

*Собуров К.А., Вишнеvский А.А., Тюмонбаева Н.Б., Абрамова И.А.,
Казыбекова А.А., Касымалиева К.К., Берболот кызы. Г., Жапарова Н.Б.*

ИММУННЫЙ СТАТУС И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ФАКТОРОВ ВЫСОКОГОРЬЯ В СОЧЕТАНИИ С ДЕФИЦИТОМ СЕЛЕНА

*К.А. Soburov, A.A. Vishnevskii, N.B. Tumonbaeva, I.A. Abramova,
A.A. Kazybekova, K.K. Kasymalieva, Verbolot kyzy G., N.B. Japarova*

IMMUNE STATUS AND OXIDATIVE HOMEOSTASIS UNDER INFLUENCE BOTH HIGH ALTITUDE AND DEFICIENT OF SELENIUM

УДК: 616. 005. 612. 017. 1: 550. 818. 9 (23.03)

В статье представлены особенности показателей иммунной реактивности и окислительного гомеостаза у жителей горной местности в сочетании с дефицитом селена. У жителей гор угнетен клеточно-гуморальный иммунитет. Отмечается высокое содержание промежуточных продуктов перекисного окисления липидов, а также повышение окислительного индекса, что свидетельствует о нарушении баланса между прооксидантами и активностью антиоксидантной защиты организма.

The specificity of indicators of immune reactivity and oxidative homeostasis at inhabitants of mountain regions with combination of deficient of selenium are showed in this article. At inhabitants of mountain regions are depressed cell-humoral immunity and are registered high level intermediate free radicals products and increase of oxidative index, that suggested about damage of balance between prooxidants and activity of antioxidative protection of organism.

Key words: *immune status, oxidative homeostasis, deficient of selenium, inhabitants of mountain regions.*

В последнее время все большее развитие получают экологические исследования, ставящие целью определение путей оптимизации взаимоотношения человека с окружающей средой. В рамках этой проблемы огромное значение имеет изучение иммунологического статуса и окислительного гомеостаза – одних из наиболее важных механизмов адаптации организма к экстремальному влиянию внешней среды.

В настоящее время известно, что состояние иммунного статуса и окислительного гомеостаза является важнейшей, в значительной степени, интегральной характеристикой среди различных критериев здоровья населения. Изучение функционального состояния иммунной и окислительной систем при массовых обследованиях населения лежит в основе дифференцированного подхода к предупреждению и лечению многих заболеваний.

Известно, что иммунологические нарушения являются причиной любых патологий и способствуют хронизации основного заболевания. В большинстве случаев быстрое и полное излечение организма без применения иммунокорректирующих средств весьма затруднительно, поскольку связано с изучением маркеров иммунной защиты организма (Воронин Е.С. и соавт., 2002).

Особенность свойств селена – это участие в части функций по генетическому наследованию:

воспроизводство поколений, развитие, старение. Кроме того, - селен составной компонент глутатионпероксидазы – одного из ключевых антиоксидантных ферментов. Он защищает мембранные липиды и другие клеточные компоненты против окислительного повреждения свободными радикалами (Савченков М.В. и соавт., 2001; Аксенов Р.И., 2002; Stone J. et al., 1989). Установлено, что повреждающее действие мембран в процессе свободно-радикального перекисного окисления может усиливаться при неспецифических воспалительных заболеваниях внутренних органов (Чиркин В.В. и соавт., 2003).

Целью настоящей работы является оценка иммунных показателей и оксидативного статуса при воздействии на организм комплекса факторов высокогорья в сочетании с дефицитом селена.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности иммунного статуса у популяций горной местности.
2. Определить уровень окислительного гомеостаза у жителей горной среды.
3. Определить механизмы взаимовлияния между проявлениями иммунной реактивности и оксидативного стресса в горах при дефиците селена.
4. Выявить концентрацию селена в сыворотке крови у жителей горной местности.

Материалы и методы исследования

Для изучения влияния климато-географических условий проживания на иммунитет и окислительный гомеостаз были обследованы постоянные жители разного возраста в условиях высокогорья Суусамырской долины, 2200м. над ур.м.

Для контрольных групп были обследованы жители с. Таш-ДюбеАламудунского района, 930м. над ур. моря. Всего обследовано 128 человек. Обследуемые были благополучны по инфекционным заболеваниям и не были в стадии обострения хронических заболеваний. Забор крови производился утром, натощак, в 7-9 часов. Применяемые методы исследования соответствовали рекомендациям при проведении подобных обследований.

Показатели Т и В – лимфоцитов и иммунорегуляторных субпопуляций Т-клеток (Т-хелперы и Т-супрессоры) определяли методом непрямой иммунофлуоресценции по Р.М. Хаитову с соавторами (1995) с помощью панели моноклональных антител.

Фагоцитарные реакции нейтрофилов проводили с культурой золотистого стафилококка –штамм 209 (Шляхов Э.Н., Андриеш Л.П., 1985).

Состояние ПОЛ определялось по концентрации гидроперекисей и диенкетонув крови. Определение продуктов ПОЛ проводили в липидном экстракте по методу Финдлей Д. и соавт., (1990). Определение диенкетонув проводилось в липидном экстракте на спектрофотометре при длине волны 233 нм по методу Л.Л. Ильиной (2000). Гидроперекиси в сыворотке крови определяли по реакции с тиоцианатом аммония, с последующим определением поглощения (E) электромагнитных волн диапазона 232/216 нм, на спектофотометре СФ-46.

Результаты и обсуждение

При анализе динамики показателей иммунной системы населения Суусамырской долины (2200м) по тестам 1-2 уровней выявлен иммунологический полиморфизм.

Исследования показали, что у обследуемых высокогорных жителей в сравнительном аспекте, обнаружены не только количественные дефекты Т-лимфоцитарного звена иммунитета, но и снижение его Т-хелперной, Т-цитотоксической функциональной составляющей (табл.1).

Таблица 1

Показатели Т- и В- системы иммунитета и фагоцитоза у постоянных жителей гор (M±m)

Показатели	с.Таш-Дюбе Аламудунс кого р., 930м.	с. Суусамыр, Жайылского р., 2200м	P
CD5+ все Т-клетки	46,8±0,40	34,55±0,54	<0,01
CD20+ В-клетки	19,42±0,61	19,72±0,42	>0,05
CD4+ Т-хелперы/ индукторы	19,26±0,34	15,58±0,28	<0,01
CD8+ цитотоксические Т-клетки	14,52±0,18	13,04±0,31	<0,01
Фагоцитарный индекс, %	58,91±086	44,16±054	<0,001
Фагоцитарное число, усл.ед.	5,94±0,11	5,05±0,13	<0,05

У жителей гор обнаружено высокое содержание промежуточных продуктов ПОЛ (гидроперекисей и диенкетонув). С увеличением высоты проживания наблюдалась четкая тенденция к повышению окислительного индекса, что свидетельствовало о нарушении баланса между прооксидантами и активностью антиоксидантной защиты организма (рис. 1).

Этот процесс может приводить к повреждению или модификации всех основных функций биологических мембран: барьерной, рецепторной, каталитической. Так, в результате появления гидрофильной гидроперекисной группировки в полиненасыщенной жирной кислоте, входящей в состав мембранного фосфолипида, нарушается гидрофобность фосфоли-

пидного бислоя, резко увеличивается его пассивная проницаемость для ионов (Кочегаров А.А. и др., 2000).

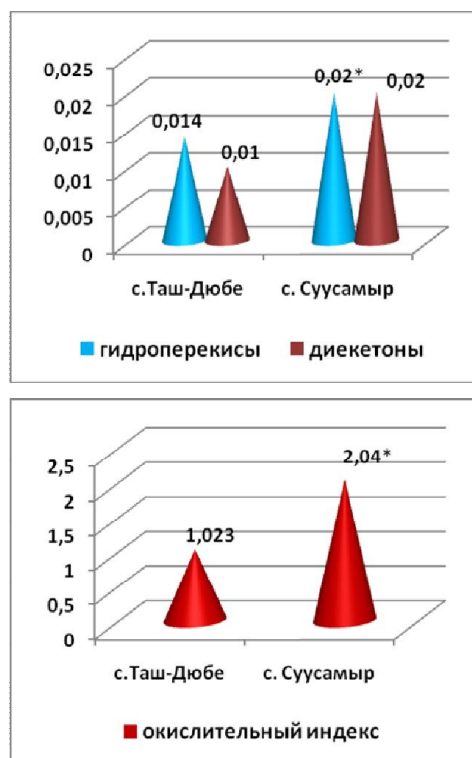


Рис. 1. Показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты у жителей различного возраста постоянно проживающих низко- и высокогорья (M±m)

Образующиеся в ходе липопереокисления диальдегиды типа диенкетонув, а также гидроперекиси обладают свойствами поперечно-сшивающих реагентов. Они способны приводить к полимеризации и агрегации биомолекул (белков и липидов в мембранах), накоплению липусциноподобных соединений. Реакции, приводящие к поперечному сшиванию или расщеплению цепей липидов в мембранах митохондрий, могут приводить к инактивации этих органелл. Повреждение одиночных мембран лизосом может вести к их разрушению и выходу гидролитических ферментов, которые в свою очередь могли бы повреждать другие цитоплазматические или ядерные компоненты и даже межклеточное вещество. Наконец, перекисные радикалы могут осуществлять окисление аминокислотных остатков мембранных белков (в первую очередь SH-содержащих: гистидина, триптофана), локализованных в активном центре ферментов, что приводит к утрате ферментативной активности (Канунго М., 1982; Фролькис В.В., Мурадян Х.К., 1988; Федорова Т.Н., 2004; Chen Z.H. et al., 2005; Chandel N.S., Budinger G.R., 2007)

В то же время, свободно-радикальные процессы обладают диалектически противоположными эффектами, обуславливающие многообразные проявления как на уровне молекулярной организации мембран, так и, следовательно, в отношении их

физиологических и функциональных характеристик. Например, ограничение молекулярной подвижности фосфолипидов и появление “перекисных кластеров” в липидном бислое, уменьшение количества “жидких” липидов в микроокружении мембранных белков и нарушение белок-липидных взаимодействий, устранение характерной для нативных мембран трансбислойной асимметрии липидов, уменьшение толщины гидрофобной зоны мембран и усиление трансмембранной миграции белков, появление каналов проницаемости для ионов, снижение каталитической активности и термостабильности белков, снижение электрической прочности мембран (уменьшение потенциала пробоя), их дезинтеграция и фрагментация (Карагезян К.Г. и соавт., 1998).

Перечисленные процессы имеют как негативную в отношении адаптационных возможностей модальность, так и способны повысить резистентность организма. При этом характер, сила и длительность того или иного возмущающего воздействия являются определяющими для включения соответствующей оксидативной стратегии адаптации. Свободно-радикальные процессы, как непреходящие атрибуты реакции на экстремальные воздействия, могут вызвать неблагоприятные метаболические, энергетические и пластические эффекты, которые проявляются на поведенческих, эмоциональных и функциональных показателях. Поэтому факторы, обеспечивающие нейтрализацию перекисной дегградации липидов, являются универсальными, а, зачастую, и наиболее надежными средствами повышения адаптационных возможностей биологических мембран, и, следовательно, всего организма. К одному из таких существенных факторов можно отнести достаточное содержание селена в организме, необходимого, как указано выше, для активации систем антиоксидантной защиты.

Нами установлено, что у популяций, постоянно проживающих в условиях сочетанного воздействия факторов высокогорья и дефицита селена (с. Суусамыр), сохраняется довольно высокий уровень продуктов ПОЛ в крови в сочетании с пониженным содержанием селена (табл. 2).

Таблица 2

Содержание селена в сыворотке крови у жителей горной местности

Биологический объект	с. Таш-Дюбе (контр. гр.)	с. Суусамыр (основная гр.)	Примечание
Сыворотка	85,5 ±1,3мкг/л	77,85 ±1,1*мкг/л	Определение селена методом ICP-MS после микроволно-вого разложения

Примечание: *- статистически значимое различие по сравнению с контролем

По полученным данным очевидно, что здесь имеет место проявление важной закономерности, характеризующей адаптацию аборигенов к высокогорью. Управляющие механизмы у этих популяций скоординированы. Их проявления сведены к минимуму. Однако, в целом, и для данных популяций проживание в экстремальных условиях требует напряженного управления (Федорова Т.Н., 2004). Это значит, что, несмотря на экономичность – выключение “лишних” реакций, а следовательно, излишней траты энергии – переключение реактивности организма на новый уровень не дается даром, а протекает при определенном напряжении управляющих систем – нервной и гуморальной. Накопление продуктов ПОЛ в крови, при недостатке селена, вероятно, являются неблагоприятными последствиями этого напряжения (“цена адаптации”).

Пока невозможно однозначно утверждать о том, какой из двух факторов определил столь заметные отличия в иммунном статусе и окислительном гомеостазе с контрольной группой: высота в 2200 м или дефицит селена. Вероятно, что здесь имеет место суммация указанных причин. Дело в том, что активация энергетических трат у жителей гор осуществляется в значительной степени за счет липидных энергоносителей (Карагезян К.Г. и соавт., 1998). Это приводит к интенсификации процессов ПОЛ в организме, что в свою очередь, обуславливает значимость селена, входящего в активный центр ключевого фермента антиоксидантной системы глутатион-пероксидазы (Salonen J.T. et al., 1985). В свою очередь усиление ПОЛ снижает потенциал иммунной реактивности (Канунго М., 1982). Кроме того, оксидативный стресс может быть вреден для приобретенного иммунитета за счет активации ядерного фактора карра В, который регулирует экспрессию генов цитокинов, хемокинов, молекул клеточной адгезии и других. В то же время, антиоксидантное обеспечение существенно необходимо для предотвращения связанных с возрастным иммунодефицитных состояний, ведущее к повышению уровня интерлейкина-2, который способен увеличивать общее число лимфоцитов и Т-клеток, усиливать их митогенную реактивность, киллерную активность, ответ антител на антигенную стимуляцию (Фролькис В.В., Мурадян Х.К., 1988; Федорова Т.Н., 2004). Для точной дифференцировки значимости каждого из присутствующих адаптогенных факторов необходимы дальнейшие исследования.

Вероятно, что сниженный потенциал иммунной реактивности органически связан с имеющимся у обследованных групп населения оксидативным стрессом, поскольку уже доказаны многочисленные функциональные взаимовлияния между этими событиями. При этом, нарушение баланса между прооксидантами и активностью антиоксидантной защиты организма в данном случае связано не только с более экстремальными условиями существования в высокогорье, но и недостатком селена, характерного для Суусамырской долины. Недостаток этого

элемента, необходимого для активации глутатион-пероксидазы, значительно снижает возможности антиоксидантной защиты.

Таким образом, селен обладает широким спектром действия, участвует в различных биохимических процессах, играет важную роль в антиоксидантной защитной системе клеток. Однако, многие механизмы участия селена на сегодняшний день окончательно не изучены, продолжают дальнейшие исследования возможностей применения этого микроэлемента в медицинской и ветеринарной практике.

Литература:

1. Аксенов Р.И. Влияние селеносодержащих соединений на физиолого-биохимические показатели: Автореф. дис. ... к.б.н. – Пенза, 2002. -97с.
2. Воронин Е.С., Петров А.М., Серых М.М., Девришев Д.А. Иммунология. -М.: Колос-Пресс, 2002.-408с.
3. Ильина Л.Л. Влияние повышенного радиационного фона на перекисное окисление липидов и систему свертывания крови в средне- и высокогорье: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. - Бишкек, 2000. - 20с.
4. Канунго М. Биохимия старения. -М.: Мир, 1982. -294с.
5. Карагезян К.Г., Сеноян Э.С., Караган А.Т., Погосян Г.Г. Фосфолипидный пул, перекисное окисление и активность супероксиддисмутазы при различных проявлениях оксидантного стресса головного мозга и эффекты низкоэнергетического инфракрасного лазерного излучения на этом фоне //Биохимия. -1998. -Т.63. -Вып.10. - С.1439-1447.
6. Кочегаров А.А., Бейлина СИ., Матвеева Н.Б., Леонтьева Г.А., Зинченко В.П. Эффекты ингибиторов Ca^{2+} -АТФаз, иономицина и фармакологических модуляторов риадиноинового рецептора на выход кальция из внутриклеточных пулов и сократительную активность в *Physarumpolycephalum* //Биохимия. -2000. -Т.65. - Вып.6. -С.779-790.
7. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.- Новосибирск: Наука, Сибирское отд., 1983.-256с.
8. Савченков М.Ф., Решетник Л.А., Парфенова Е.О. Гигиеническая оценка обеспеченности селеном детей Прибайкалья //Гигиена и санитария. -2001.-№34.-С.55-57.
9. Федорова Т.Н. Окислительный стресс и защита головного мозга от ишемического повреждения: Дис. ... докт. мед. наук. -Москва, 2004. -298с.
10. Финдлей Дж., Званз У. Пособие "Биологические мембраны, методы". - М.: Мир, 1990. -С.167-168.
11. Фролькис В.В., Мурадян Х.К. Экспериментальные пути продления жизни. -Л.: Наука, 1988. -248с.
12. Чиркин В.В., Семенов В.Ф., Карандашов В.И. Вторичные иммунодефициты. -М., 1999.-386 с.
13. Шляхов Э.Н., Андриеш Л.П. Иммунология.-Кишинев, 1985.-279с.
14. Хаитов Р.М., Пинегин Б.М., Истамов Х.И. Экологическая иммунология.-М.:ВНИРО,1995.-219с.
15. Chandel N.S., Budinger G.R. The cellular basis of to diverse responses to oxygen // Free radic. Biol. Med.-2007. -Vol.42. -P.165-174.
16. Chen Z.H., Na N.K., Hurh Y.J., Surh Y.J. 4-Hydroxyestradiol induces oxidative stress and apoptosis in human mammary epithelial cells // Toxicol Appl. Pharmacol.-2005.- Vol.208. -P.46-56.
17. Salonen J.T., Salonen R., Penttilla I., et al. Serum fatty acids, apolipoproteins, selenium and vitamins antioxidants and the risk of death from coronary artery disease// Am. J. Cardiol.- 1985.- Vol.56.- P.226-231.
18. Stone J., Hinksl.J., Beasley K., Holgate S.T., Clayton B.A. Reduction selenium status of patients with asthma //Clin. Sci.-1989.-№5.-Vol.77.-P.495-500.

Рецензент: д.м.н., профессор Яковлев В.М.