

*Ж.В. Антонович 1, В.П. Царев 1,
Н.А. Гресь 2, Н.Н. Омелянюк 2, И.Ю. Жуковец 2, Н.В. Гончарова 3*

**Содержание токсичных элементов в организме больных
бронхиальной астмой и контроль над заболеванием.**

1БГМУ, 2ЦНИЛ БелМАПО, 3РНПЦ гематологии и трансфузиологии МЗ РБ

В статье представлены результаты исследования содержания токсичных элементов в крови и волосах больных бронхиальной астмой с разными уровнями контроля над заболеванием. Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение содержания в организме больных БА свинца, кадмия и алюминия сопровождается ухудшением контроля над заболеванием и развитием обострения бронхиальной астмы, что необходимо учитывать при проведении лечебно-профилактических мероприятий у данной категории больных.

Ключевые слова: бронхиальная астма, уровни контроля, токсичные элементы, кровь, волосы, клеточный иммунитет, апоптоз.

Несмотря на наличие современных лекарственных средств для лечения бронхиальной астмы (БА) и на многочисленные меры по распространению рекомендаций «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA), уровень контроля над этим заболеванием в мире по-прежнему остается низким и составляет 5% от всех случаев заболевания [21].

К факторам, которые вызывают обострение БА и/или способствуют персистенции симптомов, относятся аллергены, респираторные инфекции, профессиональные сенсибилизаторы, курение табака, загрязнение воздуха, питание [2]. Воздушные поллютанты вызывают увеличение выраженности симптомов БА [10] и, возможно, усиливают действие аллергенов [12]. Показано, что повышение степени загрязненности воздуха сопровождается резким увеличением частоты обострений БА. Причиной этого может быть увеличение уровней поллютантов или повышение концентраций специфических аллергенов, к которым сенсибилизированы пациенты [8]. Было установлено, что частицы дизельного топлива абсорбируют аллергены пыльцы трав на своей поверхности и могут, поэтому действовать как потенциальные переносчики аллергенов пыльцы в легкие. В этом случае, как доза аллергена, так и антигенная активность пыльцевого аллергена могут быть усилены поллютантами автомобильного выхлопа [18]. Наконец, ответ дыхательных путей на воздействие аллергенов может усиливаться одновременным воздействием нескольких аэрополлютантов за счет включения потенцирующих механизмов [13].

Антропогенное загрязнение окружающей человека природной среды во многом связано с

микроэлементами из группы тяжелых металлов [11]. Избыток микроэлементов может вызывать аллергенный, иммунотоксический, канцерогенный, мутагенный, гонадо- и эмбриотоксический эффекты, особенно значимые при высоких концентрациях таких элементов, как свинец (Pb), кадмий (Cd) и алюминий (Al), которые накапливаются в организме человека при проживании его в условиях мегаполиса и промышленных зон [1].

Свинец – основной антропогенный поллютант из группы тяжелых металлов. Накопление свинца в организме человека связано с высоким индустриальным загрязнением и выбросами автомобильного транспорта, работающего на этилированном бензине и выбрасывающего с выхлопными газами значительные объемы свинца в виде твердых частиц [6]. «Уровнем озабоченности» у взрослых (США) является содержание свинца в волосах, превышающее 6 мкг/г, у детей – 3 мкг/г [3]. Индустриальное загрязнение кадмием связано, прежде всего, с металлургическим производством, хранением и переработкой бытовых и промышленных отходов. Кадмий в большом количестве накапливается в листьях табака, что определяет его высокое содержание в табачном дыме и содействует повышению содержания элемента в среде обитания человека [6]. Учитывая высокую реакционную способность этого металла первого класса токсичности и повышенную опасность интоксикации для здоровья, в качестве «уровня озабоченности» принята величина его содержания в волосах 0,25 мкг/г [3]. Источниками поступления алюминия в организм человека являются выбросы металлургического производства, сточные воды машиностроительного, лакокрасочного, бумажного, текстильного и ряда других производств, питьевая вода, посуда, алюминиевая фольга, дезодоранты, керамические зубы, протезы и др. [6]. «Уровнем озабоченности» является содержание алюминия в волосах, превышающее 10 мкг/г [3].

Целью настоящего исследования было оценить взаимосвязь между концентрацией свинца, кадмия и алюминия в крови и волосах больных бронхиальной астмой (БА) и уровнем контроля над заболеванием.

Материалы и методы.

Объектом динамического исследования явились 68 больных бронхиальной астмой (51 женщина (75%) и 17 мужчин (25%)), постоянно проживающие в г. Минске и обследованные в периоды обострения и ремиссии заболевания. Средний возраст обследованных пациентов был 46,5 лет (от 31 до 53,5 лет). Средняя длительность БА составила 10 лет (от 2 до 16 лет). У 15 (22%) больных была диагностирована аллергическая, у 7 (10%) – неаллергическая и у 46 (68%) – смешанная форма заболевания. Легкое течение БА имели 19 (28%), среднетяжелое – 27 (40%), тяжелое – 22 (32%) больных. Всего в период ремиссии было обследовано 70 больных БА. Контролируемое течение БА имели 23 больных (33%), частично контролируемое течение – 19 (27%) больных, неконтролируемое течение – 28 (40%) больных. Группу контроля составили практически здоровые лица в количестве 31 человек (12 мужчин (39%) и 19 женщин (61%)). Средний возраст лиц контрольной группы был 39 лет (от 35 до 53 лет). Контрольная группа была сопоставима с группой больных БА по полу (двусторонний точный критерий Фишера $p=0,233$) и возрасту (критерий Манна-Уитни $p=0,859$). Статистически значимых различий между группами больных БА с разными уровнями контроля над заболеванием по форме БА (анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона $p=0,315$) не было. Отсутствовали статистически значимые различия

между группами больных БА с разными уровнями контроля над заболеванием и контрольной по возрасту (критерий Краскела-Уоллиса $p=0,567$) и полу (критерий Манна-Уитни в обратном применении $p=0,536$). Лечение БА соответствовало одной из пяти «ступеней терапии» [2].

Концентрации свинца, кадмия в цельной крови и алюминия в сыворотке крови определялись методом атомно-абсорбционной спектрометрии на аппаратах AAS Vario 6 и nov AA 400 (Analytik Jena, Германия).

Определение Т-лимфоцитов (CD3+), Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+), цитотоксических

Т-лимфоцитов (CD8+), естественных киллерных клеток (CD16+), активированных клеток (CD25+), естественных регуляторных Т-клеток (CD4+CD25hi) проводилось в периферической крови на проточном цитофлюориметре FACScan (Becton Dickinson, США) с моноклональными антителами фирмы Beckman Coulter (США).

Для исследования ранней и поздней стадий апоптоза лимфоцитов периферической крови

использовали набор Annexin V Detection Kit фирмы «Beckman Coulter» (США), включающий аннексин, конъюгированный с флюорохромом – флюоресцеин изотиоцианатом (Annexin V-FITC), пропидиум йодид (PI) и буфер для окрашивания. Апоптоз лимфоцитов оценивали на проточном цитофлюориметре FACScan (Becton Dickinson, США). Учет и анализ данных производился с использованием программы CELLQuest. Процентное содержание апоптотических клеток определяли среди свежесыведенных лимфоцитов и в 72-часовых культурах, нестимулированных и стимулированных фитогемагглютинином (ФГА) (10 мкг/мл) лимфоцитов.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0. Применялись критерии Шапиро-Уилка, Стьюдента, Вилкоксона, Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, двусторонний точный критерий Фишера, анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона, а также непараметрический корреляционный метод Спирмена. За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза равную 95% ($p<0,05$).

Результаты и обсуждение

При сравнении концентраций Pb, Cd и Al в крови мужчин и женщин, больных БА статистически значимых различий получено не было (критерий Манна-Уитни $p>0,05$).

Концентрации токсичных элементов в крови больных бронхиальной астмой в разные периоды заболевания и в группе практически здоровых лиц представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Концентрации токсичных элементов в крови больных бронхиальной астмой в разные периоды заболевания и в группе практически здоровых лиц

Микроэлемент	Группа		
	больные БА в период обострения (n=68), Me (25%-75%)	больные БА в период ремиссии (n=70), Me (25%-75%)	Практически здоровые лица (n=31), Me (25%-75%)
Свинец, мг/л	0,050 (0,034; 0,075) *	0,037 (0,020; 0,060) ***	0,023 (0,010; 0,047)
Кадмий, мг/л	0,075 (0,044; 0,127) **	0,064 (0,040; 0,075) ***	0,040 (0,034; 0,069)
Алюминий, мкг/л	15,06 (9,04; 17,53) *	8,95 (6,87; 15,28) ***	5,83 (4,38; 11,00)

Примечания:

1. *- $p < 0,001$ по сравнению с ремиссией БА и группой практически здоровых лиц;
2. ** - $p < 0,01$ по сравнению с ремиссией БА и группой практически здоровых лиц;
3. *** - $p < 0,05$ по сравнению с группой практически здоровых лиц.

Таким образом, период обострения БА характеризуется повышенным содержанием в крови Pb, Cd и Al по сравнению с ремиссией заболевания и группой практически здоровых лиц.

Для периода ремиссии БА характерно снижение концентраций Pb, Cd и Al по сравнению с обострением заболевания, но сохранение их повышения по сравнению с группой практически здоровых лиц.

Уровень Pb в крови был в пределах допустимых значений (норма $< 0,1$ мг/л [4]) у 63 (93%) больных в период обострения БА, у 68 (100 %) больных в период ремиссии, а также у 100% практически здоровых лиц (31 человек) (рис.1). Уровень Cd в крови превышал допустимые значения (норма 0,003-0,035 мг/л [4]) у 81% больных БА в периоды обострения и ремиссии заболевания (55 человек) и у 22 (71%) практически здоровых лиц (рис.1). Уровень Al в сыворотке крови превышал допустимые значения (норма 2,0-10,0 мкг/л [7]) у 50 больных (74%) в период обострения БА, у 31 больного (46%) в период ремиссии, а также у 10 (32%) практически здоровых лиц (рис.1). Получены статистически значимые различия по числу лиц с нормальным и повышенным уровнем Al между группой больных с обострением БА и контрольной (двусторонний точный критерий Фишера $p < 0,001$), а в период ремиссии БА по сравнению с обострением уменьшилось количество больных с повышенным уровнем Al в сыворотке крови (критерий МакНемара $p = 0,046$) и возросло количество больных с нормальным уровнем Al (критерий МакНемара $p = 0,015$).

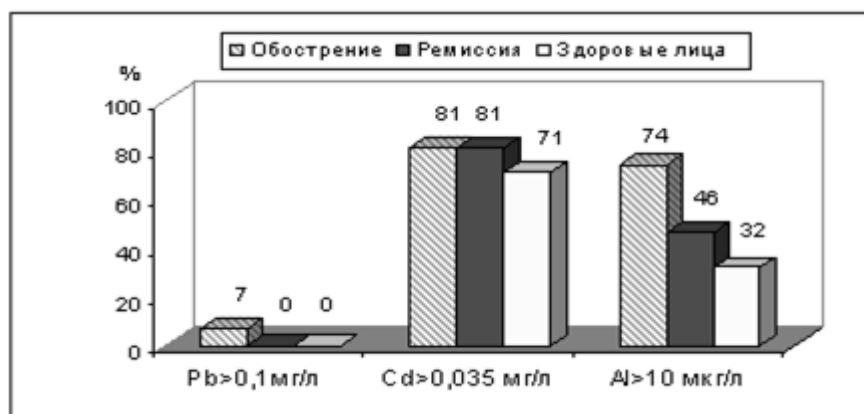


Рисунок 1. Распределение больных бронхиальной астмой и практически здоровых лиц (%), имеющих превышение в крови "нормы" токсичных металлов.

Нами установлены статистически значимые различия (критерий Краскела-Уоллиса) между группами больных БА с разными уровнями контроля над заболеванием и контрольной по концентрациям в крови Pb ($p=0,001$), Cd ($p=0,008$) и Al ($p=0,001$). Далее мы провели парные сравнения групп по этим показателям с использованием критерия Манна-Уитни.

Концентрации токсичных элементов в крови практически здоровых лиц и больных бронхиальной астмой с разными уровнями контроля над заболеванием представлены в таблице 2.

Таблица 2

Концентрации токсичных элементов в крови практически здоровых лиц и больных бронхиальной астмой с разными уровнями контроля над заболеванием

Микро-элемент	Группа				
	Больные с обострением БА (n=68) Me (25%-75%)	Больные с неконтролируемой БА (n=28) Me (25%-75%)	Больные с частично контролируемой БА (n=19) Me (25%-75%)	Больные с контролируемой БА (n=23) Me (25%-75%)	Практически здоровые лица (n=31) Me (25%-75%)
Свинец, мг/л	0,050 * (0,034; 0,075)	0,039 (0,015; 0,065)	0,031 (0,021; 0,059)	0,037 (0,02; 0,065)	0,023 (0,010; 0,047)
Кадмий, мг/л	0,075 ** (0,044; 0,127)	0,069 • (0,042; 0,079)	0,057 (0,040; 0,072)	0,061 (0,006; 0,080)	0,040 (0,034; 0,069)
Алюминий, мкг/л	15,06 *** (9,04; 17,53)	10,27 ** (7,35; 14,44)	10,42 ** (8,28; 18,84)	8,03 (2,47; 10,10)	5,83 (4,38; 11,00)

Примечания:

1. *- $p<0,05$ по сравнению с неконтролируемой, частично контролируемой и контролируемой БА и $p<0,001$ по сравнению с группой практически здоровых лиц;

2. ** - $p<0,05$ по сравнению с контролируемой БА и группой практически здоровых лиц;

3. *** - $p=0,036$ по сравнению с неконтролируемой БА и $p<0,001$ по сравнению с контролируемой БА и группой практически здоровых лиц;

4. • - $p=0,019$ по сравнению с группой практически здоровых лиц;

Таким образом, обострение БА характеризуется повышением содержания в крови Pb по сравнению с группами больных с неконтролируемой, частично контролируемой и контролируемой БА, а также с группой практически здоровых лиц; повышением уровня Cd по сравнению с группой больных с контролируемой БА и группой практически здоровых лиц и Al по сравнению с группами больных с неконтролируемой, контролируемой БА и группой практически здоровых лиц.

Для больных с неконтролируемой БА характерно повышение концентраций Cd по сравнению с группой практически здоровых лиц и Al по сравнению с группой больных с контролируемой БА и группой практически здоровых лиц.

При частично контролируемом течении БА отмечается повышение уровня Al по сравнению с группой больных с контролируемой БА и группой практически здоровых лиц.

Контролируемая БА характеризуется отсутствием статистически значимых различий по уровням Pb, Cd и Al от группы практически здоровых лиц.

Получить объективную информацию об особенностях элементного статуса человека, сформированного в течение длительного промежутка времени (месяцы, годы), позволяет спектрометрический анализ волос.

Концентрации токсичных элементов в волосах больных бронхиальной астмой и практически здоровых лиц представлены в таблице 3.

Таблица 3

Концентрации токсичных элементов в волосах больных бронхиальной астмой и практически здоровых лиц

Микроэлемент, мкг/г	Группа		Достоверность различий
	Больные БА (n=74), Me (25%-75%)	Практически здоровые лица (n=30), Me (25%-75%)	
Свинец	0,933 (0,468; 1,565)	0,457 (0,384; 0,724)	p=0,008
Кадмий	0,270 (0,021; 0,123 (0,023;		p=0,048

Таким образом, содержание Pb и Cd в волосах больных БА выше чем в группе практически здоровых лиц и превышает «уровень озабоченности» по Cd и Al (рис.2).

Уровень Pb в волосах был в пределах допустимых значений (норма 0,1-6,0 мкг/г) у 73 (99%) больных БА и у 30 (100%) практически здоровых лиц (рис.2). Уровень Cd в крови превышал допустимые значения (норма 0,05-0,25 мкг/г) у 41 (55%) больного БА и у 8 (27%) практически здоровых лиц (рис.2). Уровень Al в сыворотке крови превышал допустимые значения (норма 1,0-10,0 мкг/г) у 39 (53%) больных БА и у 13 (43%) практически здоровых лиц (рис.2). Получены статистически значимые различия по числу лиц с нормальным и повышенным уровнем Cd между группой больных БА и контрольной (двусторонний точный критерий Фишера p=0,010).

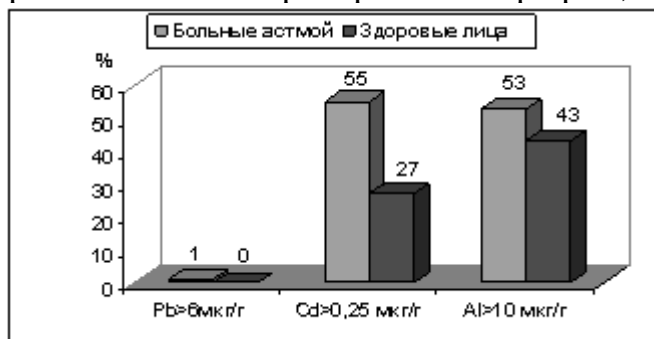


Рисунок 2. Распределение больных бронхиальной астмой и практически здоровых лиц (%), имеющих превышение "уровня озабоченности" для токсичных металлов по данным микроэлементного анализа волос.

Мы проанализировали возможные источники поступления токсичных металлов у больных БА и практически здоровых лиц. Статистически значимые различия между группами больных БА и контрольной были получены по такому фактору риска как курение табака (двусторонний точный критерий Фишера $p=0,006$). Так, среди больных БА курящие составили 34 % (25 человек), из них активное курение табака отметили 14 человек (56%), пассивное – 11 человек (44%), в то время как среди практически здоровых лиц курящие составляли 7% (активное курение – 1 человек (50%), пассивное – 1 человек (50%)).

Контакт с «вредными факторами» по месту проживания или работы отметили 49% больных БА (36 человека) и 13% (4 человека) практически здоровых лиц (двусторонний точный критерий Фишера $p<0,001$). К «вредным факторам» были отнесены проживание в непосредственной близости от крупных автомагистралей или промышленных предприятий (МАЗ, МТЗ, «Керамин», «Приборостроительный завод») или работа на них, паяльные работы, окраска автомобилей, контакт с бумажной, строительной, металлической пылью, растворителями, высокофористыми соединениями и парафинами.

При сравнении концентраций токсичных металлов в волосах мужчин и женщин, больных БА (критерий Манна-Уитни) статистически значимые различия получены по уровню Pb (1,424 (0,769; 2,989) и 0,726 (0,432; 1,138), соответственно, $p=0,022$), Cd (0,589 (0,05; 0,69) и 0,248 (0,016; 0,361), соответственно, $p=0,001$) и Al (13,67 (8,24; 24,71) и 8,63 (5,04; 16,08), соответственно, $p=0,036$), чего не наблюдалось в группе практически здоровых лиц ($p>0,05$). Таким образом, содержание Pb, Cd и Al в волосах больных БА мужчин превышало таковое у женщин.

Фактор курения имел место у 38% больных БА мужчин (7 человек (88%) – активное курение, 1 человек (12%) – пассивное) и у 32% женщин (7 человек (41%) – активное курение, 10 человек (59%) – пассивное). Таким образом, среди больных БА мужчин преобладал фактор активного курения, в то время как среди женщин преобладало пассивное курение (двусторонний точный критерий Фишера $p=0,042$). Среди практически здоровых лиц курящих мужчин не было, фактор курения имел место у 11% женщин (1 женщина – активное курение, 1 – пассивное).

Контакт с «вредными факторами» среди больных БА мужчин имели 16 человек (76%), а среди женщин – 20 человек (38%) (двусторонний точный критерий Фишера $p=0,004$). В группе практически здоровых лиц контактировали с «вредными факторами» 3 мужчин (27%) и одна женщина (5%) (двусторонний точный критерий Фишера $p=0,126$).

При сравнении концентраций токсичных элементов в волосах больных БА с разными уровнями контроля над заболеванием и практически здоровых лиц (критерий Краскела-Уоллиса) нами установлены статистически

значимые различия по концентрациям Pb ($p=0,049$) и Cd ($p=0,049$). Далее были проведены парные сравнения групп по этим показателям с использованием критерия Манна-Уитни, выявившие статистически значимые различия (табл.4).

Таблица 4

Концентрации токсичных элементов в волосах практически здоровых лиц и больных бронхиальной астмой с разными уровнями контроля над заболеванием

Микро-элемент, мкг/г	Группа			
	Больные с неконтролируемой БА (n=29) Me (25%-75%)	Больные с частично контролируемой БА (n=20) Me (25%-75%)	Больные с контролируемой БА (n=25) Me (25%-75%)	Практически здоровые лица (n=30) Me (25%-75%)
Свинец	1,011 (0,564; 1,424) *	0,809 (0,426; 2,392)	0,726 (0,407; 1,331)	0,457 (0,384; 0,724)
Кадмий	0,286 (0,029; 0,601) **	0,290 (0,036; 0,480) ***	0,204 (0,010; 0,390)	0,123 (0,023; 0,260)
Алюминий	9,67 (5,41; 18,55)	10,08 (7,33; 19,70)	12,3 (6,34; 22,53)	9,51 (6,84; 17,14)

Примечание: * - $p=0,007$, ** - $p=0,013$, *** - $p=0,039$ по сравнению с группой практически здоровых лиц.

Таким образом, для больных с неконтролируемой БА характерно повышение в волосах концентраций Pb и Cd по сравнению с группой практически здоровых лиц. При частично контролируемом течении БА отмечается повышение уровня Cd по сравнению с группой практически здоровых лиц. Контролируемая БА характеризуется отсутствием статистически значимых различий по уровням в волосах Pb, Cd и Al от группы практически здоровых лиц.

С помощью корреляционного анализа по Спирмену установлены обратные корреляционные связи между уровнем Pb в крови больных БА и процентным содержанием естественных киллеров (ЕК) (CD16+) ($r= - 0,509$; $p<0,001$; $n=48$).

Уровень Cd положительно коррелирует с процентным содержанием активированных

клеток (CD25+), как в группе практически здоровых лиц (кровь: $r=0,503$; $p=0,009$; $n=26$; волосы: $r=0,477$; $p=0,014$; $n=26$), так и у больных БА (кровь: $r=0,439$; $p=0,002$; $n=48$; волосы: $r=0,582$; $p<0,001$; $n=48$).

Уровень Al в сыворотке крови практически здоровых лиц положительно коррелирует с процентным содержанием активированных клеток (CD25+) ($r=0,562$; $p=0,003$; $n=26$).

Установлены положительные корреляционные связи между уровнем Pb в крови больных БА и процентным содержанием клеток, находящихся на ранней стадии апоптоза (Annexin V+PI-) в 72-часовых культурах лимфоцитов ($r=0,625$; $p<0,001$; $n=25$), положительные корреляционные связи между уровнем Pb в волосах больных БА и процентным содержанием погибших клеток (Annexin V-PI+) в 72-часовых культурах ($r=0,503$; $p=0,01$; $n=25$), а также между уровнем Pb в волосах практически здоровых лиц и процентным содержанием клеток, находящихся на поздней стадии спонтанного апоптоза (Annexin V+PI+) ($r=0,477$; $p=0,045$; $n=18$).

Уровень Cd в крови ($r=0,488$; $p=0,040$; $n=18$) и волосах ($r=0,546$; $p=0,019$; $n=18$) практически здоровых лиц положительно коррелирует с процентным содержанием клеток, находящихся на ранней стадии апоптоза (Annexin V+PI-) в 72-часовых культурах лимфоцитов нестимулированных ФГА, а между уровнем Cd в крови практически здоровых лиц и процентным содержанием погибших клеток (Annexin V-PI+) в 72-часовых культурах лимфоцитов установлены обратные корреляционные связи ($r= - 0,517$; $p=0,028$; $n=18$). В отличие от группы практически здоровых лиц у больных БА наблюдаются обратные корреляционные связи между уровнем Cd в крови и процентным содержанием клеток, находящихся на ранней стадии апоптоза (Annexin V+PI-) в 72-часовых культурах лимфоцитов нестимулированных ФГА ($r= - 0,578$; $p=0,002$; $n=25$) и положительные корреляционные связи с процентным содержанием погибших клеток (Annexin V-PI+) в 72-часовых культурах лимфоцитов нестимулированных ФГА ($r=0,593$; $p=0,002$; $n=25$) и стимулированных ФГА ($r=0,648$; $p<0,001$; $n=25$). У больных БА также наблюдаются обратные корреляционные связи между уровнем Cd в волосах и процентным содержанием клеток, находящихся на ранней стадии спонтанного апоптоза (Annexin V+PI-) ($r= - 0,488$; $p=0,008$; $n=28$), на ранней стадии апоптоза (Annexin V+PI-) в 72-часовых культурах лимфоцитов нестимулированных ФГА ($r= - 0,468$; $p=0,012$; $n=28$) и стимулированных ФГА ($r= - 0,707$; $p<0,001$; $n=28$).

Уровень Al в сыворотке крови положительно коррелирует с процентным содержанием клеток, находящихся на ранней стадии апоптоза (Annexin V+PI-) в 72-часовых культурах лимфоцитов нестимулированных ФГА у практически здоровых лиц ($r=0,548$; $p=0,018$; $n=18$) и нестимулированных ФГА ($r=0,453$; $p=0,016$; $n=28$) и стимулированных ФГА ($r=0,574$; $p=0,001$; $n=28$) у больных БА, а концентрация Al в волосах положительно коррелирует с процентным содержанием клеток, находящихся на ранней стадии апоптоза (Annexin V+PI-) в 72-часовых культурах лимфоцитов нестимулированных ФГА в группе практически здоровых лиц ($r=0,612$; $p=0,007$; $n=18$) и с процентным содержанием погибших клеток (Annexin V-PI+) в 72-часовых культурах лимфоцитов нестимулированных ФГА ($r=0,503$; $p=0,01$; $n=25$) и стимулированных ФГА ($r=0,490$; $p=0,013$; $n=25$) у больных БА.

Таким образом, продемонстрирован апоптогенный эффект свинца и алюминия в группе практически здоровых лиц и у больных БА, в то время как кадмий выступал индуктором апоптоза в группе практически здоровых лиц и ингибировал его у больных БА.

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы о полимодальном, дозозависимом механизме индукции апоптоза или его отмены токсичными микроэлементами. Так, свинец может выступать и как апоптогенный и как некротический стимул, поэтому сывороточный уровень фактора некроза опухоли (ФНО)- α значительно выше у рабочих, которые подвергались длительному воздействию свинца, по сравнению с контролем [16]. В низких концентрациях (1-10 мкмоль) Pb^{2+} индуцировал апоптоз

нейронов вследствие блокады Ca^{2+} -каналов [20]. Кадмий, как и цинк, способен блокировать Ca^{2+} -зависимую фрагментацию ДНК (основное событие апоптоза) [17]. Показано, что кадмий – более сильный ингибитор эндонуклеазы, чем цинк. Ионы кадмия в концентрации 10 ммоль почти полностью блокировали фрагментацию ДНК в изолированных ядрах гепатоцитов телят, даже при довольно высокой концентрации Cd^{2+} (100 ммоль). В отличие от цинка, кадмий оказывал свой эффект независимо от концентрации кальция. С другой стороны в концентрации 10 ммоль Cd^{2+} вызывал апоптоз в клетках, лишенных Ca^{2+} . Оказалось, что апоптогенный эффект Cd^{2+} наблюдается при низкой концентрации Cd^{2+} (оптимум 10 ммоль). Дальнейшее увеличение концентрации не стимулировало фрагментацию ДНК. Cd^{2+} -индуцированный апоптоз подавляется ауринтрикарбоксилловой кислотой, которая является ингибитором эндонуклеаз. Этот факт подтверждает, что, подобно Ca^{2+} , Cd^{2+} стимулирует эндонуклеазу. Ингибиторный эффект Cd на фрагментацию ДНК связан со способностью ионов Cd^{2+} , как обладающих большим аффинитетом, конкурировать с Zn^{2+} за связывание с внутриклеточными сайтами. Выступая ингибитором в присутствии Ca^{2+} , кадмий может также, и стимулировать эндонуклеазу Ca -независимым путем [19]. Кроме этого, Cd нарушает обмен Ca в ядрах клеток, что расстраивает Ca -зависимую экспрессию c-fos и c-jun и запускает апоптоз. Кадмий также способен вызывать некротические процессы в тканях посредством индукции воспалительного процесса [19]. Предполагают, что наряду с индукцией некроза, соединения Al^{3+} способны также вызывать апоптоз – программированную смерть нейронов, значение которой возрастает при болезнях Альцгеймера и Паркинсона [14].

Возможны три пути поступления микроэлементов (МЭ) в иммунную систему: алиментарный, ингаляционный и перкутанный. Аэрогенный путь поступления в организм, важный для Pb, Cd и Al, является аномальным, поэтому запускает иммунопатологические процессы, обусловленные следующими причинами: 1) альвеолярные и интерстициальные макрофаги, а также макрофаги дыхательных путей оказываются мишенью прямого токсического действия тяжелых металлов на их лизосомальный аппарат ввиду того, что токсические элементы поступают, как правило, в виде сложных по химической структуре частиц, вызывающих развитие синдрома «незавершенного фагоцитоза» и вторичной иммунологической недостаточности; 2) токсические элементы угнетают процессы распознавания и процессинга других антигенов, что ведет к инфекционным и аутоиммунным поражениям органов дыхания [5].

Поступающие в дыхательные пути МЭ вызывают следующие эффекты:

- 1) индукцию в многочисленных клетках образования свободных радикалов кислорода, повреждающих мембраны; 2) повреждение эпителия и демаскировку антигенных детерминант и цилий для адгезии микроорганизмов, вызывающих рецидивирующее хроническое воспаление в стенке бронхов; 3) высвобождение эластаз и металлопротеиназ, которые обеспечивают деградацию Fc-рецепторов для иммуноглобулинов, белков межклеточных

контактов (ZO-1); 4) истощение внутриклеточных антиоксидантных систем, что ведет к генотоксическим последствиям в эпителии и макрофагальных элементах; 5) несмотря на индукцию протективных микросомальных ферментов неспецифического значения типа CUP2B 1 (изоформа семейства P-450), некоторые МЭ выступают канцерогенами и апоптогенными факторами вследствие межнуклеосомальной деградации ДНК и повреждения генов-супрессоров опухолей (p53) [5].

Pb, Cd и Al способны при индукции оксидативного стресса в макрофагах и моноцитах вызывать стимуляцию экспрессии транскрипционного фактора NF-κB, играющего ведущую роль в регуляции иммунных и воспалительных реакций. NF-κB участвует в регуляции иммунного ответа, дифференцировке лимфоидной ткани, активации Т-клеток, запуске синтеза в активированных иммунocyтах интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), ФНО-α, макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ), интерферона (ИФН)-β, рецепторов к тканевому фактору и ИЛ-2α-цепи, хемотаксическому белку МСЗ-1/ЕЕ, NO-синтетазы. В то же время, NF-κB является своеобразным «дирижером» в оркестре «воспалительных» генов и белков при бронхиальной астме [9].

Анализ данных литературы свидетельствует о влиянии Pb, Cd и Al на функцию защитных систем организма. Так, свинец вызывает подавление антителогенеза (IgM и IgG); снижает антитело-зависимую и митоген-индуцированную клеточную цитотоксичность и подавляет функции макрофагов; снижает активность ЕК в отношении всех типов культур опухолевых клеток [5]. Хроническое оральное введение Cd мышам подавляло клеточно-зависимый иммунитет в виде гиперчувствительности замедленного типа, индуцированный эритроцитами барана; Cd значительно подавлял цитолитическую активность иммунных макрофагов мышей C57B1/6J по отношению к клеткам саркомы и снижал активность ЕК и больших гранулярных лимфоцитов селезенки. Иммунотоксическое действие Cd связывается с его способностью конкурировать с Zn²⁺ за центры связывания металлотионеинов, многочисленных транскрипционных факторов, вызывать свободнорадикальное повреждение ДНК [5]. Алюминий подавляет функцию Т- и В-клеток, макрофагов. Избыток алюминия в диете экспериментальных мышей вызывал значительное снижение процента CD4⁺-клеток в сравнении с контролем. Происходило также уменьшение продукции ИЛ-2, ИФН-γ и ФНО-α макрофагами и Т-лимфоцитами этих мышей [15]. Соединения алюминия усиливают фагоцитарную активность макрофагов, однако, вследствие нарушения внутриклеточных сигнальных механизмов (фосфоинозитольный обмен, кальмодулин), вслед за активацией развивается дисфункция или, так называемый «синдром незавершенного фагоцитоза». Алюминий кумулируется в макрофагах и Т-лимфоцитах трансферрин-зависимым путем. При этом он вызывает не только супрессию клеточных реакций, но и митогенный ответ лимфоцитов. Соединения Al подавляют ЕК-активность *in vivo* [14].

Заключение

1. Оценено содержание токсичных элементов у больных бронхиальной астмой в разные периоды заболевания и с разными уровнями контроля над БА:

– период обострения БА характеризуется повышенным содержанием в крови Pb, Cd и Al по сравнению с ремиссией заболевания и группой практически здоровых лиц.

– для периода ремиссии БА характерно снижение в крови концентраций Pb, Cd и Al по сравнению с обострением заболевания, но сохранение их повышения по сравнению с группой практически здоровых лиц.

– для больных с неконтролируемой БА характерно повышение содержания Cd (в крови и волосах), Pb (в волосах) по сравнению с группой практически здоровых лиц и Al (в крови) по сравнению с группой больных с контролируемой БА и группой практически здоровых лиц.

– при частично контролируемом течении БА отмечается повышение уровня Al (в крови) по сравнению с группой больных с контролируемой БА и группой практически здоровых лиц и Cd (в волосах) по сравнению с группой практически здоровых лиц.

– контролируемая БА характеризуется отсутствием статистически значимых различий по уровням Pb, Cd и Al (в крови и волосах) от группы практически здоровых лиц.

2. Содержание Pb и Cd в волосах больных БА выше, чем в группе практически здоровых лиц и превышает «уровень озабоченности» по Cd и Al, что может быть связано с большей распространенностью курения и контактов с «вредными факторами» по месту проживания или работы у больных БА. У больных БА мужчин содержание в волосах Pb, Cd и Al, а также частота контактов с «вредными факторами» по месту проживания или работы выше, чем у больных БА женщин.

3. Установлена взаимосвязь увеличения в организме концентраций свинца и алюминия с повышением процента апоптотических лимфоцитов на разных стадиях апоптоза как в группе практически здоровых лиц, так и у больных БА, в то время как кадмий выступал индуктором апоптоза в группе практически здоровых лиц и ингибировал его у больных БА, что может свидетельствовать о дозозависимом механизме индукции апоптоза или его отмены токсичными микроэлементами.

4. Взаимосвязи повышения в организме концентрации токсичных металлов с увеличением процентного содержания активированных клеток (CD25+), снижением процентного содержания естественных киллеров (CD16+), а также изменением количества апоптотических клеток свидетельствуют о выраженной иммунотропности Pb, Cd и Al с возможностью развития иммунотоксических эффектов, супрессии защитных механизмов и усиления активности воспаления при бронхиальной астме, причем иммунотропное действие Pb проявляется даже в концентрациях, находящихся в пределах допустимых значений.

5. Повышение содержания в организме больных БА свинца, кадмия и алюминия может приводить к ухудшению контроля над заболеванием и развитию обострения бронхиальной астмы, что необходимо учитывать при

проведении лечебно-профилактических мероприятий у данной категории больных.

Литература

1. Авцын, А. П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А. П. Авцын. М.: Медицина, 1991. 496 с.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2006 г. / под ред. А. Г. Чучалина. М.: «Атмосфера», 2007. 104 с.
3. Гресь, Н. А. Микроэлементные токсикопатии у детей и подростков Беларуси: частота и характер нарушений / Н. А. Гресь, Е. В. Руденко, В. П. Сокол // Весці нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. 2007; 4: 61–68.
4. Коломийцева, М. Г. Микроэлементы в медицине / М. Г. Коломийцева, Р. Д. Габович. М.: Медицина, 1970.
5. Кудрин, А. В. Иммунофармакология микроэлементов / А. В. Кудрин [и др.]. М.: КМК, 2000. 537 с.
6. Скальный, А. В. Микроэлементозы человека: диагностика и лечение / А. В. Скальный. М., 1999. 96 с.
7. Скальный, А. В. Биоэлементы в медицине / А. В. Скальный, И. А. Рудаков. М.: Мир, 2004. 272 с.
8. Anto, J. M. Long term outcome of soybean epidemic asthma after an allergen reduction intervention / J. M. Anto [et al.]. *Thorax*. 1999; 54 (8): 670–4.
9. Barnes, P. J. NF- κ B: a pivotal role in asthma and a new target for therapy / P. J. Barnes, I. M. Adcock. *Trends in Pharmacol. Sci*. 1997; 18: 46–50.
10. Barnett, A. G. Air pollution and child respiratory health: a case-crossover study in Australia and New Zealand / A. G. Barnett [et al.]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 171 (11): 1272–8.
11. Bernstein, J. A. Health effects of air pollution / J. A. Bernstein [et al.]. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2004; 114: 1116–23.
12. Dales, R. E. Influence of outdoor aeroallergens on hospitalization for asthma in Canada / R. E. Dales [et al.]. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2004; 113 (2): 303–6.
13. D'Amato, G. Urban air pollution and plant-derived respiratory allergy / D'Amato G. *Clin. Exp. Allergy*. 2000; 30: 628–36.
14. Ganrot, P. O. Metabolism and possible health effects of aluminum / P. O. Ganrot. *Environ. Health Perspect*. 1986; 65: 363–441.
15. Golub, M. S. Influence of dietary aluminium on cytokine production by mitogen-stimulated spleen cells from Swiss Webster mice / M. S. Golub [et al.]. *Immunopharmacol. Immunotoxicol*. 1993; 15: 605–19.
16. Herold, M. Serum concentrations of TNF- α are increased after inhalative lead exposure / M. Herold [et al.]. *Eur. Respir. J*. 1995; 8. Suppl. 19: 440.
17. Lohmann, R. D. Effects of zinc and cadmium on apoptotic DNA fragmentation in isolated bovine liver nuclei / R. D. Lohmann, D. Beyersmann. *Environ. Health Perspect*. 1994; 102. Suppl. 3: 269–71.

18. Nel, A. E. Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system / A. E. Nel [et al.]. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102: 539–54.

19. Oberdorster, G. Correlation between cadmium-induced pulmonary carcinogenicity, metallothionein expression, and inflammatory processes: a species comparison / G. Oberdorster, M. G. Cherman, R. B. Baggs. *Environ. Health Perspect.* 1994; 102. Suppl. 3: 257–63.

20. Oberto, A. Lead (Pb²⁺) promotes apoptosis in newborn rat cerebellar neurons: pathological implications / A. Oberto [et al.]. *J. Pharm. and Exp. Therapeutics.* 1996; 279: 435–42.

21. Rabe, K. F. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study / K. F. Rabe [et al.]. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 802–7.