

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ЧЕЛОВЕКА: РАЗВИТИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

HUMAN MICROELEMENT AND ANTIOXIDANT STATUS: DEVELOPMENT OF MODERN METHODOLOGICAL PROBLEMS OF PRENOSOLOGICAL DIAGNOSTICS

Т.В. Юдина¹, В.Н. Ракитский¹, М.В. Егорова¹, А.В. Скальный²
T.V. Yudina¹, V.N. Rakitsky¹, M.V. Egorova¹, A.V. Skalny²

¹ Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана Минздрава России, ул. Семашко, 2, Мытищи, Московская обл. 141000 Россия.

² АНО «Центр Биотической Медицины», а/я 56, Москва 125047 Россия.

¹ F.F. Erisman Federal Research Center of Hygiene, Semashko Str. 2, Mytishchi, Moscow Region 141000 Russia.

² ANO "Center of Biotic Medicine", O.P. Box 56, Moscow 125047 Russia.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антиоксидантный статус, микроэлементы, неинвазивное биотестирование, экспират.

KEY WORDS: antioxidant status, trace elements, noninvasive biotesting, expirete.

РЕЗЮМЕ: Представлены методические подходы к неинвазивному биотестированию, базирующиеся на установленных корреляционных связях показателей микроэлементного статуса и интенсивности процессов свободнорадикального окисления в конденсате альвеолярной влаги человека. Показана возможная прогностическая роль в состоянии гомеостаза организма соотношений элементов, близких по химическим свойствам, обладающих высокой биологической активностью и являющихся приоритетными загрязнителями воздушной среды.

SUMMARY: methodical approaches to noninvasive biotesting, basing on established correlation connections of parameters of the microelement status and intensity of free radical oxidations processes in alveolar moisture condensate of the person are submitted. Possible prognostic role in organism's homeostasis is shown for ratio of elements being similar in chemical properties, having high biological activity and being important air pollutants.

В решении многопрофильных проблем оценки популяционного здоровья изучение адаптационных процессов относится к числу наиболее сложных задач профилактической медицины.

Остановившись на концептуальном определении здоровья как целостного многомерного состояния человека, обеспечивающего определенный уровень

жизнедеятельности за счет фундаментальных свойств саморегуляции и адаптивности, следует выделить при дальнейшем рассмотрении поставленной проблемы именно степень развития способности организма к адаптации, что определяет уровень его стабильности и в конечном итоге — здоровье.

В этом плане для целей медико-биологического мониторинга крайне важна оценка функциональных резервов биологической системы, существенное место в которых должно быть отведено микроэлементному (МЭ) и антиоксидантному (АО) статусу организма, причем взаимосвязь между ними во многом обусловлена каталитическими реакциями иницирования, развития и затухания процессов свободнорадикального окисления (СРО).

Аспекты роли металлов, в первую очередь, переманной валентности, в реакциях перекисного окисления липидов (ПОЛ) изучены достаточно полно с использованием в качестве диагностического материала различных фракций крови (Marklund, 1988; Slater, 1988; Sunderman, 1986). Установлено, что отдельные микроэлементы способны проявлять про- или антиоксидантные свойства. Так, ионы Co, Ni, Cr и некоторых других металлов индуцируют ПОЛ в реакциях Фентона и Хабер-Уэйса (Владимиров, Арчаков, 1972), а Zn обладает антиокислительным эффектом, являясь кофактором в процессе стабилизации цитоплазматических мембран, поврежденных продуктами ПОЛ и, кроме

того, препятствует всасыванию прооксидантных МЭ (Скальный, Кудрин, 2000).

Вместе с тем, в зависимости от концентрации ряда МЭ в среде их функция может быть двойкой. В частности, медь, как индуктор церулоплазмينا, обеспечивающего защиту от воздействия продуктов ПОЛ, может выступать как антиоксидант и, в то же время, подобно Ni и Cr, способна индуцировать ПОЛ. Таким образом, эффект меди оказывается дозозависимым (Bremner, Beatic, 1995). Аналогичная особенность выявлена для ионов железа (Czapski, Goldstein, 1987).

Приведенные положения важны при гигиенической оценке антропогенных загрязнений, в том числе, тяжелыми металлами, поступающими в организм различными путями и, прежде всего, ингаляционным, при оценке сочетанного действия с другими негативными факторами воздействия на организм, а также для разработки способов диагностики и выбора мер медико-биологической профилактики нарушений МЭ и АО гомеостаза.

В развитие данного направления с учетом необходимости расширения скрининговых гигиенических исследований наше внимание было сосредоточено на применении в качестве неинвазивной среды для оценки МЭ и АО статуса конденсата альвеолярной влаги (экспирата). Предпосылками для ее использования в целях изучения свободнорадикальных процессов с участием металлов переменной валентности явилось установление в экспирате на уровнях, достаточных для диагностики, двух составляющих (Юдина и др., 2001): неферментативной супероксидперехватывающей активности (СПА), одной из важнейших детерминант процесса ПОЛ, а также металлов.

С целью поиска дополнительных критериев для оценки функционального статуса организма проведено исследование общих закономерностей взаимосвязи показателей МЭ и АО баланса на основе корреляционного анализа между количественными уровнями металлов и показателями СПО в экспирате в норме и при воздействии загрязнения среды обитания тяжелыми металлами. При этом показателями СПО служили интенсивность хемилуминесценции (ХЛ), отражающей скорость протекания СПО, и уровень СПА, характеризующий степень антирадикальной защиты (АОЗ).

Материалы и методы

Материалом исследований являлись образцы экспирата, полученные у стандартизированных по возрастным, социально-экономическим, производственным признакам контингентов практически здоровых лиц проживающих в районах, различных по степени эколого-гигиенического неблагополучия, оцениваемой в баллах по качественным и количественным показателям среды обитания: суммарному показателю загрязнения атмосферного воздуха (от 1,05 до 5,52), уровню загрязнения почв (0–18 баллов) и продуктов питания (0–27 баллов). Веду-

щими компонентами загрязнения наблюдаемых территорий являлись тяжелые металлы. Уровни загрязнения воздуха составили по меди и цинку 1,5–1,8 ПДК, по никелю — до 12 ПДК. В почве, во многом определяющей и качество продуктов питания, выявлены значительные содержания меди (13 ПДК), цинка (до 6,5 ПДК), никеля (до 73 ПДК) и кобальта (до 6 ПДК). Содержание хрома в питьевой воде достигало уровня ПДК.

Общее число обследованных составило 323 человека, из которых мужчин — 184, женщин репродуктивного возраста — 33, детей 5–6 лет — 109. Численность групп составляла 12–25 человек.

Содержание в экспирате меди, железа, цинка, хрома, кобальта, никеля, т.е. элементов, наиболее тесно связанных с окислительными реакциями в организме, установлено методом беспламенного атомно-абсорбционного анализа.

Оценка реакционной способности организма проведена по показателю резистентности, позволяющему охарактеризовать две стороны антиокислительного статуса (АОС) — интенсивность радикалообразования (ИР) и способность к нейтрализации повреждающего действия радикалов, то есть защитную функцию организма (Способ оценки функционального состояния организма горнорабочих, 1993).

Уровень ИР устанавливали по значению индуцированной люминолзависимой хемилуминесценции (ХЛ) в экспирате, величину СПА определяли фотометрическим способом, основанным на генерации супероксидного анион-радикала смесью феназин-метасульфата и НАДН, восстановлении нитросинего тетразолиевого с образованием синего формазана, с определением оптической плотности при 560 нм (Гуляева, 1989).

Оценку функционального состояния проводили с учетом полученных ранее корреляционных зависимостей между показателем резистентности организма ИР/СПА и интенсивностью радикалообразования (табл. 1).

Таблица 1. Шкала оценки антиоксидантного статуса организма человека по показателю интенсивности радикалообразования

Интенсивность радикалообразования ИР, %	Состояние защитных функций организма человека
Менее 50	Низкий резерв антиоксидантной защиты, хронические заболевания
от 50 до 150	Состояние антиокислительного статуса в норме
от 150 до 200	Активация адаптационных механизмов в организме в связи с воздействием повреждающих факторов. Показания к включению в группу риска, проведению профилактических мероприятий, направленных на коррекцию антиоксидантного статуса
более 200	Срыв адаптационных механизмов. Показания к обязательному проведению лечебно-профилактического курса

Корреляционный анализ выполнен с использованием стандартного пакета STATGRAF.

Использованная аббревиатура: АО — антиоксидант(ный); АОС — антиоксидантный статус; ИР — интенсивность радикалообразования; МЭ — микроэлементы, микроэлементный; НАДН — никотинамидадениндинуклеотид восстановленный; ПОЛ — перекисное окисление липидов; СПА — супероксидперехватывающая активность; СРО — свободнорадикальное окисление; ХЛ — хемилюминесценция.

Результаты и их обсуждение

Исследование содержания МЭ в экспирате у обследованных, входящих в «контрольные» группы населения, подвергаемые низким уровням антропогенных загрязнений объектов среды обитания, позволило установить их физиологически нормальные уровни (табл. 2). При сопоставлении полученных количественных показателей с содержанием тех же металлов в безбелковом фильтрате сыворотки крови у тех же обследованных необходимо отметить, что уровни цинка и меди в экспирате примерно на три порядка ниже, чем в сыворотке, железа — на 2 порядка, кобальта и хрома — в 10 раз, в то время как уровень никеля идентичен в обоих субстратах.

Основываясь на положении о большей стабильности не абсолютных количественных уровней, а соотношений элементов, близких по химическим свойствам, проведен анализ плотностей распределения значений соотношений таких пар МЭ, как «цинк—медь», «никель—кобальт» и «железо—хром» в экспирате. Установлено, что диапазон отношения «никель—кобальт» укладывается в границы от 0 до 15 с наибольшей плотностью распределения в интервале 1–10. Нормальные пределы отношения «цинк—медь» и «железо—хром» определены в том же интервале 1–10 (Способ оценки обмена тяжелых металлов в организме человека, 1988).

Множественный корреляционный анализ выявил общие закономерности взаимосвязи уровней МЭ и показателей СРО, а именно: положительную связь концентраций железа, цинка и кобальта с антиоксидантной активностью и отрицательную с интенсивностью радикалообразования, а также положительную корреляцию хрома, меди и никеля с интенсивностью СРО (табл. 3). Указанные особенности дают основание констатировать проявление антиоксидантных свойств железа, цинка и кобальта в экспирате и прооксидантных — хрома, меди и никеля на уровнях до 0,2 мкг/мл.

Воздействие комплекса тяжелых металлов среды обитания вызывает определенные сдвиги в МЭ статусе организма, индикатором которых является изменение количественных параметров ряда элементов в биосредах организма, в частности, и в экспирате. Так, в наиболее загрязненном районе (суммарный индекс загрязнения 5,52) отмечается увеличение содержания меди в 1,6–1,8 раза у женщин и в 2–4 раза у детей, коррелирующее с усилением

Таблица 2. Содержание металлов в экспирате (нг/мл)

Элемент	Средние уровни	Интервал содержания	Число наблюдений
Медь	19,1	10–28	125
Железо	64	22–108	122
Цинк	71	52–93	121
Хром	7,5	0,8–19	121
Никель	25	14–38	114
Кобальт	7,9	3–15	121
Алюминий	5,9	2–10	71
Свинец	6	0–19	70

Таблица 3. Уровни и направленность корреляционных связей (r) между содержанием металлов и показателями СРО в экспирате

Металл	Коэффициент корреляции с показателем СРО	
	ИР	СПА
Железо	Нет корреляции	+0,705
Медь	+0,982	Нет корреляции
Цинк	–0,612	+0,563
Хром	+0,564	Нет корреляции
Никель	+0,580	Нет корреляции
Кобальт	–0,560	+0,707

"+" — положительная корреляция; "–" — отрицательная корреляция.

радикалообразования, что подтверждает прооксидантную роль меди. Одновременно можно отметить и проявление прооксидантной роли хрома при трехкратном увеличении его содержания в экспирате.

В то же время, в отношении свойств кобальта, относимого ранее к микроэлементам-коантиоксидантам, выявлена интересная закономерность: при увеличении его содержания в экспирате на 13,5% наблюдалось усиление радикалообразовательной функции ($r=0,949$), то есть проявление прооксидантной роли, однако, при дальнейшем возрастании содержания элемента до 35% этой корреляции уже не отмечалось, что может указывать на непостоянную роль кобальта в процессе антиоксидантной защиты, а также и вероятное включение в функционирование этой системы других элементов — железа и цинка, обладающих выраженными антиоксидантными свойствами, на что указывает высокая степень корреляции между кобальтом и данными МЭ ($r=0,802$ с железом и $r=0,863$ с цинком).

Отмеченные взаимосвязи дают возможность при оценке микроэлементного обмена опосредованно, через соотношения МЭ, для которых установлены физиологически нормальные диапазоны количе-

ственных уровней в экспирате, подойти и к оценке АОС. Исходя из установленной антиоксидантной роли цинка и железа, с одной стороны, и прооксидантной меди и хрома, с другой, возрастание коэффициента «цинк—медь» или «железо—хром» свидетельствует о стабильности АОС: чем выше их показатели, тем устойчивее система антиоксидантной защиты. Увеличение отношения «никель—кобальт», напротив, указывает на преимущественное протекание прооксидантных реакций.

Наиболее отчетливая корреляция ($r=0,993$) с показателями СРО выявлена между ростом соотношения «цинк—медь» и снижением интенсивности радикалообразования (табл. 4). Так, уровень соотношения Zn/Cu в экспирате у женщин репродуктивного возраста и детей 5–7 лет показал, что в незагрязненном районе (индекс суммарного загрязнения $K < 1,0$) оно находится в пределах нормы, тогда как в загрязненном ($K = 5,52$) этот показатель снижен у 70% женщин и у 90% детей, что в диагностическом плане означает, помимо изменений в обмене МЭ, и снижение уровня антирадикальной защиты.

Сделанный вывод согласуется с данными по изменению показателей СРО: интенсивность радикалообразования у женщин загрязненного района возрастает в 3,3 раза, СПА уменьшена на 35%. У детей рост интенсивности радикалообразования в 4,3 раза отмечается при меньших уровнях загрязнения среды ($K = 2,17$), антирадикальная защита снижена на 40% по сравнению с данными по незагрязненному району.

Проведенные исследования позволили констатировать снижение адаптационных возможностей взрослого и, в особенности, детского населения в условиях многокомпонентного загрязнения среды обитания, выделить группы риска с целью проведения своевременных лечебно-профилактических мероприятий по мобилизации резервов организма.

Другим примером отмеченных взаимосвязей количественных показателей металлов и СРО могут служить исследования влияния характера питания (в сочетании с фактором загрязнения среды обитания) на состояние системы СРО—АОЗ у детей дошкольного возраста, посещающих детские сады в одном из крупных промышленных городов Черноземья России.

Таблица 4. Уровни и направленность корреляционных связей (r) между соотношениями металлов и показателями СРО в экспирате

Соотношение металлов	Коэффициент корреляции с показателем СРО	
	ИР	СПА
Цинк-медь	-0,993	Нет корреляции
Железо-хром	-0,706	+0,628
Никель-кобальт	+0,546	Нет корреляции

"+" — положительная корреляция; "-" — отрицательная корреляция.

Анализ данных по четырем группам детей из двух различных по уровню загрязнения районов города, получающих сбалансированное или несбалансированное по основным компонентам питание, показал, что, несмотря на практическое отсутствие достоверных различий в содержании отдельных металлов в образцах экспирата, наблюдается четко выраженная зависимость ($r = 0,993$) изменения показателя «цинк—медь» с интенсивностью радикалообразования. Таким образом, количественные показатели соотношения МЭ могут служить дополнительным критерием для оценки состояния АОС при создании новых способов неинвазивной диагностики функциональных изменений организма для раннего выявления отклонений в состоянии здоровья населения и принятия своевременных мер для их коррекции.

Поскольку в формировании АОС участвуют как процессы радикалообразования, так и антирадикальной защиты, то проблема его стабилизации может быть решена различными путями. Применение антиоксидантов широкого профиля позволяет снизить уровень радикалообразования, однако, в очень незначительной степени влияет на СПА как многокомплексную функциональную систему, в то же время сбалансированное питание является одним из наиболее действенных путей повышения антирадикальной активности, обладающих и более устойчивым во времени эффектом (Юдина и др., 2000). Наиболее адекватные способы коррекции антиоксидантного баланса включают достижение сбалансированности микроэлементного состава внутренней среды организма (Скальный, Кудрин, 2000), тесно связанного с состоянием свободнорадикального окисления, путем антиоксидантно-нутриционной поддержки организма.

Таким образом, комплекс выполненных исследований позволяет заключить, что существенная роль в сохранении здоровья населения принадлежит принципу сбалансированности микроэлементного и антиоксидантного статуса.

Литература

- Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. 1972. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука. 252 С.
- Гуляева Н. В. 1989. Ингибирование свободнорадикального окисления липидов в механизмах срочной и долговременной адаптации к стрессу // Биол. Наука. № 4. С. 5–14.
- Скальный А. В., Кудрин А. В. 2000. Радиация, микроэлементы, антиоксиданты и иммунитет (микроэлементы и антиоксиданты в восстановлении здоровья ликвидаторов аварии на ЧАЭС). М.: Лир Макет. 421 с.
- Способ оценки обмена тяжелых металлов в организме человека. А. С. 1624321. 1988. // Офиц. бюлл. Госкомизобретений СССР. № 46.
- Способ оценки функционального состояния организма горнорабочих. Патент SU 1811608 АЗ. 1993 // Офиц. бюллетень Комитета РФ по патентам и товарным знакам. № 15.

- Юдина Т.В., Ракитский В.Н., Егорова М.В. 2001. Показатели антиоксидантного статуса в проблеме донозологической диагностики // Гигиена и санитария. №5. С.61–62.
- Юдина Т.В., Цикуниб А.Д., Истомин А.В., Клепиков О.В. 2000. Медико-биологические проблемы взаимосвязи качества продуктов питания и состояния свободнорадикального окисления в организме // Вопросы питания. Т.69. №5. С.28–31.
- Bremner I., Beatic J.H. 1995. Copper and Zinc metabolism in health and disease: speciation and interactins // Proc. Nutr. Soc. Vol.54. P.489–499.
- Czapski G., Goldstein S. 1987. Role of metal complexes in the formation detoxication action of active oxygen species // Bioelectrochem. Bioenerg. Vol.18. No.1. P.21–28.
- Marklund S.L. 1988. Role of toxic effects of oxygen in reperfusion damage // J. Mol. Cell. Cardiol. Vol.20. Suppl.2. P.23–30.
- Slater T.F. 1988. Free radicals disturbances and tissue damage cause or consequence // Free Radicals Methodology and Concepts. London: Rishelieu Press. P.17–29.
- Sunderman F.W. 1986. Metals and lipid peroxidation // Acta Pharmacol. Toxicol. Vol.59. Suppl.7. P.248–255.
-