

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОЛОГИИ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ В УСЛОВИЯХ ГЕОХИМИЧЕСКИ
ОБУСЛОВЛЕННОГО ДЕФИЦИТА ЦИНКА**

**PECULIARITIES OF IMMUNE PATHOLOGY OF BROCHOPULMONARY
DISEASES UNDER GEOCHEMICAL ZINC DEFICIENCY**

*Л.М. Карзакова**
*L.M. Karzakova**

Чувашский государственный университет, Чебоксары
Chuvash State University, Cheboksary, Russia

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дефицит цинка, иммунопатология, хронический бронхит, туберкулез легких
KEYWORDS: zinc deficiency, immunopathology, chronic bronchitis, pulmonary tuberculosis

РЕЗЮМЕ: Показано, что биохимические факторы оказывают существенное влияние на резистентность к респираторным инфекциям (хронический бронхит, туберкулез легких) и иммунный ответ коренных жителей двух контрастных субрегионов биосферы Чувашской Республики. Прикубнино-Цивильский субрегион характеризуется снижением важного для биологических реакций организма микроэлемента — цинка в пищевой биогеохимической цепи населения. В то же время Присурский субрегион биосферы обеспечен достаточным уровнем этого биоэлемента. Больные туберкулезом легких и хроническим бронхитом демонстрируют существенное снижение Т-клеточного иммунного ответа и фагоцитарной активности нейтрофилов на фоне гиперактивации гуморального иммунитета. У большинства больных в условиях естественного дефицита цинка увеличена экспрессия рецептора апоптоза.

ABSTRACT: It was shown that biogeochemical factors influence on resistance to respiratory infections (chronic bronchitis, tuberculosis) and on immune response in inhabitants from the two contrary subregions of the Chuvash Republic. The Prikubnino-Tsivilsky subregion is characterized by decreased level of zinc in biogeochemical food chain of the inhabitants. At the same time, sufficient level of this bioelement is peculiar to the Prisursky subregion. Patients with pulmonary tuberculosis as well as with chronic

bronchitis, living in the Prikubnino-Tsivilsky subregion, demonstrate the significant reduction of the T-cell mediated immune response, the neutrophil phagocytic activity and hyperactivation of humoral immunity. The apoptosis receptor expression is increased in the majority of the native zinc deficient patients.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема бронхолегочной патологии приобретает все большее социально-медицинское значение вследствие неуклонного роста их распространенности, упорного течения и тяжести осложнений. По данным официальной медицинской статистики, в России болезни органов дыхания по распространенности занимают первое место и входят в состав четырех основных причин преждевременной смерти (смертность в возрасте 15—59 лет), занимая третье-четвертое место (Гусейнов, 2000). В Чувашской Республике — одним из субъектов Российской Федерации показатели заболеваемости взрослого населения (18 лет и старше) хроническим бронхитом (ХБ), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) превышают среднероссийские значения (табл. 1). Варьирование эпидемиологических показателей бронхолегочных заболеваний объясняется имеющимися значительными различиями в социально-гигиенических, экологических, демографических, географических и биологических факторах, опре-

* Адрес для переписки: Карзакова Л.М.; 428015, Чебоксары, Московский пр-т., 45, Чувашский государственный университет, медицинский факультет, кафедра внутренних болезней; E-mail: luizak58@mail.ru

Таблица 1. Показатели заболеваемости ХБ, ХОБЛ и бронхоэктатической болезнью на 1 тыс. взрослого населения (Государственный доклад..., 2003)

Год	Общая заболеваемость ХОБЛ, бронхоэктатической болезнью		Общая заболеваемость ХБ	
	Чувашия	Россия	Чувашия	Россия
2000	12,1	3,6	23,5	17,0
2001	11,8	4,1	22,3	16,3
2002	12,2	*	22,0	16,1

Примечание: * — отсутствие данных в доступной литературе.

деляющих состояние здоровья населения. Мы предполагаем, что основной причиной неблагополучия по заболеваниям легких в Чувашии являются эколого-биогеохимические условия территории, в которых происходит формирование иммунореактивности макроорганизма, определяющей резистентность к инфекционным патогенам. Пищевые биогеохимические цепи (горные породы — почва — вода — воздух — микроорганизмы — растения — животные — люди) на отдельно взятой территории определяют типичные закономерности проявления биологических реакций живых организмов в биосфере (Сусликов, Семенов, 1981). Третью часть площади Чувашии, располагающейся на западном берегу реки Волги, в центральной части европейской России, занимает Прикубно-Цивильский субрегион, характеризующийся низким содержанием подвижного цинка в почве ($<0,1$ мг/кг) и, следовательно, в водно-пищевом рационе людей ($9,1 \pm 0,9$ мг/сут, или 61% от нормы суточного потребления цинка — 15 мг). Напротив, уровень цинка в диете населения соседнего — Присурского субрегиона составляет $15,9 \pm 1,5$ мг/сут, что практически совпадает с рекомендованной ВОЗ нормой. В связи с этим правомочно рассматривать Присурский субрегион в качестве контрольного. Ранее нами установлено, что проживание в условиях цинкдефицитного субрегиона (ЦДС) приводит к выраженному снижению содержания цинка в различных субстратах периферической крови (ПК) и у 66% населения вызывает развитие цинкдефицитного состояния (Карзакова, 1989; Петров и др., 1989).

В ЦДС регистрируются самые высокие в Чувашии показатели заболеваемости и смертности по болезням органов дыхания (ХБ, туберкулез легких, пневмония) (Акугинова и др., 1989; Воронова, 2001; Михайлова, 1989). Так, например, показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза легких в ЦДС выше на 38% и 64% соответственно, чем в контрольном субрегионе. Проведенный нами ана-

лиз статистической отчетности Чувашской Республики за последние 10 лет показал, что максимальная заболеваемость ХБ наблюдалась в Янтиковском районе — типичном представителе Прикубно-Цивильского субрегиона, где этот показатель превысил среднереспубликанский и составил 31,9 на 1000 населения. Напротив, в Поречском районе, входящем в состав ПС, заболеваемость ХБ вдвое меньше — лишь 16,95 на 1000 населения. Клинические проявления указанных заболеваний имеют выраженные отличия в субрегионе с низким содержанием цинка. Здесь преобладают гнойные формы ХБ и деструктивные формы туберкулеза. В этом же субрегионе наблюдается сдвиг начала заболеваемости туберкулезом на более молодой возраст (до 20 лет). Воспалительный процесс в большинстве случаев имеет вялое течение со склонностью к затяжному характеру, прогрессированию и осложнениям несмотря на проводимую антибактериальную терапию.

Развитие, особенности течения бронхолегочной патологии во многом определяются состоянием иммунной системы, в свою очередь зависящим от адекватности содержания микроэлемента цинка в организме. Известно, что изолированный дефицит цинка приводит к снижению противомикробной резистентности, глубоким нарушениям в Т-клеточноопосредованном и гуморальном иммунитете, в фагоцитарной защите и активности естественных киллеров (Prasad, 1998).

В связи с вышеизложенным целью нашего исследования явилось изучение иммунного статуса у больных двумя наиболее значимыми нозологическими формами болезней органов дыхания (туберкулез легких и ХБ), проживающих в условиях различной обеспеченности цинком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В таблице 2 представлены данные по составу исследуемых групп. Следует отметить, что группы с туберкулезом легких включали больных с впервые выявленным туберкулезом легких, преимуще-

Таблица 2. Состав исследуемых групп

Нозологическая форма	Субрегион	Количество обследуемых
ХБ	ЦДС	40
Туберкулез легких	ЦДС	50
Здоровые	ЦДС	40
ХБ	Контрольный	20
Туберкулез легких	Контрольный	25
Здоровые	Контрольный	40

ственно инфильтративной формы. Пациенты ХБ обследованы в стадии обострения заболевания. У большинства больных ХБ имела место обструктивная форма заболевания, в 10% случаев отмечался хронический необструктивный бронхит. Отбор лиц для обследования проводился среди коренных жителей. Обследование включало фенотипирование лимфоцитов методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител к молекулам CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD71, CD95, HLA — DR («Сорбент», Москва), определение фагоцитарной активности нейтрофилов в латекс-тесте. Для оценки содержания иммуноглобулинов основных классов IgM, IgG, IgA в сыворотке крови использовали метод G. Manchini и соавторов, для определения уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — метод осаждения ПЭГ 6000. Статисти-

ческую обработку осуществляли с помощью программы «Statistica» — версия 6 для Windows. Данные представляли в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — среднее квадратичное отклонение. При асимметричном распределении совокупности признака указывались медиана и ширина варьирования значений в отрезке от нижнего до верхнего квартилей ($P_{25} - P_{75}$). Достоверность различий исследуемых показателей оценивали при помощи критерия Стьюдента, при неправильном распределении значений показателя — по непараметрическому критерию Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительное изучение показателей иммунного статуса больных и здоровых жителей контрольного субрегиона (табл. 3) позволило устано-

Таблица 3. Показатели иммунного статуса больных с бронхолегочной патологией и здоровых жителей контрольного субрегиона ($M \pm SD$)

Показатель		Здоровые (n=40)	ХБ (n=20)	Туберкулез легких (n=25)
Лейкоциты	$\times 10^6/\text{л}$	$5585,0 \pm 1294,3$	$6320,0 \pm 1656,1$	$7203,8 \pm 2012,1^{***}$
Эозинофилы	%	$3,0 \pm 1,8$	$4,6 \pm 3,5^*$	$4,4 \pm 2,3^{**}$
Нейтрофилы	%	$58,5 \pm 7,1$	$61,2 \pm 10,8$	$59,9 \pm 8,9$
Нейтрофилы	$\times 10^6/\text{л}$	$3236,1 \pm 967,5$	$3849,0 \pm 1171,2^*$	$4335,9 \pm 1571,7^{***}$
Лимфоциты	%	$36,2 \pm 7,1$	$31,1 \pm 8,5^*$	$32,0 \pm 9,7^*$
Лимфоциты	$\times 10^6/\text{л}$	$2011,3 \pm 570,2$	$1981,5 \pm 811,8$	$2254,3 \pm 841,4$
CD3 ⁺	%	$61,9 \pm 6,3$	$46,6 \pm 9,8^{***}$	$49,5 \pm 10,9^{***}$
CD3 ⁺	$\times 10^6/\text{л}$	$1246,9 \pm 369,6$	$946,0 \pm 473,5^{**}$	$1120,8 \pm 493,4$
CD4 ⁺	%	$37,8 \pm 6,2$	$27,0 \pm 6,0^{***}$	$31,5 \pm 9,5^{***}$
CD4 ⁺	$\times 10^6/\text{л}$	$757,5 \pm 236,6$	$544,8 \pm 258,8^{**}$	$709,2 \pm 351,1$
CD8 ⁺	%	$24,4 \pm 3,4$	$20,8 \pm 5,1^{**}$	$20,0 \pm 5,2^{***}$
CD8 ⁺	$\times 10^6/\text{л}$	$471,5 \pm 170,1$	$413,0 \pm 187,3$	$452,5 \pm 228,8$
CD4 ⁺ /CD8 ⁺		$1,6 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,3^{**}$	$1,6 \pm 0,6$
CD16 ⁺	%	$15,3 \pm 4,3$	$15,0 \pm 6,7$	$14,4 \pm 5,8$
CD16 ⁺	$\times 10^6/\text{л}$	$313,2 \pm 135,5$	$319,2 \pm 213,2$	$307,7 \pm 134,3$
CD20 ⁺	%	$14,3 \pm 4,5$	$20,7 \pm 7,0^{***}$	$16,3 \pm 7,9$
CD20 ⁺	$\times 10^6/\text{л}$	$292,5 \pm 145,4$	$416,7 \pm 220,2^{**}$	$425,0 \pm 275,6^{**}$
Фагоцитарный индекс	%	$62,8 \pm 6,1$	$56,4 \pm 9,2^{***}$	$52,4 \pm 11,1^{***}$
Фагоцитарное число		$4,2 \pm 0,7$	$4,0 \pm 0,8$	$4,0 \pm 0,8$
ЦИК	у.ед.	$18,1 \pm 9,2$	$20,8 \pm 13,2$	$24,8 \pm 8,7^*$
IgM	г/л	$1,2 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,7^*$	$1,4 \pm 0,9$
IgG	г/л	$12,0 \pm 1,9$	$12,6 \pm 4,7$	$14,2 \pm 4,7^{**}$
IgA	г/л	$1,8 \pm 0,5$	$2,7 \pm 1,6^{**}$	$4,0 \pm 1,9^{***}$

Примечание: * — достоверное различие по сравнению с показателем здоровых по критерию Стьюдента (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$).

вить, что при ХБ достоверно увеличено число нейтрофилов и эозинофилов. Напротив, относительное число лимфоцитов и количественные показатели Т-системы иммунитета — число Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺), относительное число цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺) были уменьшены. Из иммунорегуляторных субпопуляций в большей степени сокращалась численность Т-хелперов, в результате чего снижался иммунорегуляторный индекс (CD4⁺/CD8⁺). На фоне обострения ХБ происходило увеличение числа В-лимфоцитов (CD20⁺) и повышение уровней IgM и IgA. Показатель фагоцитарной активности нейтрофилов — фагоцитарный индекс был достоверно снижен. Анализ показателей экспрессии активационных маркеров на лимфоцитах (табл. 4) выявил у

ных клетках), связанных с Т-клеточной функцией.

Как видно из таблицы 3, у больных туберкулезом легких обнаруживались нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение числа эозинофилов, уменьшение процентных значений содержания лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов. Гуморальное звено ИС характеризовалось увеличением абсолютного числа В-лимфоцитов, повышением уровней IgA, IgG и ЦИК. Показатели экспрессии активационных маркеров CD25, CD71 и HLA-DR были повышены (табл. 4). Что касается содержания клеток CD95⁺, несущих рецептор апоптоза Fas, следует отметить, что уменьшалось его относительное значение, однако это не отражалось на его абсолютном значении, оставав-

Таблица 4. Показатели экспрессии активационных маркеров на лимфоцитах у больных с бронхолегочной патологией и здоровых жителей контрольного субрегиона

Показатель		Здоровые (n=40)	ХБ (n=20)	Туберкулез легких (n=25)
CD25 ⁺	%	5,0—7,0—8,0	3,0—5,0—6,0***	9,0—10,0—12,0***
	х10 ⁶ /л	90,2—128,0—172,8	63,0—97,0—123,0*	158,0—225,5—309,0***
CD71 ⁺	%	2,8—5,8—8,4	2,5—4,5—7,0	8,0—9,0—10,0***
	х10 ⁶ /л	69,0—95,1—170,0	59,0—77,0—124,5	142,0—216,0—258,0***
HLA-DR ⁺	%	18,0—19,0—21,0	16,0—24,0—28,0	22,0—23,0—27,0***
	х10 ⁶ /л	302,0—376,5—414,0	223,5—428,5—551,5	360,0—502,0—618,0**
CD95 ⁺	%	17,0—20,0—21,0	16,0—21,0—24,5	10,0—13,0—21,0°
	х10 ⁶ /л	308,0—376,5—459,0	254,5—386,5—509,0	214,0—310,0—361,0

Примечания: результаты представлены в виде P₂₅—Me—P₇₅, где Me — медиана, P₂₅ — нижний квартиль, P₇₅ — верхний квартиль; * — достоверное различие по сравнению с показателем здоровых по критерию Манна-Уитни (* — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001).

больных ХБ снижение экспрессии IL-2 — рецептора (CD25⁺) — маркера ранней активации лимфоцитов.

Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что при обострении ХБ происходит активация гуморального иммунитета. Основным этиологическим фактором ХБ являются бактерии, на которые иммунная система (ИС) реагирует активацией Th2-функции, связанной с гуморальным типом иммунного ответа. Существование антагонизма между Th1- и Th2-функциями приводит к депрессии Т-клеточного механизма иммунного ответа. Подтверждают угнетение Т-клеточного звена иммунной системы снижение количественных параметров Т-лимфоцитов и снижение уровня IL-2 (о чем косвенно свидетельствует снижение экспрессии рецепторов к IL-2 на лимфоид-

шемся без изменения. Фагоцитарная активность при туберкулезе существенно снижалась. На первый взгляд характер изменений иммунного статуса при туберкулезе легких напоминает черты иммунопатологии ХБ. Так, у больных туберкулезом снижено содержание клеток Т-популяции и ее иммунорегуляторных субпопуляций в процентных значениях. Так же, как и при ХБ, присутствуют признаки активации гуморального звена ИС. Однако помимо указанных сдвигов в иммунном статусе больных туберкулезом появились специфические черты — это рост экспрессии активационных маркеров на мононуклеарных клетках, свидетельствующих о повышении активации (CD25), пролиферации (CD71) и дифференцировки (HLA-DR) на фоне некоторого снижения Fas-опосредованного апоптоза клеток. В отличие от ХБ, при туберкулезе иммунорегулятор-

ный индекс сохраняется на уровне значений здоровых. Приведенные данные говорят об активации функции Т-лимфоцитов, отражающей реакцию ИС на микобактерии туберкулеза (МБТ). Протективный иммунитет против МБТ, как и в отношении других внутриклеточно развивающихся микроорганизмов, связан с Т-клеточным механизмом ИС. Удовлетворительно функционирующая ИС обеспечивает своевременную эрадикацию макроорганизма от внедряющихся в организм МБТ, предотвращая тем самым развитие болезни. В условиях недостаточности Т-клеточной функции ИС не в состоянии остановить «нашествие» МБТ, после-

дние безнаказанно размножаются. Сниженная Т-клеточная функция, связанная с Th1, компенсируется активацией бесполезного в данном случае гуморального иммунного ответа и Th2.

Выше описанные изменения в иммунном статусе у больных с бронхолегочной патологией получали большую выраженность и дальнейшее развитие в условиях дефицита цинка (табл. 5). В частности, при ХБ усиливалась количественно-функциональная недостаточность Т-системы иммунитета, о чем свидетельствовали достоверное уменьшение числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов, клеток, экспрессирующих маркеры ранней (CD25

Таблица 5. Показатели иммунного статуса у больных с бронхолегочной патологией и у здоровых жителей цинкдефицитного субрегиона ($M \pm SD$)

Показатель		Здоровые (n=40)	ХБ (n=20)	Туберкулез легких (n=25)
Лейкоциты	х10 ⁶ /л	5450 ± 1673	6635 ± 2040**	8975,6 ± 2841,4****
Эозинофилы	%	2,65 ± 1,78	4,45 ± 1,79***	3,3 ± 2,4
Нейтрофилы	%	61,75 ± 8,99	66,0 ± 6,86^	66,9 ± 9,7^^
Нейтрофилы	х10 ⁶ /л	3328 ± 1438	4406,8 ± 1506**	6038,9 ± 2301,7****
Лимфоциты	%	32,9 ± 9,09	25,7 ± 6,1****	26,4 ± 9,2***
Лимфоциты	х10 ⁶ /л	1752 ± 571	16 704 ± 601,8	2304,7 ± 1011,3**
CD3 ⁺	%	55,4 ± 7,8	36,5 ± 10****	39,7 ± 7,0****
CD3 ⁺	х10 ⁶ /л	952,2 ± 301,2	602,7 ± 252,9****	948,5 ± 571,4
CD4 ⁺	%	32,25 ± 5,60	19,9 ± 6,1****	22,5 ± 4,0****
CD4 ⁺	х10 ⁶ /л	555 ± 208	326,0 ± 136,64****	525,7 ± 258,8^
CD8 ⁺	%	23,25 ± 3,86	18,7 ± 6,2***	18,7 ± 3,6***
CD8 ⁺	х10 ⁶ /л	401 ± 134	322,7 ± 167,8*	428,6 ± 199,5
CD4 ⁺ /CD8 ⁺		1,4 ± 0,3	1,1 ± 0,3^^	1,2 ± 0,2****
CD16 ⁺	%	16,48 ± 5,53	12,9 ± 4,2**	16,5 ± 7,3
CD16 ⁺	х10 ⁶ /л	303,0 ± 189,0	213,2 ± 105,6^	353,7 ± 270,8
CD20 ⁺	%	14,7 ± 4,3	15,2 ± 5,5^^	13,6 ± 6,0
CD20 ⁺	х10 ⁶ /л	260,0 ± 117,0	242,5 ± 94,4^^	272,1 ± 161,4^^
Фагоцитарный индекс	%	55,4 ± 6,4	46,9 ± 6,2****	44,3 ± 5,3****
Фагоцитарное число		4,2 ± 0,5	3,9 ± 0,5*	4,1 ± 0,7
ЦИК	у.е.	21,5 ± 10,4	25,1 ± 25,1	26,8 ± 13,1*
IgM	г/л	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,5
IgG	г/л	12,8 ± 2,9	12,6 ± 4,3	14,6 ± 2,9**
IgA	г/л	2,1 ± 0,9	3,2 ± 0,8***	4,2 ± 1,7***

Примечания: * – достоверное различие по сравнению с показателем здоровых по критерию Стьюдента (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001); ^ – достоверное различие по сравнению с соответствующим показателем контрольного субрегиона по критерию Стьюдента (^ – p<0,05, ^^ – p<0,01, ^^ – p<0,001).

Таблица 6. Показатели экспрессии активационных маркеров на лимфоцитах у больных с бронхолегочной патологией и здоровых жителей цинкдефицитного субрегиона

Показатель		Здоровые (n=40)	ХБ (n=20)	Туберкулез легких (n=25)
CD25 ⁺	%	3,0— 4,0 —5,5	3,0— 3,0 —4,0 *** ^^	4,0— 5,0 —6,0 * ^^^
	х10 ⁶ /л	48,0— 69,5 —107,0	32,5— 48,0 —71,0 ** ^^^	81,5— 107,0 —131,5 ** ^^^
CD71 ⁺	%	3,0— 4,0 —4,5	2,0— 3,0 —4,0 * ^	4,0— 6,0 —7,0 *** ^^^
	х10 ⁶ /л	44,0— 58,0 —96,0	33,0— 50,0 —68,5 * ^^	76,5— 114,5 —155,5*** ^^^
HLA-DR ⁺	%	13,5— 15,0 —17,0	14,0— 17,0 —19,0 ^^	17,0— 20,0 —22,0 *** ^^^
	х10 ⁶ /л	195,0— 239,0 —361,5	186,5— 238,0 —320,0 ^^	298,0— 386,0 —535,0 ***
CD95 ⁺	%	24,0— 27,0 —31,5	22,0— 25,0 —28,0 * ^^	22,0— 27,0 —31,0 ^^^
	х10 ⁶ /л	331,0— 452,0 —619,0	295,5— 391,5 —499,0	450,0— 589,0 —740,0 ** ^^^

Примечания: результаты представлены в виде $P_{25}-Me-P_{75}$, где Me — медиана, P_{25} — нижний квартиль; * — достоверное различие по сравнению с показателем здоровых по критерию Манна-Уитни (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$); ^ — достоверное различие по сравнению с соответствующим показателем контрольного субрегиона по критерию Манна-Уитни (^ — $p < 0,05$, ^^ — $p < 0,01$, ^^^ — $p < 0,001$).

и CD71) и поздней активации (HLA-DR) относительно показателей контрольного субрегиона (табл. 6). Увеличивался дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов. Более выраженным было снижение фагоцитарной активности нейтрофилов. Вместе с тем у больных ХБ, проживающих в субрегионе с недостатком цинка, выявлялись и некоторые «новые» черты иммунопатологии, отсутствовавшие у больных контрольного субрегиона. Во-первых, обострение ХБ в условиях дефицита цинка протекало на фоне нейтрофильного лейкоцитоза, в то время как у больных контрольного субрегиона число лейкоцитов не отличалось от показателя здоровых. Во-вторых, у больных ЦДС наблюдалось снижение экспрессии всех изучаемых активационных маркеров, за исключением Fas-рецептора (уменьшалось лишь процентное число клеток, несущих CD95, а абсолютное значение не изменялось). Отметим, что у больных контроля обнаруживалось снижение экспрессии лишь IL-2-рецепторов, тогда как плотность экспрессии других маркеров не изменялась. В-третьих, относительное значение содержания клеток, несущих рецептор активационного апоптоза, у больных ЦДС было достоверно больше, чем в контроле. В-четвертых, в отличие от контрольного субрегиона, обострение ХБ в условиях дефицита цинка сопровождалось уменьшением числа NK (CD16⁺). Таким образом, иммунный статус больных ХБ в условиях недостатка цинка в биосфере характеризовался более выраженным угнетением Т-клеточного звена ИС и фагоцитарной активности нейтрофилов, а так-

же — сокращением численности НК, по сравнению с таковыми у больных контрольного субрегиона.

В большей степени дефицит цинка сказывался на характере и выраженности иммунопатологии туберкулеза легких (табл. 5). При дефиците цинка были более выраженными лейкоцитоз, нейтрофилез, относительная лимфопения, относительное уменьшение числа Т-лимфоцитов, процентное и абсолютное уменьшение клеток Т-хелперной субпопуляции. В отличие от больных контрольного субрегиона, пациенты цинкдефицитной зоны имели снижение иммунорегуляторного индекса за счет преобладания сокращения численности хелперной субпопуляции Т-клеток. Наибольшие отличия выявлены в показателях экспрессии активационных маркеров (табл. 6). Изучаемые маркеры характеризуют связанные с клеточным циклом процессы активации (CD25), пролиферации (CD71), дифференцировки (HLA-DR) и апоптоза (CD95). Активированные клетки могут вступать в клеточный цикл, приводящий к митотическому делению клетки (позитивная активация). Возможен и противоположный исход активированной клетки — индукция апоптоза и ее гибель (негативная активация) (Swain, 1995). В то время как у больных контрольного субрегиона наблюдалось относительное уменьшение клеток, имеющих Fas, у пациентов ЦДС — существенное увеличение абсолютного содержания клеток, экспрессирующих этот антиген. Вследствие разнонаправленности сдвигов этих показателей в пределах рассматриваемых субрегионов наблю-

далась значительная (почти двукратная) разница в экспрессии Fas-рецептора. Мы сопоставили число клеток, несущих маркеры позитивной активации, с числом клеток, экспрессирующих рецептор апоптоза, путем определения индекса $(CD25^{+}+CD71^{+}+HLA-DR^{+})/CD95^{+}$. Медиана этого показателя в ЦДС составила 1,8, что в 1,6 раза ниже соответствующего индекса в контрольной группе, где он оказался равным 3,04. Следовательно, у больных туберкулезом легких в условиях дефицита цинка происходит сдвиг в соотношении активационных маркеров в сторону увеличения маркеров негативной активации. Известно, что результат исхода активации клетки зависит от присутствия «факторов выживания», роль которых способны выполнять ионы Zn^{++} и некоторые цитокины (IL-2, IFN- γ , IL-4) (Migliorati et al., 1992; Nieto et al., 1989). Ранее проведенные исследования показали, что 66% населения ЦДС испытывает дефицит цинка (Карзакова, 1989). В настоящем исследовании выявлено у больных ЦДС снижение уровня $CD25^{+}$ -клеток, несущих IL-2-рецепторы, что косвенно говорит о снижении продукции IL-2. Вполне вероятно, что недостаток «ростовых факторов» — IL-2 и цинка обуславливают ускорение апоптоза активированных Т-лимфоцитов и последующее развитие Т-клеточного иммунодефицита у больных цинкдефицитной территории. С этих же позиций можно объяснить Т-клеточную депрессию у больных ХБ из ЦДС. Хотя мы и не обнаружили у этого контингента больных достоверного изменения абсолютного содержания Fas-несущих клеток ни относительно показателя здоровых, ни относительно показателя контрольной группы больных, но индекс $(CD25^{+}+CD71^{+}+HLA-DR^{+})/CD95^{+}$ у них также был снижен, составив 0,85 против 1,56 в контрольном субрегионе. Приведенный факт позволяет считать, что дефицит цинка выступает в роли апоптогенного фактора, вызывающего недостаточность Т-клеточных функций ИС, и при ХБ.

Общей чертой иммунопатологии бронхолегочных заболеваний, независимо от нозологической формы и обеспеченности среды обитания цинком, являлось снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, с большей степенью выраженности в условиях дефицита цинка. Видимо, ХБ и туберкулез легких развиваются у лиц с исходно сниженной активностью фагоцитов. В условиях недостаточности цинка на первое место выступает несостоятельность Т-клеточного механизма иммунного ответа, с которым связывают проактивный иммунитет в отношении внутриклеточно развивающихся микроорганизмов (МБТ, вирусы, микоплазмы, хламидии и др.). Ранее проведенные исследования показали, что у населения ЦДС нарушения фагоцитоза и Т-клеточных

функций ИС присутствуют еще на доклиническом уровне (Карзакова, 1989; Петров и др., 1989). Органы дыхания, испытывающие постоянную антигенную нагрузку в силу анатомо-физиологических особенностей, проявляют большую чувствительность, чем другие органы, к иммунным нарушениям. Этим объясняется высокая распространенность бронхолегочных заболеваний на территории цинкдефицитного Прикубнино-Цивильского субрегиона Чувашии. Специфические черты иммунопатологии, обусловленные дефицитом цинка, по всей видимости, играют определяющую роль в неблагоприятном течении ХБ и туберкулеза легких у населения ЦДС.

ВЫВОДЫ

1. Естественный дефицит цинка, связанный с биогеохимическими условиями среды обитания человека, является фактором риска развития бронхолегочной патологии.
2. Туберкулез легких и ХБ, развивающиеся в условиях естественного дефицита цинка, сопровождаются снижением фагоцитарной активности нейтрофилов и выраженной недостаточностью Т-клеточного звена иммунной системы, связанной с «цинкзависимым» апоптозом Т-лимфоцитов.
3. Депрессия Т-клеточного звена иммунной системы, вызванная дефицитом цинка, определяет неблагоприятное течение бронхолегочной патологии.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает глубокую признательность проф. В.Л. Сусликову за научную консультацию и рецензирование проекта исследований, а также врачам Ж.В. Еленкиной и Е.И. Геранюшкиной — за участие в выполнении клинических исследований.

Литература

- Акугинова З.Д., Смыслов В.В., Карзакова Л.М. // Сборник материалов Всесоюзной конференции «Микроэлементозы человека». М., 1989. С.16.
- Воронова Г.В. Бронхолегочная патология на территории Чувашской Республики и ее связь с микроэлементами // Микроэлементы в медицине. 2001. № 2. С. 15—19.
- Государственный доклад о состоянии здоровья населения Чувашской Республики в 2002 году. Чебоксары, 2003. 202 с.
- Гусейнов Х.Ю. Распространенность хронического бронхита // Проблемы туберкулеза. 2000. № 5. С. 54—56.

Карзакова Л.М. Изучение иммунного статуса в условиях естественного дефицита цинка у здоровых людей и лиц с хроническими болезнями легких. Автореф. дисс. канд. мед. М., 1989. 24 с.

Михайлова И.В. Клинические особенности хронического бронхита в различных субрегионах биосферы Чувашской Республики // Тезисы докладов к научно-практической конференции «Научные достижения — в практику здравоохранения». Чебоксары, 1989. С. 30—32.

Петров Р.В., Соколова Е.В., Карзакова Л.М., Сусликов В.Л., Сапожников С.П. Оценка иммунного статуса у населения, проживающего в условиях естественного дефицита цинка // Иммунология. 1989. № 3. С. 72—75.

Сусликов В.Л., Семенов В.Д. Биогеохимическое районирование Чувашской АССР // Биогеохимическое районирование и геохимическая экология: Тр. биогеохим. лаб. 1981. № 19. С. 65—85.

Migliorati G., Pagliacci M., Moraca R. et al. Interleukins modulate glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis // Int J Clin Lab Res. 1992, 21:300-303.

Nieto M.A., Gonzalez A., Lopez-Rivas A., Diaz-Espada F., Gambon I. IL-2 protects against anti-CD3 induced apoptosis in immature thymocytes // J Biol Chem. 1989, 265:3009—3010.

Prasad A.S. Zinc and immunity // Molecular and Cellular Biochemistry. 1998, 188(1-2):63—69.

Swain S.L. The activation and differentiation of T cells // Immunologist. 1995, 3:209—211.