

15. Сейланов А.С., Попов Т.А., Конев В.В. Связь перекисного окисления липидов с дыханием и окислительным фосфорилированием // Журн. exper. и клин. мед.— 1983.— № 2.— С.108—112.
16. Селихова Л.Г. Антиоксидантная обеспеченность организма и свободнорадикальное окисление на этапах развития хронического бронхита и медикаментозная коррекция: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1988.
17. Субботина Т.Ф. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе и клиника бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1986.
18. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких.— Л.: Медицина, 1987.
19. Федосеев Г.Б., Жихарев С.С., Минеев В.В. Нарушения систем клеточной регуляции как основа изменений реактивности бронхов при бронхиальной астме // Тер. арх.— 1984.— № 12.— С.71—75.
20. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма.— Л.: Медицина, 1988.
21. Франгулян Р.Р. Нарушения кислород транспортной функции эритроцитов у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких, осложненными дыхательной недостаточностью и их медикаментозная коррекция: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб., 1992.
22. Agrawal D.K., Towley R.G. Effect of platelet-activating factor on beta-adrenoreceptors in human lung // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1987.— Vol.143, № 1.— P.1—6.
23. Greer Th.L. Psychological factor and death from asthma; Creations and critique of a myth // J. Asthma Res.— 1986.— Vol.23, № 5.— P.261—269.
24. Halliwell B. Free radicals and metalion in health and disease // Proc. Nutr. Soc.— 1987.— Vol.46, № 1.— P.13—16.
25. Fond R.N. Ethiology of Asthma: A continuing review (8071 cases seen from 1970—1980) // Ann. Allergy.— 1983.— Vol.50, № 1.— P.47—50.
26. Jablonska-Kasewska J., Krajewsska-Donaj B., Tyrankiewicz Z., Taskiewicz K. Wykrzepianie wewnatrznaczyniowe u chorych z zrzpoiem przewleklogo serca plucnego // Pol. Tyg. Lek.— 1976.— Vol.31, № 44.— P.1869—1871.
27. Suter T.F., Cheeseman K.N., Daries M.J., Proudfoot K., Xin W. Free radical mechanism in relation to tissue injury // Proc. Nutr. Soc.— 1987.— Vol.46, № 1.— P.1—12.

Поступила 18.10.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.233-002.2-085.272.4.015.2:546.23

С.А.Сюрин, А.А.Деревоедов, В.П.Петреян

АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИКРОЭЛЕМЕНТА СЕЛЕНА

Научная группа НИИ пульмонологии МЗ РФ при МСЧ комбината "Североникель",
г.Мончегорск

ANTIOXIDANT THERAPY WITH SELENIUM USE IN PATIENTS WITH CHRONIC BRONCHITIS

S.A.Surin, A.A.Derevoedov, V.P.Petreian

S u m m a r y

Parameters of peroxide lipid oxidation (PLO) and enzyme antioxidant defense were studied in 100 patients with chronic bronchitis (CB) and 35 healthy persons. The activation of PLO processes and the antioxidant defense enzyme activity decrease were found in CB patients in comparison with healthy persons. There was shown the correction possibility of the mentioned impairments by means of antioxidant treatment complex including sublingual medication of selenium in dose of 2—2.5 µg per one body weight kilogramm.

Р е з ю м е

Показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной ферментной защиты изучены у 100 больных хроническим бронхитом (ХБ) и 35 здоровых лиц. Выявлены активация процессов ПОЛ и снижение активности ферментов антиоксидантной защиты у больных ХБ по сравнению со здоровыми лицами. Показана возможность коррекции указанных нарушений с помощью комплекса антиоксидантов, включающего сублингвальный прием микроэлемента селена в дозе 2—2,5 мкг на килограмм массы тела.

Клинико-экспериментальными исследованиями показана важная патогенетическая роль процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в развитии бронхолегочных заболеваний [3,5,7]. Известно, что продукты ПОЛ способны провоцировать бронхоспастические реакции, поддерживать воспаление, усугублять функциональную недостаточность иммунокомпетентных клеток [2,8].

Приведенные данные служат основанием для включения в лечебный комплекс различных препаратов с антиоксидантным действием [9].

Интерес к возможности клинического использования селена, входящего в состав активного центра фермента глутатионпероксидазы, объясняется тем, что по экспериментальным данным его антиокисли-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Характеристика больных	Группа 1 n=32	Группа 2 n=34	Группа 3 n=34
Пол			
М	14	14	19
Ж	18	20	15
Средний возраст, лет	42,9	47,9	48,2
Клинико-функциональная форма ХБ			
необструктивная	8	10	7
необструктивная, нестабильный вариант	15	14	20
обструктивная	9	10	7
Фаза заболевания			
неполная ремиссия	29	32	31
обострение	3	2	3
Степень вентиляционной недостаточности			
ВН ₀	8	12	9
ВН ₁	16	11	17
ВН ₂	7	10	7
ВН ₃	1	1	1

тельные свойства в 50—500 раз выше, чем у широко применяемого токоферола [4,6]. Перспективным представляется использование селена в сочетании с аскорбиновой кислотой и токоферолом за счет взаимного потенцирования их действия: аскорбиновая кислота предупреждает окисление и инактивацию в организме токоферола, который в свою очередь препятствует окислению селена [1]. Важно отметить, что в предлагаемой композиции сочетается также два механизма антиоксидантного действия: элиминация уже образовавшихся свободных радикалов селенсодержащей глутатионпероксидазой и предупреждение их появления токоферолом и аскорбиновой кислотой [10].

Цель данной работы заключалась в изучении влияния комплексов антиоксидантов, включая микроэлемент селен, на процессы ПОЛ у больных хроническим бронхитом (ХБ).

Проведено обследование 35 здоровых лиц (доноров) и 100 больных ХБ (всего 72 мужчины и 63 женщины), средний возраст которых составил 46,4 года. Необструктивная форма заболевания была у 25, необструктивная форма функционально нестабильный вариант — у 49 и обструктивная — у 26 больных. В фазе неполной ремиссии бронхолегочный процесс был у 92 и в фазе обострения — у 8 обследованных больных. Средняя длительность заболевания составила 7,9 года.

Для решения поставленной задачи методом рандомизации были выделены три группы больных ХБ, полностью сопоставимых по полу, возрасту, клинико-функциональной форме и тяжести заболевания (табл. 1).

В 1-й группе с целью коррекции нарушений процессов ПОЛ применялось сочетание аскорбиновой кислоты, токоферола и селена ("Способ лечения бронхита",

авторское свидетельство № 1780749 от 15 августа 1992 г.).

Во 2-й группе использовалось сочетание аскорбиновой кислоты и токоферола, в 3-й антиоксидантная терапия не проводилась. Аскорбиновая кислота и токоферол принимались ежедневно перорально соответственно в дозах 500 и 50 мг. Селен назначался сублингвально в виде капель 0,25% раствора селенисто-кислого натрия из расчета 2—2,5 мкг селена на 1 кг массы тела, что соответствует физиологической норме его потребления с пищей. Длительность приема антиоксидантов составляла 14—16 дней. Общий для всех трех групп лечебный комплекс включал ингаляционную терапию, физиотерапию, отхаркивающие, антибактериальные и биостимулирующие препараты по показаниям.

Состояние процессов ПОЛ до и после курса лечения оценивали по содержанию первичных продуктов окисления (диеновые конъюгаты и диеновые кетоны), определявшихся спектрофотометрически после экстракции гептаэтилопропанольной смесью при 232 и 273 нм соответственно. Количество вторичных продуктов окисления (гидроперекиси липидов) исследовали по методике Asakawa, Metsushita без добавления в инкубационную среду ионола. Результаты относили к 1 мл сыворотки или 1 мг общих липидов, определенных реакцией с фосфованилиновым реактивом. Содержание β-липопротеидов сыворотки крови определяли по методу Бурштейн и Самай. Активность церулоплазмينا сыворотки крови изучали методом Ревина в модификации Колб и Камышников.

Таблица 2

Показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты у здоровых и больных ХБ ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые (доноры) n=35	Больные ХБ n=100	p
Общие липиды, л/г	6,40±0,20	7,67±0,27	<0,01
β-липопротеиды, усл.ед.	35,7±4,20	67,6±3,70	<0,001
Диеновые конъюгаты,			
Д 232/мл	1,33±0,09	2,54±0,15	<0,001
Д 232/мг	0,20±0,017	0,38±0,038	<0,001
Диеновые кетоны,			
Д 273/мл	0,20±0,03	0,35±0,03	<0,001
Д 273/мг	0,031±0,005	0,050±0,006	<0,02
Гидроперекиси липидов,			
нМ МДА/мл	264,±12,5	269,3±10,9	>0,5
нМ МДА/мг	39,9±1,6	36,3±2,0	>0,1
Церулоплазмин, мг/л	261,7±9,80	351,4±13,6	<0,001
Каталаза,			
мМ/л Н.с	148,8±3,90	141,9±4,70	>0,2
мМ/г Н.с	1,11±0,03	0,98±0,03	<0,02
Пероксидаза,			
мМ/л Н.с	0,40±0,03	0,43±0,03	>0,2
мМ/г Н.с	3,20±0,18	3,04±0,18	>0,2

Для оценки антиоксидантного статуса определяли активность каталазы (по Королюк) и пероксидазы в эритроцитах по уровню окисления индиготетрасульфоната калия. Обеспеченность организма аскорби-

Т а б л и ц а 3

Динамика показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты у больных ХБ ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа n=32	2-я группа n=34	3-я группа n=34
Общие липиды, г/л	$7,67 \pm 0,27$ $8,09 \pm 0,26$	$8,04 \pm 0,27$ $7,49 \pm 0,26$	$7,40 \pm 0,28$ $7,68 \pm 0,27$
β -липопротеиды, усл.ед.	$67,6 \pm 3,70$ $65,4 \pm 3,80$	$68,1 \pm 3,90$ $65,1 \pm 3,70$	$59,0 \pm 2,60$ $66,7 \pm 3,00$
Диеновые конъюгаты,			
Д 232/мл	$2,54 \pm 0,15$ $2,38 \pm 0,18$	$2,60 \pm 0,11$ $2,70 \pm 0,14$	$2,19 \pm 0,11$ $2,34 \pm 0,13$
Д 232/мг	$0,38 \pm 0,04^*$ $0,28 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,02^*$ $0,38 \pm 0,02$	$0,29 \pm 0,02$ $0,32 \pm 0,02$
Диеновые кетоны,			
Д 273/мл	$0,35 \pm 0,03$ $0,33 \pm 0,04$	$0,45 \pm 0,04$ $0,46 \pm 0,04$	$0,31 \pm 0,04$ $0,37 \pm 0,004$
Д 273/мг	$0,05 \pm 0,006$ $0,046 \pm 0,005$	$0,058 \pm 0,006$ $0,066 \pm 0,006$	$0,037 \pm 0,003$ $0,049 \pm 0,005$
Гидроперекиси липидов,			
нМ МДА/мл	$269,3 \pm 10,90$ $273,7 \pm 12,5$	$314,9 \pm 9,90$ $314,2 \pm 11,70$	$285,6 \pm 9,90$ $286,7 \pm 11,4$
нМ МДА/мг	$36,3 \pm 2,00$ $43,1 \pm 1,50$	$38,4 \pm 1,30^*$ $42,5 \pm 1,40$	$37,6 \pm 2,10$ $38,3 \pm 1,70$
Церулоплазмин, мг/л	$350,1 \pm 13,1$ $331,7 \pm 11,7$	$329,4 \pm 13,8$ $330,9 \pm 14,1$	$345,7 \pm 13,9$ $339,9 \pm 12,8$
Каталаза,			
мМ/л Н-с	$141,9 \pm 4,70$ $142,5 \pm 3,10$	$143,0 \pm 3,40$ $132,9 \pm 4,40$	$139,3 \pm 3,90$ $142,4 \pm 5,50$
мМ/г Н-с	$0,983 \pm 0,029$ $1,013 \pm 0,02$	$1,013 \pm 0,018$ $0,957 \pm 0,027$	$0,975 \pm 0,039$ $1,027 \pm 0,046$
Пероксидаза,			
мМ/л Н-с	$0,433 \pm 0,026$ $0,467 \pm 0,036$	$0,374 \pm 0,022$ $0,336 \pm 0,023$	$0,425 \pm 0,021$ $0,439 \pm 0,04$
мМ/г Н-с	$3,04 \pm 0,18$ $3,51 \pm 0,23$	$2,56 \pm 0,14$ $2,27 \pm 0,14$	$2,88 \pm 0,13$ $2,91 \pm 0,19$
Лингвальный тест, с	$36,4 \pm 4,2^*$ $26,0 \pm 3,1$	$32,1 \pm 3,1$ $29,7 \pm 2,8$	$35,5 \pm 3,3$ $32,2 \pm 3,6$

П р и м е ч а н и е. В числителе данные до лечения, в знаменателе — после лечения. * — достоверность различия показателей ($p < 0,05$).

Т а б л и ц а 4

Направленность сдвигов показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты у больных ХБ на этапе восстановительного лечения (% от исходного уровня)

Показатели	1-я группа n=32	2-я группа n=34	3-я группа n=34	p_1	p_2	p_3
Диеновые конъюгаты, Д 232/мг	73,8	118,8	110,6	$<0,01$	$<0,01$	$>0,2$
Диеновые кетоны, Д 273/мг	92	113,8	132,4	$<0,05$	$<0,01$	$<0,05$
Гидроперекиси липидов, нМ МДА/мг	93,9	110,7	101,9	$<0,05$	$>0,1$	$>0,2$
Церулоплазмин, мг/л	94,7	100,5	98,3	$>0,5$	$>0,5$	$>0,5$
Каталаза, мМ/г Н-с	103,1	94,5	105,3	$>0,1$	$>0,5$	$>0,5$
Пероксидаза, мМ/г Н-с	115,4	88,7	101,0	$<0,02$	$<0,05$	$>0,05$
Лингвальный тест, с	71,4	89,5	92,7	$<0,02$	$<0,05$	$>0,5$

П р и м е ч а н и е. p_1 — достоверность различия между 1-й и 2-й группами, p_2 — между 1-й и 3-й группами, p_3 — между 2-й и 3-й группами.

новой кислотой оценивали по лингвальному тесту с краской Тильманса.

Исходное состояние процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты у больных ХБ, по сравнению со здоровыми лицами, характеризовалось повышением уровня общих липидов, β -липопротеидов и первичных продуктов ПОЛ на фоне снижения активности ферментов антиоксидантной защиты. Возрастала также активность церулоплазмينا, что соответствует его функции типичного острофазового белка (табл.2).

Изменения показателей ПОЛ, произошедшие в результате проведенного лечения, представлены в табл.3. У больных 1-й группы отмечалась тенденция к снижению активности ПОЛ, причем уровень диеновых конъюгатов (Д 232/мг) уменьшился достоверно. С другой стороны, выявлена тенденция к повышению активности ферментов антиоксидантной защиты и по данным лингвального теста существенно увеличилась обеспеченность организма аскорбинатом.

У больных 2-й и 3-й группы после проведенного лечения в целом выявилась тенденция к активации процессов ПОЛ, о чем свидетельствовало повышение уровней диеновых конъюгатов (Д 232/мг) и гидроперекисей липидов (нМ МДА/мг) во 2-й группе и диеновых кетонов (Д 273/мг) в 3-й. Существенной динамики активности антиоксидантных ферментов не отмечалось.

Направленность сдвигов основных показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты в сравниваемых группах больных показаны в табл.4. В 1-й группе характер

изменения уровней диеновых конъюгатов и кетонов, активности пероксидазы и насыщенности организма аскорбинатом достоверно отличался от изменений во 2-й и 3-й группах. Включение в лечебный комплекс микроэлемента селена привело к снижению неадекватно активированных процессов ПОЛ, преимущественно на этапе образования первичных продуктов ПОЛ, и повышению исходно сниженной активности антиоксидантного фермента пероксидазы. Во 2-й и 3-й группах благоприятная динамика изучавшихся показателей отсутствовала.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об активации процессов ПОЛ и угнетении активности ферментов антиоксидантной защиты у больных ХБ по сравнению со здоровыми лицами. Применение физиологических доз микроэлемента селена в сочетании с традиционными антиоксидантами позволяет достигнуть снижения уровня свободнорадикального окисления и повышения активности антиоксидантных ферментов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Г.Б., Мехтиев М.А., Садыков С.Т. и др. // Материалы по биохимии витамина Е и селена и их применению в медицине и животноводстве.— Киев, 1973.— С.4—5.
2. Александров О.В., Лурье Б.Л., Гноевых В.В. и др. // Пульмонология.— 1992.— № 3.— С.13—16.
3. Аматауни В.Г., Сафарян М.Д. // Журн. exper. и клин. мед.— 1982.— № 5.— С.414—418.
4. Губенко Г.А., Позрибный И.П. // Укр. биохим. журн.— 1985.— № 6.— С.51—55.
5. Клейнер А.И., Колодуб Ф.А., Кашкалда Д.А. // Врач. дело.— 1990.— № 6.— С.98—100.
6. Петрович Ю.Л., Подорожная Р.П. // Успехи соврем. биол.— 1987.— № 2.— С.323—325.
7. Пилипчук С.Н. // Врач. дело.— 1988.— № 8.— С.62—67.
8. Политова Л.Н., Ульянова Г.И., Аноненко А.А., Гранова Л.В. // Биоантиоксидант.— Черноголовка, 1986.— Т.2.— С.82—83.
9. Редчиц И.В., Селихова Л.Г., Гольденберг Ю.М. и др. // Укр. биохим. журн.— 1978.— № 5.— С.659—671.

Поступила 21.03.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616-008.92

А.В.Бизюкин, С.К.Соодаева

НОВЫЙ МЕТОДИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА ФАГОЦИТИРУЮЩИХ КЛЕТОК

НИИ пульмонологии, Москва

NEW TECHNIQUE FOR PHAGOCYTE OXYGEN METABOLISM STUDY

A.V.Bizukin, S.K.Sohodajeva

Summary

The use possibility of vital fluorochromes like 2,7-dichlorofluorescein acetate, dihydrorhodamine, and hydroethidine was discussed to study phagocyte oxygen metabolism. The sensitivity of the fluorochromes to reactive oxygen species (ROS) was studied in model radical producing systems. The data about interaction in molar ratio 1:1 between superoxide radical and hydroethidine were obtained. The fluorochrom sensitivity to proteins, phospholipids, DNA, and pH was studied to estimate the artefact probability. Correlation between extra- and intracellular productions of ROS in peritoneal and alveolar macrophages and polymorphonuclear leukocytes was evaluated. Possible mechanisms and the result valuability are discussed.

Резюме

Обсуждается возможность использования витальных флюорохромов 2,7-дихлорфлюоресциндацетата, дигидрородамина 123 и гидроэтидина для изучения окислительного метаболизма фагоцитирующих клеток. Изучена чувствительность данных красителей к активным формам кислорода (АФК) в модельных системах. Получены данные, что с супероксидными радикалами гидроэтидин взаимодействует в молярном соотношении 1:1. Для оценки вероятности получения ложноположительных результатов была исследована чувствительность флюорохромов к белкам, фосфолипидам, ДНК и изменению pH. Измерено соотношение вне- и внутриклеточной продукции АФК в перитонеальных, альвеолярных макрофагах и полиморфно-ядерных лейкоцитах. Обсуждаются возможные механизмы и значимость полученных результатов.