

УДК [612.017.1+612.123]-053.9(235.216)

МОНИТОРИНГ ИММУНИТЕТА И ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСА У ПОЖИЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОГО ТЯНЬ-ШАНЯ ПРИ СЕЛЕНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

К.А. Собуров, А.А. Вишнеvский, А.А. Казыбекова

Рассматривается состояние иммунитета и перекисного окисления липидов у постоянных пожилых жителей Центрального Тянь-Шаня. Отмечено, что оно детерминировано с биологическим возрастом, геофизическими факторами высокогорья и уровнем селена в крови.

Ключевые слова: пожилые жители высокогорья; распределение селена; иммунный статус; перекисное окисление липидов.

MONITORING IMMUNITY AND OXIDATIVE STATUS AT THE OLD PEOPLE OF CENTRAL TIEN-SHAN UNDER DEFICIENT OF SELENIUM

K.A. Soburov, A.A. Vishnevsky, A.A. Kazybekova

The article describes The features of indicators of immune reactivity and lipid peroxidations in permanent elderly residents of Central Tien-Shan. It is noted that it is determined by biological age, geophysical factors of highlands and the level of selenium in the blood.

Keywords: old population of high altitude; distribution of selenium; immune status; lipid peroxidation.

Известно, что с возрастом у большинства лиц после 60 лет наблюдается постепенное, все более глубокое угнетение иммунитета. Доказано, что абсолютное количество Т- и В-клеток при этом не снижается, однако изменяется их функциональная активность [1]. У лиц старческого возраста (после 70 лет) особенно страдают функции Т-системы иммунитета, в частности способность распознавания алло-антигенов макрофагами и лимфоцитами, угнетена активность хелперных Т-клеток, извращена супрессорная функция иммунной системы. Весьма вероятен дисбаланс в системе цитокиновой регуляции иммунных реакций [2].

В то же время на пожилых жителей высокогорных регионов, помимо биологического возраста, оказывает влияние еще целая гамма неблагоприятных адаптогенных факторов, связанных с высотой местности. Кроме этого, в подобных (высокогорных) условиях очень часто имеют место селен-дефицитные состояния [3–5]. Перечисленные факторы могут повлиять на скорость угнетения иммунитета и связанного с ним оксидативного статуса. В связи с расбалансировкой системы физиологической иммунорегуляции и окислительного гомеостаза при старении возрастает частота злокачественных образований и аутоиммунных нарушений. У пожилых

лиц учащаются хронические и вялотекущие бактериальные и вирусные инфекции [6].

Данная проблема в рассматриваемом, горном, аспекте применительно к пожилым еще мало исследована. В этой связи, с целью выявления особенностей иммунного статуса и окислительного гомеостаза у пожилых жителей Центрального Тянь-Шаня, были осуществлены исследования контрастных территорий. При этом учитывалось распределение эссенциального микроэлемента селена (Se) на различных высотах и определение степени детерминированности иммунитета и оксидативного статуса от данного фактора.

Материалы и методы. Для дифференцированного определения форм микроэлемента Se в растениях, почвах и воде, а также в образцах сыворотки крови использовали методику последовательного извлечения и фракционирования его соединений [7].

Состояние иммунитета и окислительного гомеостаза было определено у пожилых жителей, постоянно проживающих в различных природно-климатических горных регионах Центрального Тянь-Шаня: в низкогорье (с. Таш-Дюбе, Аламединского района, 930 м над ур. моря), среднегорье (с. Суусамыр, Суусамырская долина – 2200 м над

ур. м.) и в высокогорье (с. Ак-Кыя, Кочкорский район – 2800–3000 м над ур. м.). Всего в исследовании участвовало 214 человек. Возраст контрольной группы – 16–31 год, пожилой возраст – 63–69 лет, старческий возраст – 70 лет и более.

Иммунологическое обследование включало дифференцированное изучение Т- и В-звеньев иммунитета и естественной резистентности организма [2, 6]. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали, исследуя содержание гидроперекисей липидов и диенокетонов [8] в плазме крови. Интегральным показателем интенсивности ПОЛ является окислительный индекс, который рассчитывали по отношению оптической плотности гидроперекисей к оптической плотности общих липидов [9].

Результаты и их обсуждение.

Распределение Se. Выяснилось, что, по сравнению с данными для жителей низкогогорья и среднегорья, у высокогорного контингента отмечено пониженное содержание Se в сыворотке крови ($p < 0,01$). При средней нормальной концентрации Se в норме в сыворотке крови в 0,10 мкг/мл, зафиксированный нами уровень Se для всех обследованных регионов (0,085; 0,0779 и 0,064 мкг/мл, соответственно у населения в низко-, средне- и высокогорье) можно считать недостаточным [7, 10, 11].

Достоверное различие уровня селена в крови жителей с. Суусамыр и с. Ак-Кыя от контрольной группы свидетельствует об остром недостатке этого микроэлемента в среде обитания и пищевых продуктах, используемых жителями указанных районов. Кроме того, это явление может быть связано с тенденцией приуроченности Se-дефицитных провинций к зонам выхода кислых изверженных горных пород. Эти регионы биосферы отличаются не только содержанием селена в растениях, но и степенью аккумуляции его другими организмами [5].

В геохимическом аспекте и Суусамырская долина, и район с. Ак-Кыя относятся к неблагоприятным в отношении эссенциального микроэлемента Se регионам, в отличие от района с. Таш-Дюбе, жители которого составили контрольную группу [4]. Обнаружена важная закономерность: с повышением уровня высотности дефицит этого микроэлемента обостряется.

Мониторинг иммунитета. При изучении показателей системы иммунитета и неспецифических клеточно-гуморальных факторов защиты у лиц пожилого (63–69 лет) и старческого возраста (70 и более лет) отмечена прогрессирующая деградация большинства параметров. Характерны изменения соотношения CD4+ / CD8+ в сочетании со снижением уровня Т-киллеров и снижение актив-

ности естественной резистентности. Наблюдается повышение числа нулевых клеток из-за выброса из мест образования юных форм Т- и В-лимфоцитов с недостаточно высокой рецепторной активностью (таблица 1).

У жителей пожилого и старческого возраста горных территорий количественные и функциональные перестройки в тимусзависимом звене иммунной системы приводят к неспособности организма развивать адекватные иммунные реакции, особенно в условиях воздействия адаптогенных факторов высокогорья. На фоне атрофии тимуса снижается количество на периферии Т-лимфоцитов (CD3+), а также В-лимфоцитов, обеспечивающих продукцию гуморальных антигенов и развитие приобретенного или адаптивного иммунитета в кооперации с Т-хелперами. Характерно, что с возрастом в циркулирующей крови увеличивается абсолютное количество НК-клеток с фенотипом CD16+.

В процессе старения наблюдаются резкое снижение субпопуляций лимфоцитов в периферической крови, что обусловлено степенью зависимости от функциональных и фенотипических характеристик лимфоцитов.

Суммарная цитотоксическая активность, способность узнавать и лизировать мишени находятся на нормальном уровне у молодых людей. У людей пожилого и старческого возраста наблюдается резкое снижение этих показателей.

Установлено, что развивающееся с возрастом истощение иммунной системы у жителей средне- и высокогорья, по сравнению с жителями низкогогорья, усугубляется. Вне зависимости от места проживания в пожилом и старческом возрасте имеются значительные отклонения иммунологических показателей от соответствующих характеристик, свойственных молодому возрасту.

Таким образом, изменения показателей фагоцитоза, комплемента и лизоцима крови отражают возрастную перестройку уровня функционирования системы естественного иммунитета. Его неспецифические функции у лиц пожилого (63–69 лет) и старческого (70 и более лет) возраста выполняются слабее, и в ином соотношении, нежели у молодых. Выявленные нами изменения иммунной реактивности свидетельствуют о разном уровне нарушений иммунного механизма, поддерживающего естественную защиту постоянства внутренней среды организма, зависящего не только от возраста, но и от высоты местности.

Состояние ПОЛ и дефицит Se. Определение содержания гидроперекисей и диенокетонов в крови имеет важное диагностическое значение для оценки уровня оксидативного стресса, кото-

Таблица 1 – Возрастные изменения показателей иммунитета у постоянных жителей горной местности (M ± m)

Показатели	Возраст, лет	Низкогорье с. Таш-Дюбе, Аламединский р-н, 930 м над ур. м.	Среднегорье с. Суусамыр, Жайылский р-н, 2200 м над ур. м.	Высокогорье с. Ак-Кыя, Кочкорский р-н, 2800 м над ур. м.
СД3+ – Т-клетки	16–31	50,0 ± 1,4	36,8 ± 0,49	42,0 ± 0,34
	63–69	42,4 ± 0,50*	33,5 ± 0,37*	31,6 ± 0,28*
	70 и более	39,4 ± 0,40*	34,0 ± 0,47	29,30 ± 0,30*
СД20+ – В-клетки	16–31	15,7 ± 0,62	22,3 ± 0,56	18,4 ± 1,04
	63–69	15,0 ± 0,54	20,2 ± 0,37*	14,8 ± 0,66*
	70 и более	13,5 ± 0,32*	20,0 ± 0,44	14,2 ± 0,48*
СД4+ – Т-хелперы/ индукторы	16–31	28,5 ± 0,34	21,3 ± 0,49	26,5 ± 0,42
	63–69	27,0 ± 0,54	21,4 ± 0,48	21,0 ± 0,37*
	70 и более	24,0 ± 0,28*	22,4 ± 0,52	19,0 ± 0,51*
СД8+ – цитотокси- ческие Т-клетки	16–31	15,5 ± 0,68	14,0 ± 0,52	14,4 ± 0,44
	63–69	15,5 ± 0,66	14,2 ± 0,48*	11,3 ± 0,28*
	70 и более	14,9 ± 0,54	13,1 ± 0,34	10,0 ± 0,22*
СД16+ – натуральные киллеры	16–31	10,0 ± 0,21	11,4 ± 0,46	14,4 ± 0,44
	63–69	10,1 ± 0,23	9,1 ± 0,27*	9,9 ± 0,37*
	70 и более	9,7 ± 0,20	9,0 ± 0,17	7,7 ± 0,48*

Примечание. * – результат достоверно отличается от данных, полученных в возрастной группе 16–31 год (p < 0,05).

Таблица 2 – Показатели ПОЛ у жителей пожилого и старческого возраста, проживающих на различных высотах Кыргызстана

Показатели	Возраст, лет	Предгорье с. Таш-Дюбе, Аламединский р-н, 930 м над ур. м.	Среднегорье с. Суусамыр, Жайылский р-н, 2200 м над ур. м.	Высокогорье с. Ак-Кыя, Кочкорский р-н, 2800 м над ур. м.
Гидроперекиси, усл. ед.	16–31	0,014 ± 0,002	0,020 ± 0,004	0,0185 ± 0,0021
	63–69	0,017 ± 0,001	0,022 ± 0,003	0,0265 ± 0,002*
	70 и более	0,012 ± 0,004	0,018 ± 0,003	0,0249 ± 0,007
Нейтральные липиды, ед. опт. Плл = 234 нм	16–31	0,0029 ± 0,0006	0,00 ± 0,0004	0,014 ± 0,00056
	63–69	0,0026 ± 0,001	0,003 ± 0,001	0,016 ± 0,001
	70 и более	0,0042 ± 0,001	0,004 ± 0,001	0,019 ± 0,001
Диенкетоны, ед. опт. Плл = 234 нм	16–31	0,01 ± 0,008	0,02 ± 0,0055	0,01 ± 0,00042
	63–69	0,01 ± 0,01	0,04 ± 0,007*	0,02 ± 0,0002*
	70 и более	0,01 ± 0,02	0,03 ± 0,006*	0,03 ± 0,0001*
Окислительный индекс	16–31	1,023 ± 0,25	2,04 ± 0,45	3,69 ± 0,55
	63–69	1,048 ± 0,25	2,00 ± 0,03	3,00 ± 0,55*
	70 и более	1,049 ± 0,25	2,00 ± 0,04	3,69 ± 0,55*

Примечание. * – результат отличается от данных, полученных в возрастной группе 16–31 год (p < 0,05).

рый часто наблюдается при экстремальных состояниях. В то же время, антиоксидантное обеспечение существенно необходимо для предотвращения иммунодефицитных состояний, ведущих к изменению уровня интерлейкина-2, который необходим для оптимизации численности популяций лимфоцитов и Т-клеток, способен усиливать их митогенную реактивность, киллерную активность,

ответ антител на антигенную стимуляцию [6]. По мере нарастания уровня ПОЛ мембран и дефицита антиоксидантной защиты снижаются также свойства Т-лимфоцитов, способность к оптимальной дифференцировке, перегруппировке генов Т-клеточного рецептора. У жителей высокогорья в пожилом и старческом возрасте нами обнаружено высокое содержание промежуточных продук-

тов ПОЛ (гидроперекисей и диеновых конъюгатов) (таблица 2).

В пожилом и старческом возрасте отмечено достоверное повышение окислительного индекса, который является интегральным индикатором наличия оксидативного стресса [12]. При этом выявлены корреляционные связи между повышением окислительного индекса и прогрессирующим падением уровня хелперных Т-лимфоцитов ($r = +0,75$) и снижением коэффициента соотношения CD4+ / CD8+ клеток ($r = +0,60$).

Расчет окислительного индекса свидетельствовал о том, что выраженность оксидативного стресса у постоянных жителей высокогорья значительно выше по сравнению с жителями среднегорья. Данное нарушение связано не только с более экстремальными условиями существования на высотах 2800–3000 м, но и, вероятно, с недостатком Se в организме человека, обладающего антиоксидантными свойствами [10–12]. Для горных популяций проживание в экстремальных условиях требует определенного напряжения управляющих систем [13, 14]. Накопление продуктов ПОЛ в крови при недостатке Se является неблагоприятным последствием этого напряжения.

Полученный экспериментальный материал позволяет говорить о суммации неблагоприятных влияний на иммунитет, помимо биологического возраста, еще двух стрессорных факторов (недостаток Se и высотность территорий), вызывающих существенные отличия в иммунном статусе и окислительном гомеостазе от контрольной группы. Вторым выводом, вытекающим из первого, заключается в наличии корреляции между пищевой потребностью в Se и уровнем нарушений иммунных механизмов на различных высотах. Следовательно, выраженная вариабельность территориального распределения Se может служить одним из главных факторов риска в провоцировании иммунодефицитных состояний и оксидативного стресса при старении, и в меньшей степени – аллергического и иммунопролиферативного синдромов.

Таким образом, недостаток Se непосредственно участвует в возрастном иммунопатогенезе, характеризующемся как иммунодефицитными, так иммунопрогрессивными явлениями. Активация ПОЛ, как неперенный атрибут экстремальных состояний, может вызвать неблагоприятные метаболические, энергетические и пластические эффекты. В свою очередь, усиление ПОЛ снижает потенциал иммунной реактивности [8, 15]. Выраженная вариабельность территориального распределения Se может служить одним из главных факторов риска в провоцировании иммунодефицитных состояний и оксидативного стресса в пожилом и старческом возрасте.

Выраженная вариабельность территориального распространения микроэлемента селена Se в горах в зависимости от высоты местности обусловила наличие патофизиологической связи дефицита этого микроэлемента со сдвигами иммунного статуса и окислительного гомеостаза при старении. Определение степени нарушений иммунобиологической защиты организма при дефиците селена позволит сформулировать принципы взаимодействия иммунной реактивности и окислительного гомеостаза. На основании этих положений возможна разработка практических подходов в целях нормализации иммунной системы и оксидативного статуса.

Литература

1. Смирнов В.С. Иммунодефицитные состояния / В.С. Смирнов, И.С. Фрейдлин. СПб.: Фолиант, 2000. 257 с.
2. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник / Р.М. Хаитов., Г.А. Игнатъева, И.Г. Сидорович; под ред. Р.М. Хаитова. М.: Медицина, 2001. 432 с.
3. Голубкина Н.А. Селен в медицине и экологии / Н.А. Голубкина, А.В. Скальный, Я.Л. Соколов. М.: Изд-во КМК, 2002. 136 с.
4. Дженбаев Б.М. Селеновая биогеохимическая провинция Чуйской долины / Б.М. Дженбаев, В.В. Ермаков, А.М. Муршалиев // Наука и техника. 1995. № 1, 2. С. 87–9.
5. Ермаков В.В. Биогеохимическое районирование континентов / В.В. Ермаков. М.: Наука, 1993. С. 24–27.
6. Китаев М.И. Региональные нормы показателей иммунитета и иммуногенетические маркеры у горного населения Кыргызстана / М.И. Китаев, К.А. Собуров. Бишкек: ОсОО Гулчынар, 2009. 147 с.
7. Тамбиев А.Х. Изменение концентраций некоторых химических элементов в клетках *Spirulina platensis* при добавлении в среду селена / А.Х. Тамбиев, Н.Н. Кирикова, О.А. Лябушева и др. // Микроэлементы в медицине. 2003. № 4 (2). С. 19–23.
8. Жетписбаева Х.С. Состояние ПОЛ, антиоксидантной защиты и гуморального иммунитета при действии хронического стресса / Х.С. Жетписбаева // Известия вузов, Поволжский регион. 2008. Вып.3. С. 3–7.
9. Zhao J. The relationship among reactive oxygen species hypoxia-inducible factor 1 and cell proliferation under hypoxia / J. Zhao, Z. Zhou, H. Hu // Acta Physiologica S. 2007. Vol. 59. № 3. P. 319–324.
10. Решетник Л.А. Биогеохимическое и клиническое значение селена для здоровья человека /

- Л.А. Решетник, Е.О. Парфенова // Микроэлементы в медицине. 2001. Т. 2. Вып. 2. С. 2–9.
11. *Barany E.* Mercury and selenium in whole blood and serum in relation to fish consumptions and amalgam fillings in adolescents / E. Barany, I. Bergdahi, L. Bratteby // *J. of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2003. Vol. 17. Iss. 3. P. 165–170.
 12. *Балаболкин М.И.* Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами α -липоевой кислоты / М.И. Балаболкин, В.М. Креминская, Е.М. Клебанова // *Проблемы эндокринологии.* 2005. Т. 51. № 3. С. 22–31.
 13. *Агаджанян Н.А.* Физиология человека / Н.А. Агаджанян. М.: РУДН, 2002. 346 с.
 14. *Бойко Е.Р.* Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере / Е.Р. Бойко. Екатеринбург: УрО РАН, 2005. 188 с.
 15. *Canton S.P.* Acute aquatic life criteria for selenium / S.P. Canton // *Environ. Toxicol. Chem.* 1999. 00Vol. 18. P. 1425–1432.