. — 1991. — № 1. — С.47—51.
4. Колпакова А.Ф. Влияние никеля на содержание микроэлементов у рабочих цеха электролиза никеля: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Красноярск, 1972.
5. Колпакова А.Ф. Уровень некоторых биоэлементов в крови и моче рабочих цветной металлургии Заполярья // Всесоюзный симпозиум "Биологические проблемы Севера", 10-й: Тезисы докладов. — Магадан, 1983. — С.116—117.
6. Заболевания органов дыхания в экстремальных экологических условиях Северо-Востока СССР / Луценко М.Т., Целуйко С.С., Самсонов В.П. и др. — Благовещенск, 1991.
7. Пулатова М.К., Рихирева Г.Т., Куроптева З.В. Электронный парамагнитный резонанс в молекулярной радиобиологии. — М., 1989.
8. Седов К.Р. Окружающая среда и проблема сохранения здоровья населения в зоне строительства БАМ // Вестн. АМН СССР. — 1981. — № 3. — С.55—65.
9. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких. — Л., 1987.
10. Типсина Е.М. Эпидемиология хронических неспецифических заболеваний легких у коренного и пришлого населения Крайнего Севера // Актуальные проблемы кардиологии Севера и Сибири. — Красноярск, 1991. — С.116—117.

11. Христенко П.П. Оценка медико-социальной ситуации в промышленном Заполярье // Концепция сохранения здоровья человека на Крайнем Севере.— Норильск, 1994.— С.39—44.
12. Чучалин А.Г., Грובהва О.М., Байдер Л.М. и др. Выявление радиационно-индуцированных биохимических изменений в клетках крови и бронхоальвеолярного смыва у людей, подвергшихся облучению с малой мощностью дозы в результате аварии на Чернобыльской АЭС, с помощью метода электронного парамагнитного резонанса // Пульмонология.— 1993.— № 4.— С.32—50.
13. Юдина Т.В. и др. Определение тяжелых металлов в волосах // Гиг. и сан.— 1988.— № 2.— С.50—52.
14. Durman D., Palmiter R. Transcriptional regulation of the mouse metallothionein — I gene by heavy metals // J. Biol. Chem.— 1981.— Vol.256.— P.5712.
15. Kollerich S., Kroman K., Okfors O. Concentration of zink in serum in a East Greenlandic population of Eskimos // Trace Elements Med.— 1989.— Vol.6, № 1.— P.33—36.
16. Milman N., Hansen J.G., Mathiassen B., Bohm J. Serum levels of bromine, copper, zink and selenium in Greenlandic Inuit hunter population from the Thule district // Ibid.— 1993.— Vol.10, № 2.— P.60—65.
17. Milman N., Mathiassen B., Hansen B., Bohm J. Blood levels of lead, cadmium, and mercury in a Greenlandic Inuit hunter population from the Thule district // Ibid.— 1994.— Vol.11, № 1.— P.3—8.

Поступила 22.12.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.24—007.273—089—77

А.К.Аносов, А.Ю.Соколов, М.А.Зверева, О.К.Мелеховец, Л.М.Нетылько,
А.В.Горюнов, Д.И.Рощупкин

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЛЕЧЕБНОМ ДЕЙСТВИИ ФОТОТЕРАПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Кафедра биофизики Российского государственного медицинского университета, Москва

THE ROLE OF OXIDATIVE PROCESSES IN THERAPEUTIC ACTION OF PHOTOTHERAPY DURING THE EXPERIMENT

A.K.Amosov, A.Y.Sokolov, M.A.Zvereva, O.K.Melekhovets, L.M.Netylko, A.V.Goriunov, D.I.Roshupkin

S u m m a r y

The role of photoinduced oxygenation processes in blood in induction of therapeutic activity of the blood after UV-irradiation was analysed. It was concluded on the base of some effects of lipid antioxidants and cyclooxygenase inhibitors on the degree of lipid peroxidation products in incubated with UV-irradiation blood cell suspension, on the lethality of rats from experimental peritonitis during treatments with UV-irradiated blood infusions, that (1) UV radiation induced cyclooxygenase activation in blood platelets and leukocytes and (2) UV-induced activation of cyclooxygenase polyunsaturated fatty acid oxidation in blood is one of the underlying mechanisms of UV-induction of the therapeutic activity of blood.

Р е з ю м е

Анализировалась роль фотоиндуцированных процессов оксигенации крови в индукции терапевтической активности крови после УФ-облучения. На основе некоторых эффектов липидных антиоксидантов и ингибиторов циклооксигеназы на уровень продуктов перекисного окисления липидов в суспензиях клеток крови, инкубированных после УФ-облучения, и на летальность крыс от экспериментального перитонита во время лечения инфузиями УФ-облученной крови был сделан вывод, что (1) УФ-радиация вызывает активацию циклооксигеназы тромбоцитов и лейкоцитов и (2) УФ-обусловленная активация циклооксигеназного окисления полиненасыщенных жирных кислот в крови является одним из механизмов, лежащих в основе УФ-индукции терапевтической активности крови.

Известно, что в результате ультрафиолетового (УФ) облучения вне организма цельная кровь приобретает лечебные свойства. На базе этого разработан и используется в медицине (в т.ч. и в пульмонологии) метод лечения ряда заболеваний — фототерапия, основанный на введении в сосудистое русло больного его

собственной крови, облученной вне организма УФ-излучением [3,11]. Однако причины появления терапевтической активности у фотомодифицированной крови неизвестны. Из всех фотохимических процессов, протекание которых возможно в крови вследствие воздействия УФ-излучения, наибольшее внимание привлекают фото-