

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

АНАЛИЗ ЭЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗА ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФАЗАХ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

**Л.М. Обухова^{1*}, Е.И. Ерлыкина¹, А.В. Алиев², Р.Э. Чобанов²,
В.Г. Пименов³, И.И. Евдокимов³**

¹ Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород

² Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

³ Институт химии высокочистых веществ им. Г.Г. Девярых РАН, г. Нижний Новгород

РЕЗЮМЕ. Методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой исследовано содержание макро- и микроэлементов в плазме крови 35 практически здоровых людей, проживающих в северном регионе Азербайджана и в Нижегородской области Российской Федерации, а также 23 больных туберкулезом легких с разными фазами заболевания. Установлено, что элементный гомеостаз плазмы крови значительно не отличался в зависимости от региона проживания, за исключением уровня калия (в 1,3 раза больше у россиян) и стронция (в 10 раз выше у жителей северного региона Азербайджана). У больных очаговым туберкулезом легких достоверных отличий в содержании элементов в плазме крови не обнаружено. При туберкулезе легких, сопровождающемся процессами распада, значительно возрастает содержание кальция, меди, цинка и железа в плазме крови по сравнению со здоровыми людьми. Анализ уровня данных макро- и микроэлементов может быть применен для определения перехода ранней формы туберкулеза легких в инфильтративную и/или кавернозную формы, при которых пациент становится эпидемиологически опасным для окружающих.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез легких, очаговая форма, кавернозная форма, макроэлементы, микроэлементы, кальций, медь, цинк, железо.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день для диагностики туберкулеза легких используются туберкулинодиагностика, лучевые методы визуализации, бактериоскопия, культуральные и генно-дифференциальные методы (Крофтон и др., 1996), но часто все вышеперечисленные методы не позволяют выявить данную патологию на ранних стадиях. Большую клиническую значимость при лечении туберкулеза легких имеет и оценка эффективности проводимой терапии. Важно вовремя отследить переход ранней формы туберкулеза легких в инфильтративную и/или кавернозную формы туберкулеза легких, при которых пациент становится потенциально эпидемиологически опасным для окружающих, фактически превращаясь в активный туберкулезный очаг. Известно, что уровень макро- и микроэлементов в плазме крови существенно меняется при различных заболеваниях (Оберлис и др., 2008). Однако имеющиеся литературные данные о нарушении элементного гомеостаза плазмы крови при туберкулезе легких достаточно противоречивы (Mohan et al.,

2006; Новицкий и др., 2006). Кроме того, поскольку средние значения содержания макро- и микроэлементов у практически здоровых людей, проживающих в различных регионах, могут отличаться, необходимо опираться на значения нормы для конкретного района проживания.

Цель исследования – сравнительный анализ уровня макро- и микроэлементов плазмы крови практически здоровых людей, проживающих в северном регионе Азербайджана и Нижегородской области Российской Федерации, и оценка нарушений минерального гомеостаза плазмы крови при различных формах туберкулеза легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовали плазму крови 35 практически здоровых людей: 15 человек (33–60 лет), проживающих в северном регионе Азербайджана (Губинский район) и 20 человек (29–58 лет), проживающих в Нижегородской области Российской Федерации (далее – России), сопоставимых по полу и возрасту. Также были проанализированы

* Адрес для переписки:

Обухова Лариса Михайловна

E-mail: obukhovalm@yandex.ru

образцы крови 23 больных, ранее не подвергавшихся противотуберкулезному лечению: 16 мужчин (16–57 лет) и 7 женщин (34–56 лет), проживающих в Губинском районе Азербайджана. При этом 60% больных характеризовались далеко зашедшим туберкулезным процессом в фазе распада: инфильтративные и кавернозные формы, 40% пациентов имели одно- или двухсторонний очаговый туберкулез легких.

Контрольную группу составили практически здоровые люди, проживающие в северном регионе Азербайджана.

Анализ уровня макро- и микроэлементов осуществляли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой на спектрометре iCAP6300Duo («Thermo Scientific», США). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ BI-OSTAT. При оценке массива данных биохимических показателей пациентов по критерию Шапиро–Уилка нормальность распределения не была подтверждена, поэтому для оценки значимости различий с данными контрольной группы использовали методы непараметрической статистики: тесты Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении данных по элементному гомеостазу плазмы крови практически здоровых людей, проживающих в Азербайджане и Российской Федерации, было выявлено статистически значимое отличие в уровне калия (практически в 1,3 раза больше у россиян) и стронция (в 10 раз выше у жителей северного региона Азербайджана) (таблица). По остальным исследованным параметрам достоверных отличий выявлено не было. У пациентов с туберкулезом легких значимо возрос уровень кальция, меди, железа и цинка в крови (таблица).

Разные формы туберкулеза отличаются по биохимическим и физиологическим характеристикам, в связи с чем осуществлен сравнительный анализ уровня микро- и макроэлементов в плазме крови больных с начальными и инфильтративными, кавернозными формами. Было показано, что при туберкулезе легких, сопровождающемся процессами распада, значимо возрастает содержание кальция, меди, цинка и железа в плазме крови по сравнению со здоровыми людьми, в то время как у больных очаговым туберкулезом легких такого различия не обнаружено (рис. 1).

Таблица 1. Содержание макро- и микроэлементов в плазме крови ($M \pm m$) практически здоровых людей из Азербайджана и России и пациентов с туберкулезом легких (Азербайджан), мкг/мл

| Элементы | | Практически здоровые люди | | Пациенты с туберкулезом легких, Азербайджан |
|---------------|-------|---------------------------|----------------|---|
| | | Россия | Азербайджан | |
| Макроэлементы | Na | 3400,50±58,00 | 2800,00±100,00 | 2860,00±40,00 |
| | K | 1232,70±42,15 | 940,34±34,64 ▲ | 572,00±120,80 |
| | Ca | 79,50±2,13 | 89,67 ±3,18 | 93,40± 1,86* |
| | Mg | 16,5±0,98 | 24,33± 1,85 | 22,80±0,37 |
| Микроэлементы | Al | <0,2 | <0,2 | <0,2 |
| | Ba | <0,04 | <0,04 | <0,04 |
| | Co | <0,06 | <0,06 | <0,06 |
| | Cr | <0,04 | <0,04 | <0,04 |
| | Cu | 0,95±0,09 | 0,87±0,06 | 1,23±0,93* |
| | Fe | 1,21±0,08 | 1,05±0,05 | 1,46±0,11* |
| | Li | <0,04 | <0,04 | <0,04 |
| | Ni | <0,1 | <0,1 | <0,1 |
| | Se | <0,7 | <0,7 | <0,7 |
| | Sr | 0,06±0,006 | 0,62±0,16 ▲ | 0,88±0,31 |
| | V | <0,1 | <0,1 | <0,1 |
| | Zn | 0,56±0,01 | 0,69±0,07 | 1,60±0,57* |
| Mo | <0,07 | <0,07 | <0,07 | |

Примечание: ▲ – различия с показателями практически здоровых людей, проживающих в России, достоверны ($p < 0,05$); * – различия с показателями контрольной группы.

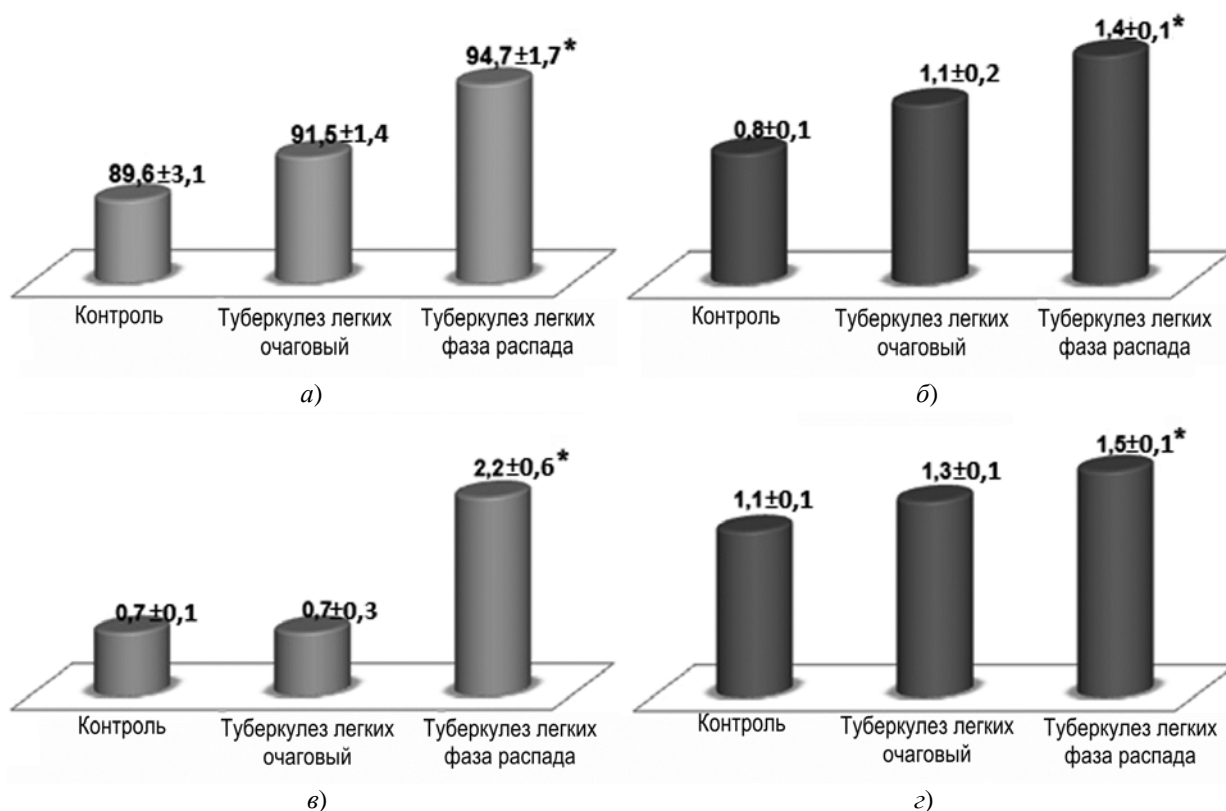


Рис. 1. Уровень кальция (а), меди (б), цинка (в), железа (г) в плазме крови больных разными формами туберкулеза легких ($M \pm t$, мкг/мл); * – различия с показателями контрольной группы достоверны ($p < 0,05$)

Известны гуморальные соединения, способствующие развитию гиперкальциемии: простагландины, трансформирующие факторы роста, ряд цитокинов (IL-1, IL-4, IL-6, TNF-alpha и TNF-β), которые функционируют за счет активации остеокластов (Niizuma et al., 2007). При анализе 23500 белков протеома человека было установлено, что функции 2145 белков в той или иной мере зависят от уровня содержания кальция в организме (например, изменяются уровни экспрессии белка), а 625 из 2145 белков непосредственно связывают ион Ca^{2+} как кофактор. Кроме того, ионы кальция принимают активное участие в процессах межклеточной адгезии и формирования структуры соединительной ткани, регуляции клеточного апоптоза и воспаления (Громова и др., 2013). Кальций, вероятно, может играть регулируемую роль в процессе деструкции легочной ткани, поскольку участвует в активации Ca^{2+} -зависимых протеаз и фосфолипаз, а также известно прооксидантное действие кальция (Зенков и др., 2004).

По современным представлениям (Новицкий и др., 2006) увеличение концентрации меди при туберкулезе легких носит компенсаторный

характер, что связано с ее противомикробным действием (Идз, 1995). Также медь необходима для синтеза различных производных соединительной ткани (поскольку участвует в работе медьзависимого фермента лизилоксидазы, катализирующего превращение в коллагене аминокислотных остатков в альдегидные группы, стабилизирующие фибриллы коллагена), чем возможно объяснить активацию склеротических процессов в легочной ткани при туберкулезе легких. Медь входит в состав церулоплазмينا, который является одним из активных ферментов антиоксидантной защиты, эндогенным модулятором воспалительных процессов. Помимо этого, медь (равно как и Zn^{2+}) входит в состав субъединиц супероксиддисмутазы, ингибирующей свободно-радикальные процессы в клетках (Зенков и др., 2004).

Железо важно не только для обеспечения организма кислородом (гемоглобин, миоглобин), но и для функционирования дыхательной цепи и синтеза АТФ (цитохромы a, b, c), процессов детоксикации токсикантов (цитохром P450), но и играет роль в иммунных реакциях. Так, железо необходимо для активации нейтрофилов и реа-

лизации их функции, являясь компонентом пероксидгенерирующих и нитроксидгенерирующих ферментов, а также интегральным компонентом миелопероксидазы (Oppenheimer, 2001; Beard, 2001; Ahluwalia et al., 2004). Железо участвует в регуляции продукции цитокинов, синтезе белка лимфоцитами (Новикова, 2011). Все группы простейших, грибов, бактерий (кроме непатогенных лактобацилл и *Borrelia burgdorferi*) нуждаются в железе для своей жизнедеятельности (Bhaskaram, 2002). Связывание железа трансферрином и ферритином вызывает снижение роста бактерий (Kumar, Choudhry, 2010). Увеличение концентрации железа при деструктивных формах туберкулеза легких, вероятно, носит компенсаторный характер, способствуя инактивации токсичных перекисных соединений, так как железо входит в состав каталазы и пероксидазы.

Цинк участвует в процессах синтеза и репарации ДНК, регенерации тканей, иммуногенезе, функционировании эндокринной системы и т.д., а также является конкурентным антагонистом кальция и магния, способствует эндонуклеазной активности и предупреждает апоптоз (Скальный, 2003). Цинк входит в состав карбоангидразы, катализирующей гидратацию двуокиси углерода. Фермент необходим для поддержания кислотно-щелочного гомеостаза, дыхания, кальцификации, резорбции костей. Карбоангидраза с помощью гликозилфосфатидилинозитола прикреплена к мембране легочных капилляров. Имеются сведения о способности Zn^{2+} индуцировать экспрессию в лимфоцитах белков-иммуофиллинов, реализующих защиту клеток от токсических воздействий и служащих иммуногенами Т-лимфоцитов (Кудрин, Скальный, 2001). Показана роль цинка в потенцировании клеточного и гуморального иммунитета, направленного против бактерий, вирусов и опухолевых клеток. Цинк стимулирует внутрилимфусное развитие Т-лимфоцитов, дифференцировку В-лимфоцитов в иммуноглобулин-секретирующие клетки посредством Zn^{2+} -зависимых фингер-белков (Hosea et al., 2003), созревание CD4 и CD8 лимфоцитов в культуре, экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости на макрофагах. Он регулирует антителогенез, повышает активность фагоцитоза (Di Costanzo et al., 2007), стимулирует высвобождение интерлейкина-2 и гамма-интерферона. Повышение концентрации цинка в плазме крови при туберкулезе легких можно объяснить включением защитных механизмов, предотвращающих свободно-радикальное повреждение клеток, поскольку цинк, так же как и медь, входит в состав Zn-Cu-супероксиддисмутазы. Цинк активирует высвобождение фактора некроза опухоли,

обладающего цитотоксическим, цитостатическим действием и способностью активировать некроз (Locksley et al., 2001).

Полученные результаты не противоречат имеющимся литературным данным (Новицкий и др., 2006; Irfan et al., 2011), однако в имеющихся работах уровень макро- и микроэлементов в крови сравнивают с таковым при хронической obstructивной болезни легких. Сравнительный анализ элементного гомеостаза плазмы крови при открытых и закрытых формах туберкулеза легких ранее не проводился.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные изменения содержания в крови таких элементов, как кальций, медь, железо, цинк не могут быть использованы в качестве дополнительного диагностического признака для раннего выявления туберкулеза легких, поскольку на ранней стадии этого заболевания значимых изменений в их уровне в крови не наблюдается. Однако анализ уровня вышеуказанных макро- и микроэлементов может быть применен для определения перехода ранней формы туберкулеза легких в инфильтративную и/или кавернозную формы туберкулеза легких, при которых происходит распад легочной ткани, и пациент становится эпидемиологически опасным для окружающих.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена за счет средств регионального гранта правительства Нижегородской области в сфере науки, технологий и техники за 2016 г.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Лисица А.В. Перспективы использования препаратов на основе органических солей кальция. Молекулярные механизмы кальция. Лечащий врач. 2013. № 4. С. 42–44.
(Gromova O.A., Torshin I.Ju., Grishina T.R., Lisica A.V. Perspektivy ispol'zovaniya preparatov na osnove organicheskikh solej kal'cija. Molekuljarnye mehanizmy kal'cija. Lechashhij vrach. 2013. № 4. S. 42–44 [In Russ.].)
- Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. М.: Наука, 2004. 343 с.
(Zenkov N.K., Lankin V.Z., Men'shnikova E.B. Okislitel'nyj stress. M.: Nauka, 2004. 343 s. [In Russ.].)
- Идз М. Все о витаминах и микроэлементах. М.: Практика, 1995. 382 с.
(Idz M. Vse o vitaminah i mikrojelementah. M.: Praktika, 1995. 382 s. [In Russ.].)
- Крофтон Д., Хорн Н., Миллер Ф. Клиника туберкулёза. Пер. с англ. М.: Медицина, 1996. 199 с.
(Krofton D., Horn N., Miller F. Klinika tuberkuljoza. Per. s angl. M.: Medicina, 1996. 199 s. [In Russ.].)
- Кудрин А.В., Скальный А.В. Микроэлементы в онкологии. Часть 2. Микроэлементы и противоопухолевый иммунитет. Микроэлементы в медицине. 2001. Т. 2. № 2. С. 31–39.

(Kudrin A.V., Skalny A.V. Mikrojelementy v onkologii. Chast' 2. Mikrojelementy i protivopuholevyj immunitet. Trace elements in medicine. 2001. T. 2. № 2. S. 31–39 [In Russ.]).

Новикова И.А. Железо и иммунный ответ. Проблемы здоровья и экологии. 2011. № 4(30). С. 42–48.

(Novikova I.A. Zhelezo i immunnyj otvet. Problemy zdorov'ja i jekologii. 2011. № 4(30). С. 42–48 [In Russ.]).

Новицкий В.В., Стрелис А.К., Уразова О.И., Шилько Т.А., Есимова И.Е., Воронкова О.В., Синицына В.А., Филинчук О.В., Иванова Е.В., Баранова О.В., Ткаченко С.Б. Макро- и микроэлементы мононуклеаров крови у больных туберкулезом легких. Микроэлементы в медицине. 2006. Т. 7. № 2. С. 33–38.

(Novickij V.V., Strelis A.K., Urazova O.I., Shil'ko T.A., Esimova I.E., Voronkova O.V., Sinicyna V.A., Filinjuk O.V., Ivanova E.V., Baranova O.V., Tkachenko S.B. Makro- i mikrojelementy mononuklearov krvi u bol'nyh tuberkulezom legkih. Trace elements in medicine. 2006. T. 7. № 2. S. 33–38 [In Russ.]).

Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб: Наука, 2008. 544 с.

(Oberlis D., Harland B., Skalny A. Biologicheskaja rol' makro- i mikrojelementov u cheloveka i zhivotnyh. SPb: Nauka, 2008. 544 s. [In Russ.]).

Скальный А.В. Цинк и здоровье человека. Оренбург: РИК ГОУОГУ, 2003. 80 с.

(Skalny A.V. Cink i zdorov'e cheloveka. Orenburg: RIK GOUOGU, 2003. 80 s. [In Russ.]).

Ahluwalia N., Sun J., Krause D., Mastro A., Handte G. Immune function is impaired in irondeficient, homebound, older women. Am J Clin Nutr. 2004, 79:516–521.

Beard J.L. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. J Nutr. 2001, 131:568–580.

Bhaskaram P. Micronutrient malnutrition, infection, and immunity: An overview. Nutr Rev. 2002, 60:40–45.

Di Costanzo L., Pique M.E., Christianson D.W. Crystal structure of human arginase I complexed with thiosemicarbazide reveals an unusual thiocarbononly u-sulfide ligand in the binuclear manganese cluster. J Am Chem Soc. 2007, 129(20):6388–6389.

Hosea H.J., Rector E. S., Taylor C.G. Zinc-deficient rats have fewer recent thymic emigrant (CD90⁺) T lymphocytes in spleen and blood. J. Nutr. 2003. V. 133. № 12. P. 4239–4242.

Irfan A., Srivastava V.K., Prasad R., Mohd Y., Safia, Saleem M., Wahid A. Deficiency of Micronutrient Status in Pulmonary Tuberculosis Patients in North India. Biomedical Research. 2011, 22(4):449–454.

Kumar V., Choudhry V.P. Iron Deficiency and infection. Indian J Pediatr. 2010, 77(7):789–793.

Locksley R.M., Killeen N., Lenardo M.J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. Cell. 2001, 104(4):487–501.

Mohan G., Kulshreshtha S., Sharma P. Zinc and copper in Indian patients of tuberculosis: impact on antitubercular therapy. Biol Trace Elem Res. 2006, 111(1–3):63–69.

Niizuma H., Fujii K., Sato A., Fujiwara I., Takeyama J., Imaizumi M. PTHrP-independent hypercalcemia with increased proinflammatory cytokines and bone resorption in two children with CD19-negative precursor B acute lymphoblastic leukemia. Pediatr_Blood Cancer. 2007, 49(7):990–993.

Oppenheimer S.J. Iron and Its Relation to Immunity and Infectious Disease. J Nutr 2001, 131:616–635.

ANALYSIS OF ELEMENTAL HOMEOSTASIS OF BLOOD PLASMA IN DIFFERENT PHASES OF PULMONARY TUBERCULOSIS

**L.M. Obukhova¹, E.I. Erlykina¹, A.V. Aliyev², R.E. Chobanov²,
V.G. Pimenov³, I.I. Evdokimov³**

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

² Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

³ G.G. Devyatikh Institute of Chemistry of High-Purity Substances of the Russian Academy of Sciences, Nizhny Novgorod, Russia

ABSTRACT. A content of macro- and trace elements in blood plasma of 35 healthy people from a northern region of Azerbaijan and from the Nizhni Novgorod region of Russian Federation, as well as blood plasma of 23 patients with pulmonary tuberculosis in various phases was examined by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry.

Blood plasma elemental homeostasis was not significantly different depending on residence, with the exception of potassium level (1.3 times more in Russians) and strontium level (10 times more in citizens of Azerbaijan). There was no valid difference in blood plasma elements content found in patients with focal pulmonary tuberculosis. In pulmonary tuberculosis, followed by apoplexis, the content of calcium, copper, zinc and iron were significantly increased in a comparison with healthy persons. Analysis of such macro- and trace elements content can possibly be applied in detecting transition of an early stage of pulmonary tuberculosis into infiltrative and/or cavernous tuberculosis, when a patient becomes epidemiologically dangerous for the wider public.

KEYWORDS: pulmonary tuberculosis, focal stage, cavernous stage, macroelements, trace elements, calcium, copper, zinc, iron.