

Алчинова И.Б., Архипова Е.Н., Медведева Ю.С., Ежова О.А., Черепов А.Б., Карганов М.Ю.

Сдвиги в субклеточном составе сыворотки при астме: моделирование на животных, клиника и мониторинговые исследования

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Российской академии медицинских наук, Москва, 125315, Балтийская ул., 8

В работе была воспроизведена модель бронхиальной астмы мышей, развитие и течение которой оценивали по метаболическим сдвигам в сыворотке крови мышей. Эти результаты сравнивали с данными метаболических сдвигов у пациентов с бронхиальной астмой. У подопытных мышей наблюдались патологические изменения в легких, были обнаружены значительный лимфоцитоз и уменьшение количества нейтрофилов. Метаболические сдвиги в сыворотке крови и моче изучали с помощью метода лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС). Метод ЛКС позволяет определить процентный вклад в светорассеяние частиц разного размера. Подобные модели распределения частиц в биологических жидкостях экспериментальных животных и пациентов показывают, что метод ЛКС может быть использован в качестве дополнительного метода для оценки тяжести заболевания и эффективности терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, лазерная корреляционная спектроскопия, моделирование астмы, мониторинговые исследования

Alchinova I.B., Arkhipova E.N., Medvedeva Yu.S., Ezhova O.A., Cherepov A.B., Karganov M.Yu.

Shifts in subcellular content of blood serum and urine at asthma: animal model, clinic and monitoring data

Institute of General Pathology and Pathophysiology RAMS, Russia, 125315, Moscow, Baltiyskaya str., 8

We reproduced mouse model of bronchial asthma, evaluated metabolic shifts of serum homeostasis during disease development, and compared these results with the data on metabolic shifts in bronchial asthma patients. In experimental mice pronounced pathological changes in the lungs, considerable lymphocytosis and decrease in neutrophil count were detected. Metabolic shifts were studied using method of laser correlation spectroscopy (LCS) of blood serum and urine. Method of LCS allows determining the dispersion composition of the studied fluid by the relative contribution of particle components into light scattering. The relative content of particles of different size characterizes the direction of metabolic shifts in the organism. Similar patterns of particle distribution in biological fluids of experimental animals and patients suggest that LCS can be used as an additional method for evaluation of the severity of the disease and efficiency of therapy.

Key words: bronchial asthma, laser correlation spectroscopy, simulation of asthma, monitoring researches

В настоящее время аллергическая бронхиальная астма (БА) успешно моделируется у мышей, крыс, морских свинок, овец, кроликов, собак, кошек и приматов. У каждого из перечисленных млекопитающих удается воспроизводить специфический спектр признаков астмы. По причине высокой стоимости, продолжительности и сложности экспериментальных работ использование крупных млекопитающих является затруднительным. Поэтому в настоящее время наиболее сбалансированным и применяемым является моделирование БА на лабораторных мышах [1], имеющее ряд значительных

преимуществ. Уникальность «мышинной астмы» заключается в сочетании следующих факторов. Прежде всего, удается обеспечить высокую степень соответствия ключевых гистологических, иммунных и функциональных признаков экспериментальной патологии и астмы человека. В настоящее время хорошо отработана технология получения чистых линий трансгенных и нокаутных мышей. Мыши являются удобным экспериментальным объектом по причине невысоких материальных и трудовых затрат на их содержание, питание, а также короткого репродуктивного цикла.

Известно, что выяснение влияния наследственности человека на патологические проявления, ассоциированные с БА, представляет значительные трудности, поскольку невозможно включить в исследование

Для корреспонденции: Алчинова Ирина Борисовна, к.б.н., ведущий науч. сотр. лаборатории полисистемных исследований ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН

генетически однородные группы испытуемых. По сути, чистые линии животных позволяют проводить эксперименты, оценивающие влияние только внешних факторов на едином «генетическом» фоне.

Недостаточность современных знаний о причинах развития астмы вынуждает воспроизводить отдельные признаки морфологических и функциональных изменений, характерных для данной патологии, а не для заболевания в целом.

Цель работы — оценка метаболических сдвигов сывороточного гомеостаза у мышей при моделировании у них бронхиальной астмы и сопоставление данных с метаболическими изменениями у пациентов с БА.

Методика

Моделирование бронхиальной астмы на мышах

Экспериментальная работа проводилась на мышах линии C57 BL (30 самцов, 21 самка), массой 18—20 г. В течение эксперимента животные содержались в стандартных условиях вивария.

Использовали краткосрочную безадьювантную модель IgE-зависимой бронхиальной астмы у лабораторных мышей с использованием аллергена пыльцы тимофеевки [2]. Животных опытной группы (самцы $n = 10$; самки $n = 9$) иммунизировали внутривентрально (20 мкг/мышь) экстрактом пыльцы тимофеевки полевой («Микроген», Ставрополь) по схеме 7 раз через день. Через 3 недели после окончания интраперитонеальных инъекций проводили 8-кратное ежедневное интраназальное введение аллергена по 500 мкг/мышь. Контрольная группа была разделена на две подгруппы. Они получали ложную иммунизацию и провокацию: внутривентральное и интраназальное введение физиологического раствора по схеме — в первой подгруппе (самцы $n = 10$; самки $n = 7$), и жидкости для разведения экстракта пыльцы тимофеевки — во второй (самцы $n = 10$; самки $n = 7$). В конце эксперимента (через 5 недель) все животные были подвергнуты эвтаназии путем декапитации.

Производили подсчет лейкоцитарной формулы. Сыворотку крови использовали для дальнейших исследований на лазерном корреляционном спектрофотометре [3]. Для патогистологического исследования у каждого животного брали легкие и фиксировали их в 10%-ном нейтральном формалине. Кусочки органов заливали в парафин и готовили гистосрезы толщиной 5—7 мкм на микротоме МНС-2 по общепринятым методикам с последующим их окрашиванием гематоксилином Майера и эозином. Дополнительно проводили окраску альциановым синим на выявление слизи, тучные клетки выявляли окраской толуидиновым синим, соединения железа (III) выявляли по Перлсу.

Лазерная корреляционная спектроскопия (ЛКС)

Метод ЛКС позволяет определять дисперсионный состав исследуемой жидкости по относительному вкладу частиц в светорассеяние. Представление распределения частиц после математической обработки в форме гистограмм дает возможность характеризовать их состав и классифицировать в соответствии с выделенными информативными зонами спектра. Относительное содержание частиц различного размера характеризует направление метаболических сдвигов в организме [3—6].

Анализ полученных показателей проводили с помощью пакета статистических программ «Statistica 6.0», используя стандартные методы вариационной статистики.

Все процедуры и эксперименты на животных проводили в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Министерства здравоохранения РФ №267 от 19.06.2003 г.

Результаты и обсуждение

Морфологический анализ ткани легких у животных контрольной группы, получавших физиологический раствор, показал отсутствие патологических изменений. Альвеолярная стенка была хорошо развита, представлена среднего размера альвеолоцитами, полость альвеол равномерно округлая, не увеличена. Эпителий бронхов призматической формы с хорошо выраженной ворсинчатой каёмкой на апикальной части клеток. При окраске альциановым синим слизь обнаруживалась на поверхности слизистой оболочки бронхов лишь в виде тонкого слоя. Тучные клетки в единичном экземпляре встречались крайне редко.

У контрольной группы, получавшей жидкость для разведения аллергена, паренхима органа отличалась разнообразной картиной на разных участках среза. Форма и размер альвеол варьировал, большая часть из них сохраняла обычный план строения: альвеолярная стенка хорошо развита, представлена среднего размера альвеолоцитами, полость альвеол равномерно округлая, не увеличена. Отдельные группы альвеол, располагающиеся ближе к бронхам, отличались несколько утолщённой стенкой за счёт слабого отёка межальвеолярных перегородок. На периферийных участках гистологического среза лёгких отмечались небольшого размера маргинальные ателектазы, участки расширенных альвеол с истончением стенок и разрушением межальвеолярных перегородок. В срезах были представлены крупного, среднего и мелкого размера бронхи без признаков склероза стенок. Эпителий крупных бронхов относительно невысокой призматической формы с хорошо выраженной ворсинчатой каёмкой на апикальной части клеток. В отдельных мелкого и среднего размера бронхах наблюдается умеренно выраженная десквамация эпителия. При окраске срезов альциановым синим, на поверхности слизистой оболочки та-

ких бронхов можно обнаружить небольшое количество слизи. При окраске срезов толуидиновым синим в строме выявляются единичные тучные клетки, располагающиеся преимущественно в перибронхиальной соединительной ткани среднего и мелкого размера бронхов. Слизистые пробки не встречались.

В тканях легких мышей опытной группы были обнаружены выраженные патологические изменения. Слизистая оболочка крупных бронхов была утолщенной, имела складки. Наблюдали высокий, вытянутой пальцевидной формы эпителий бронхов. Апикальная часть реснитчатых эпителиоцитов была в состоянии деструкции, часто отпадала в просвет бронха, ворсинчатая каёмка на апикальной части клеток была выражена плохо. Поверхность слизистой оболочки бронха обнаружили покрытой обильным количеством зернистой белковой массы, которая давала положительную реакцию при окраске на слизь альциановым синим (рис. 1). В эпителиальном слое слизистой оболочки встречались многочисленные бокаловидные клетки. Базальная мембрана эпителия бронхов была утолщена. Вокруг бронхов встречалась умеренно выраженная лейкоцитарная инфильтрация. При окраске гистологических срезов толуидиновым синим в очагах перибронхиальной лейкоцитарной инфильтрации выявлялись многочисленные лаброциты (тучные клетки).

В мелких бронхах был менее выражен спазм и деструкция эпителия слизистой оболочки, однако из-за небольшого диаметра бронхов обильное слизееобразование и десквамация эпителия привела к закупорке их просвета (слизистая пробка) (рис. 2). Однако такая картина наблюдается нечасто.

Мыши относятся к организмам с лимфоцитарным профилем крови (так же как крысы, кролики, человек). Проведенный нами анализ относительного лейкоцитарного состава крови показал значимый лимфоцитоз в опытной группе и снижение числа нейтрофилов до нижней границы нормы (рис. 3).

Значимого изменения процента эозинофилов в мазках крови нами отмечено не было. Авторы этой модели также не наблюдали увеличения процента эозинофилов в крови [2]. Известно, что одни линии предрасположены к гиперпродукции IgE, другие — к развитию воспалительных изменений, а у третьих более выражены фиброзные процессы в легких. Кроме определения маркеров патологии, необходимо учитывать комплексные функциональные изменения организма животных.

Изменения в клеточном составе крови и тканях приводят к изменениям в составе сыворотки крови. Метод ЛКС позволяет оценить вклад в светорассеяние частиц различного гидродинамического радиуса для биологических жидкостей, в том числе для сыворотки крови и мочи. При сравнении ЛК-гистограмм сыворотки крови мышей в опыте наблюдается значимое снижение вклада

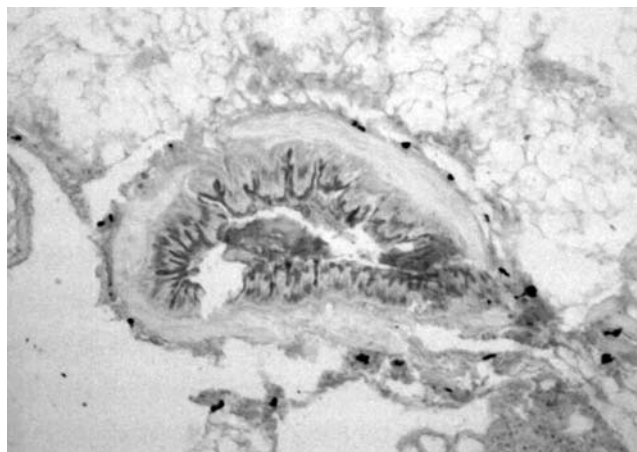


Рис. 1. Окраска слизи в бронхе мыши альциановым синим (опытная группа — иммунизированная пылью тимофеевки). Интенсивно синим цветом окрашена слизь, в центре бронха видна слизистая пробка. Увеличение 10 x 10.

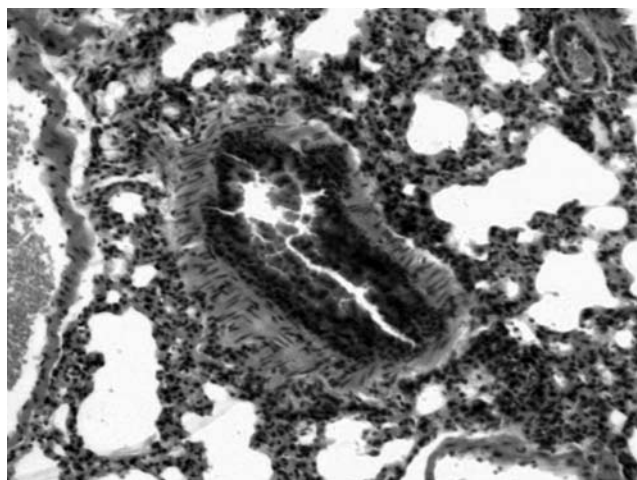


Рис. 2. Структура бронха мыши (опытная группа — иммунизированная пылью тимофеевки). В центре бронха скопление зернистой массы (тёмно-красный цвет) — слизистая пробка. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 10 x 10.

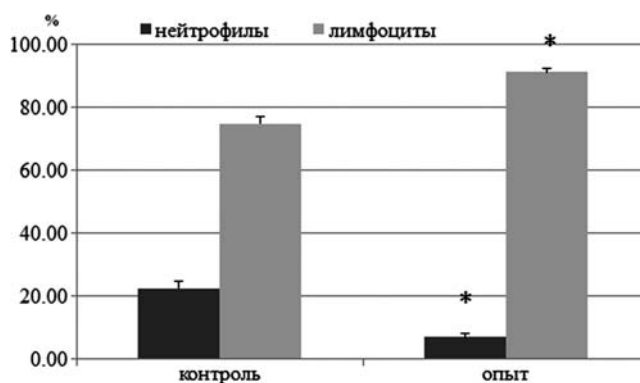


Рис. 3. Процент нейтрофилов и лимфоцитов у контрольных и опытных мышей с моделью БА. * — $p < 0,05$, критерий Манна–Уитни

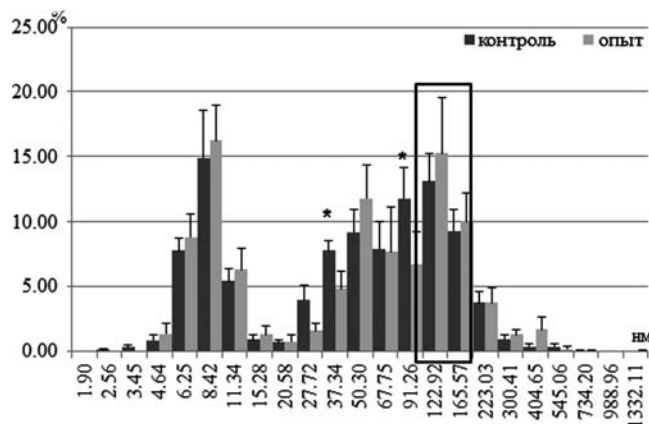


Рис. 4. ЛКС-гистограмма сыворотки крови мышей при моделировании БА. По оси абсцисс — размер частиц (нм); по оси ординат — процентный вклад в светорассеяние.



Рис. 5. Частота встречаемости различных метаболических сдвигов у мышей при моделировании БА, %.

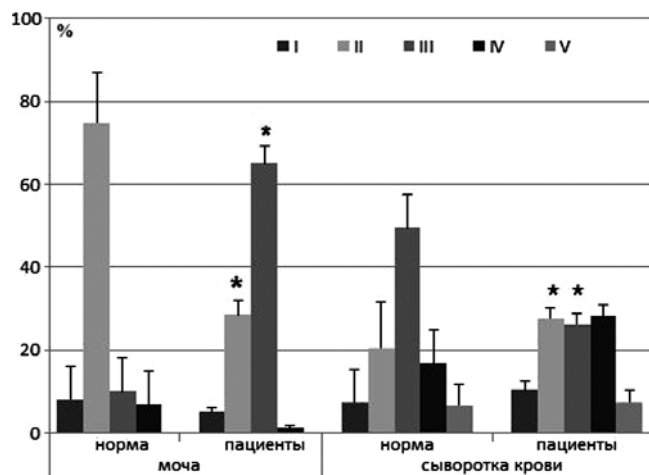


Рис. 6. Усредненные гистограммы ЛК-спектров мочи и сыворотки крови здоровых людей и пациентов с аллергическими заболеваниями бронхолегочной системы. По оси абсцисс — гидродинамические радиусы частиц в информативных зонах (нм); по оси ординат — вклад частиц в светорассеяние (%). * — $p < 0,05$, критерий Манна–Уитни.

в светорассеяние частиц в точках 37 и 91 нм и тенденция к увеличению вклада частиц размером 122—165 нм по сравнению с контрольной группой (рис. 4).

У мышей опытной группы при моделировании БА отмечается большое количество смешанных сдвигов, которые характеризуются значительным вкладом в светорассеяние частиц малого размера (менее 10 нм) и крупных частиц (71—150 нм) (рис. 5).

Увеличение вклада частиц зоны 71—150 нм характерно для аллергических процессов, в то время как увеличение зоны <10 нм является следствием возрастания в сыворотке белков (альфа-1, альфа-2, бета-глобулинов), является показателем острых воспалений.

Так как исследованиям биологических жидкостей людей было отведено достаточно много экспериментов с использованием метода ЛКС, то шкалу абсцисс со временем и с накоплением данных стали делить на более крупные интервалы, так называемые информативные зоны частиц. По оси абсцисс стали откладывать гидродинамические радиусы частиц в информативных зонах (нм): для сыворотки крови — I — 0—10 нм; II — 11—30 нм; III — 31—70 нм; IV — 71—150 нм; V — 150 и выше соответственно, для мочи — I — менее 75 нм; II — 76—220 нм; III — 221—1500 нм; IV — более 1500 нм. По оси ординат — также вклад частиц в светорассеяние в процентах.

На основании данных, полученных при исследовании здоровых людей (без верифицированного диагноза), были построены усредненные гистограммы распределения светорассеивающих частиц по размерам для крови и мочи — так называемые нормальные спектры (рис. 6). Анализ аналогичных гистограмм пациентов с аллергической бронхиальной астмой показал, что в образцах мочи больных преобладают, по сравнению с «нормальными» спектрами, крупные частицы размером 221—1500 (III зона). Такое изменение спектральных показателей, согласно семиотическому классификатору, определяется как «аллергоподобные сдвиги» [5]. Основная идея семиотического классификатора заключается в том, что формирование патологического следа в организме человека зависит не только от природы заболевания, но и от взаимодействия между саэнгенетическими системами организма. В ЛК-спектрах сыворотки крови увеличивается вклад в светорассеяние частиц малого размера, что свидетельствует об усилении процессов деградациии молекул, характерных для состояний, сопровождающихся интоксикацией организма («интоксикационноподобные сдвиги»).

Чтобы выяснить, какой вклад в метаболический гомеостаз вносят сопутствующие бронхиальной астме заболевания, провели ЛК-исследование образцов мочи и сыворотки крови пациентов, у которых была выявлена только БА, и пациентов с сопутствующим круглогодичным аллергическим ринитом (КАР). Не выявив достоверно значимых различий в распределении светорассеивающих час-

тиц (рис. 7), объединили эти две группы в одну и работали далее с одной большой когортой пациентов с БА.

Всех пациентов разделили на три подгруппы.

Первую подгруппу составили пациенты, которые вне зависимости от степени тяжести проявлений аллергосиндрома быстро отвечали на базовую терапию и при минимальном объеме детоксикационных и иммунологических мероприятий достигали медикаментозной ремиссии. Пациенты этой группы достигали самых лучших результатов в снижении дозировок базовых препаратов.

Во второй подгруппе при наличии яркой клинической картины лабораторные показатели отмечали кажущееся благополучие. Дальнейшее клиническое наблюдение за этой подгруппой пациентов позволило сделать вывод о том, что, по-видимому, имел место компенса-

торный срыв детоксикационной функции мочевыделительной системы (при нормальном клиническом анализе мочи). Эта подгруппа является переходной. Вероятно, при дальнейшем нарастании эндотоксикоза, пациенты переходят в 3-ю подгруппу. Требовался несколько больший объем детоксикационных мероприятий и иммунологического сопровождения для достижения ремиссии. Пациенты чаще при снижении дозировок базовых препаратов дестабилизировались и возвращались к более высоким дозам.

Третья подгруппа — на этой стадии эндотоксикоза происходит снижение общей активности комплемента, как проявление компенсаторного срыва уже в системе иммунитета. Пациенты при максимальном иммунологическом сопровождении базовой противовоспалительной

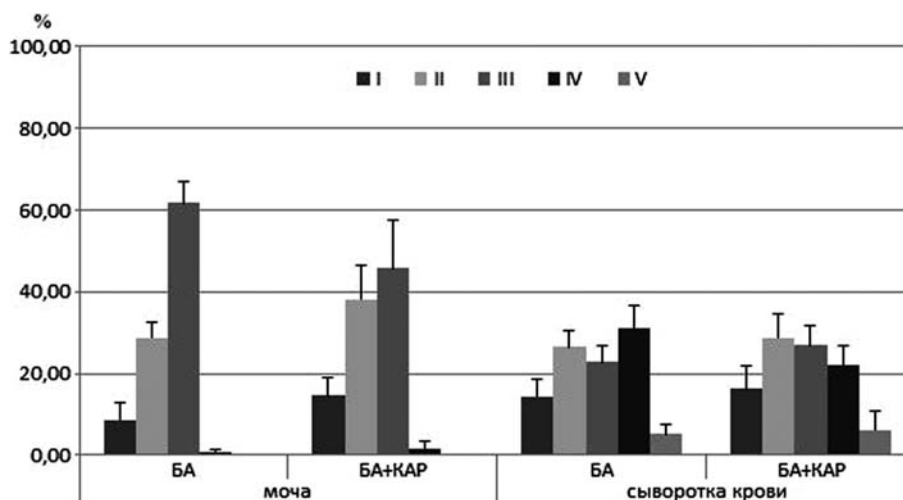


Рис. 7. Усредненные гистограммы ЛК-спектров мочи и сыворотки крови пациентов с БА и с БА с сопутствующим круглогодичным аллергическим ринитом (КАР). Обозначения осей как на рис. 6.

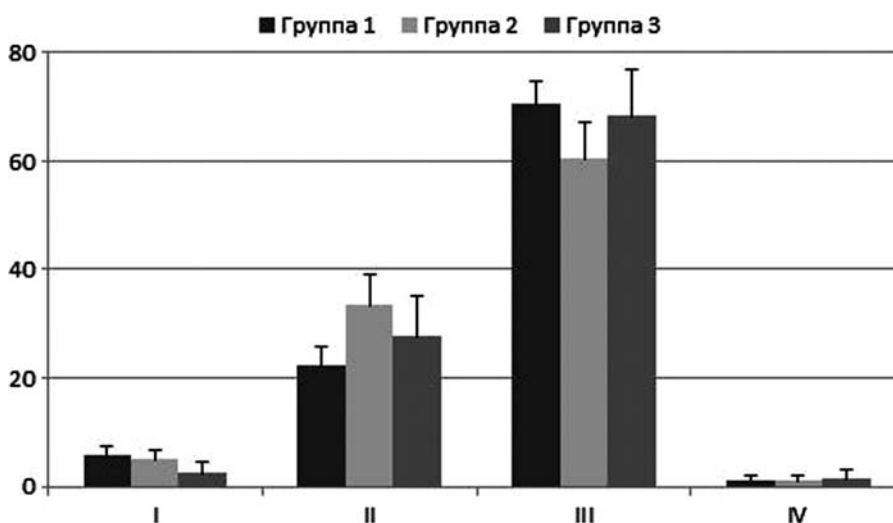


Рис. 8. Распределение светорассеивающих частиц в образцах мочи пациентов с различной степенью нарушений в состоянии защитных систем организма. По оси абсцисс — гидродинамические радиусы частиц в информативных зонах (нм): I — менее 75 нм; II — 76–220 нм; III — 221–1500 нм; IV — более 1500 нм. По оси ординат — вклад частиц в светорассеяние (%).

терапии дольше всего стабилизировались. Снижение доз базовых препаратов в этой группе шло медленнее всего.

Для ЛК-спектров мочи характерно сходное распределение частиц по размерам во всех обследованных подгруппах: максимальный вклад в светорассеяние вносят частицы размером 220—1500 нм (рис. 8). Появление в спектрах крупных частиц может указывать на развитие процессов алергизации в организме.

Анализ ЛК-спектров сыворотки крови выявил значимые отличия в распределении светорассеивающих частиц в трех обследованных подгруппах (рис. 9). В Гр.1 максимальный вклад в светорассеяние вносят частицы IV зоны (71—100 нм). В Гр.2 и Гр.3 доля частиц IV зоны снижена, а II зоны (11—30 нм) увеличена по сравнению с Гр.1 ($p < 0,05$; критерий Манна—Уитни). По характеру распределения светорассеивающих частиц можно предположить, что в Гр.1 преобладают «анаболические сдвиги» сывороточного гомеостаза. Как известно, при аллергических нарушениях происходит активация Th2-клеток и повышена продукция цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 [8, 9]. ИЛ-5 способствует созреванию эозинофилов и их активации. ИЛ-4/ИЛ-13 индуцируют В-клетки к синтезу IgE [10]. Следовательно, с иммунологических позиций аллергический процесс на начальных этапах заболевания сопровождается появлением в крови крупных молекулярных комплексов.

Пациенты с «катаболическим» типом сдвигов составляют в Гр.1 20%, в Гр.2 — 50%, в Гр.3 — 62% (рис. 10). Таким образом, доля больных с эндогенной интоксикацией значимо выше в Гр.2 и Гр.3 по сравнению с Гр.1 ($p < 0,05$; двусторонний критерий Фишера).

Эмпирические выводы, сделанные на основе клинических наблюдений, объясняющие распределение пациентов по трем группам нашли подтверждение при ЛКС тех же сред. Преобладание интоксикационноподобных сдвигов в ЛК-спектрах сыворотки пациентов 2-й и 3-й подгруппы позволило сделать вывод о наличии смешанного характера воспалительного процесса у этих пациентов. Таким образом, в этих группах речь идет уже не только об аллергическом воспалении: при компенсаторном срыве мочевыделительной, а затем и иммунной систем присоединяется инфекционное воспаление.

Моделирование БА на мышцах с гистологическим подтверждением развившейся патологии позволило определить тип основных метаболических процессов происходящих в сыворотке крови и показало сходство ЛК-гистограмм у иммунизированных мышей и людей с БА. При моделировании БА на мышцах наблюдали отчетливую тенденцию к увеличению вклада в светорассеяние частиц сыворотки крови в диапазоне 122—165 нм. При обследовании пациентов с разными уровнями тяжести этого заболевания нарастал сходный диапазон частиц 71—150 нм (рис. 6) за счет сильного уменьшения вклада в светорассеяние частиц 30—70 нм. При этом максимально этот диапазон был увеличен в первой подгруппе пациентов (рис. 9, зона IV), которые находились на ранней стадии развития заболевания (вне зависимости от тяжести проявлений).

При моделировании того или иного заболевания следует учитывать стадию развития болезни. В данном случае удалось воспроизвести 1-ю стадию заболевания. Сходство между паттернами распределения частиц биологических жидкостей у модельных животных и пациентов позволяет использовать ЛКС как дополнительный метод для оценки тяжести заболевания и эффективности терапии.

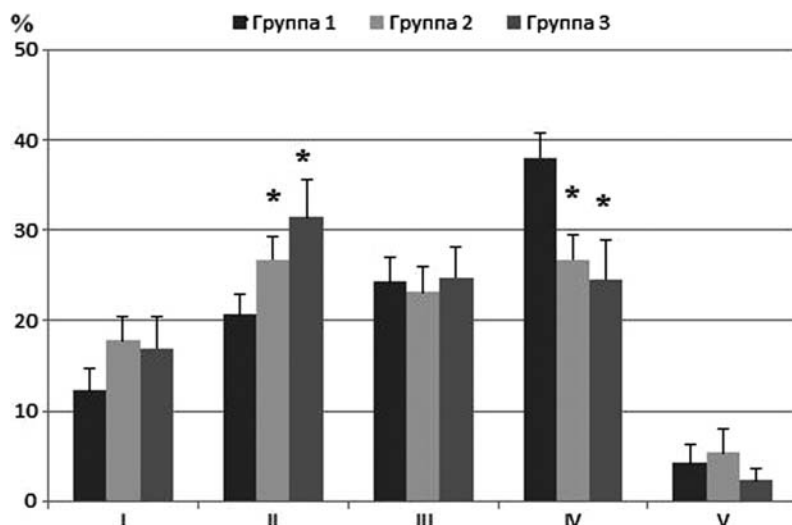


Рис. 9. Распределение светорассеивающих частиц в образцах сыворотки крови пациентов с различной степенью нарушений в состоянии защитных систем организма (пояснения в тексте). По оси абсцисс — гидродинамические радиусы частиц в информативных зонах (нм): I — 0—10 нм; II — 11—30 нм; III — 31—70 нм; IV — 71—150 нм; V — 150 и выше соответственно. По оси ординат — вклад частиц в светорассеяние (%). * — $p < 0,05$ (критерий Манна—Уитни) — отличия от Гр. 1.

Для создания адекватных подходов к массовым скрининговым исследованиям требуется некоторая модификация использованных методов. Знания, накопленные в многолетних токсико-эпидемиологических исследованиях, позволяют лишь определить достаточно обширный круг тех факторов внешней среды, которые потенциально опасны для жизнедеятельности.

В наших исследованиях по прямому тестированию метаболических сдвигов с помощью ЛКС биологических жидкостей 130 работников судоремонтного предприятия на Крайнем Севере мы получили возможность более аргументированно обсудить данную проблему.

По степени контакта с источниками потенциальной опасности (физическими, химическими) обследуемая популяция была разбита на 3 группы:

1) (минимальный контакт) — кладовщики, гардеробщики, уборщики и ИТР (24 чел.);

2) (обеспечение работ в цехе) — крановщики, маляры, электрики, стропальщики, слесари-ремонтники и слесари судопоезда (53 чел.);

3) (непосредственный контакт) — сварщики, газорезчики, судокорпусники, судовые слесари-монтажники и гуммировщики (53 чел.).

Из рис. 11 видно, что у большинства обследованных были выявлены аллергоподобные изменения метаболизма при исследовании мочи. Возможно, химические вещества, выделяющиеся в воздух в ходе ремонта и утилизации, в равной степени воздействуют на представителей всех трех групп, и этим обусловлено одинаковое представительство у них аллергоподобных сдвигов. Работники третьей группы находятся в непосредственном контакте с веществами, которые могут вызывать подобные эффекты (резиновая обшивка, провода, пластик и пр.). Невыполнение требований по применению средств индивидуальной защиты может приводить к попаданию воздушных взвесей внутрь организма, накоплению их и, соответственно, к повышенной частоте встречаемости аллергоподобных сдвигов в экскреторной системе.

В ходе массового обследования работников потенциально опасного производства с помощью ЛКС-анализа сыворотки крови и мочи, а также стандартного для медицинских работников определения количества эозинофилов в крови, была выделена группа риска по развитию аллергических заболеваний (5 женщин и 8 мужчин). В неё вошли люди с умеренной и выраженной степенью аллергоподобных и смешанных с аллергоподобными сдвигов.

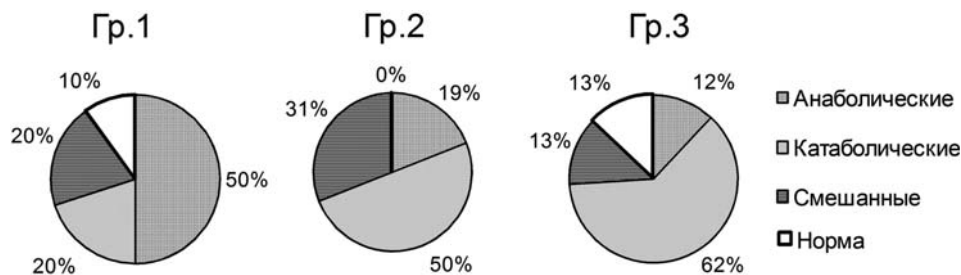


Рис. 10. Частота встречаемости различных типов ЛК-спектров в группах пациентов с различной степенью нарушений в состоянии защитных систем организма. Пояснения в тексте.

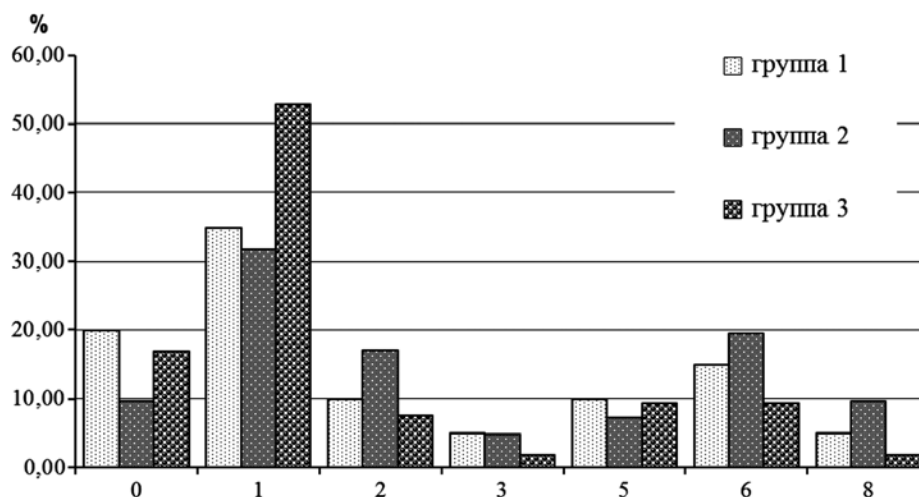


Рис. 11. Частота встречаемости преобладающих направлений метаболических сдвигов в экскреторной системе по результатам ЛКС мочи рабочих различных профессиональных групп. По оси абсцисс — направление сдвига (0 — нормологический; 1 — аллергоподобный; 2 — интоксикационноподобный; 3 — катаболический; 4 — аутоиммунноподобный; 5 — дистрофически-подобный; 6 — аллерго-интоксикационно-подобный; 8 — аллерго-дистрофически-подобный); по оси ординат — доля обследованных с данным направлением метаболического сдвига, %.

Результаты обследования лиц из группы риска по развитию аллергических заболеваний

№	Пол	Возраст	ЛКС сыв.	ЛКС моча	ЖЕЛ, л	Тиффно	Эозинофилы, %
1	М	50	1,3	1,3	3,6	0,47	5
2	Ж	56	6,2	1,3	1,2	0,56	0
3	М	26	6,2	3,3	3,8	0,56	7
4	М	41	8,2	2,3	5,6	0,69	0
5	М	21	1,3	6,3	5,9	0,71	0
6	М	41	6,2	1,3	4,7	0,8	3
7	Ж	45	8,2	6,3	2,6	0,82	2
8	М	34	6,2	3,3	4,3	0,83	3
9	М	23	1,3	1,3	5,3	0,88	0
10	М	35	1,3	1,3	4,2	0,9	4
11	Ж	60	6,2	6,3	2,5	0,9	6
12	Ж	35	6,2	2,3	2,6	0,94	2
13	Ж	40	1,3	6,3	2,3	0,98	2

При исследовании различных профессиональных групп с риском химических, радиационных и нерадиационных контактов было установлено, что формирование групп риска по чувствительности к изучаемым факторам осуществляется на основе того, в какой степени к первично регистрируемым сдвигам в плазменном гомеостазе подстраиваются основные физиологические регуляторные системы: сердечно-сосудистая, дыхательная, нервно-мышечная [11—13]. Поскольку в данном случае задачей является выделение группы риска по развитию заболевания бронхолегочной системы, последующее функциональное тестирование было проведено на программно-аппаратном комплексе «Спироартериокардиограф» [14, 15]. Оно показало снижение жизненной емкости легких у 5 чел. Также отмечено снижение индекса Тиффно у 4 чел. — этот показатель более важен при оценке развития аллергических бронхолегочных заболеваний (в таблице выделены рамкой). При этом у двух человек со сниженным индексом Тиффно наблюдали увеличение процента эозинофилов в крови.

Эозинофилия отмечается при аллергических заболеваниях, например, при бронхиальной астме (особенно в начале приступов и в промежутках между ними), сенной лихорадке, крапивнице, сывороточной болезни. Поэтому эозинофилия может быть использована для дифференцирования бронхиальной астмы от сердечной астмы, а также от бронхитов с приступами удушья, напоминающих бронхиальную астму.

Заключение

На основании изложенного, алгоритм определения тех или иных хронических радиационных, химических и комбинированных рисков должен содержать следующие этапы:

1. На основе устанавливаемых сдвигов в системе регуляции обмена веществ и гуморального иммунитета (ЛКС

биологических жидкостей) формируются референтные группы по дифференциально значимым сдвигам.

2. В соответствующих референтных группах выявляются варианты, которые связаны с функциональным перенапряжением в основных физиологических системах.

3. На основе системного анализа наиболее напряженных состояний основных физиологических систем в каждой из выделенных референтных групп формируются группы риска по соответствующим патологиям.

Список литературы

1. Крючков Н.А., Башкатова Ю.Н., Хаитов М.Р. Биологические модели Ig-E-зависимой бронхиальной астмы: методологические особенности и перспективы применения. *Вестник РАМН*. 2010; 7: 22—8.
2. Крючков Н.А., Бабахин А.А., Башкатова Ю.Н., Козмин Л.Д., Барсигян Г.Г., Хаитов М.Р., Мартынов А.И. Краткосрочная безадывантная модель IgE-зависимой бронхиальной астмы у лабораторных мышей с использованием аллергена пыльца тимофеевки. *Российский аллергологический журнал*. 2008; 4: 37—45.
3. Karganov M.Yu., Alchinova I.B., Arkhipova E.N., Skalny A.V. Laser Correlation Spectroscopy: Nutritional, Ecological and Toxic Aspects. In: «*Biophysics*». A.N. Misra ed. — In-Tech, 2012. — ISBN 978-953-51-0376-9. P.1—16.
4. Karganov M.Yu., Skalny A.V., Alchinova I.B., Khlebnikova N.N., Grabeklis A.R. et al. Combined use of laser correlation spectroscopy and ICP-AES, ICP-MS determination of macro and trace elements in human biosubstrates for intoxication risk assessment. *Trace elements and electrolytes*. 2011; 28 (2): 124—7
5. Бажора Ю.И., Носкин Л.А. *Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине*. Одесса: Друк; 2002.
6. Титов В.Н., Карганов М.Ю., Ротенко А.А., Дмитриев В.А., Алчинова И.Б., Архипова Е.Н. Биологические функции и биологические реакции. Лазерная корреляционная спектроскопия в оценке чистоты межклеточной среды — функции эндоэкологии (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009; 6: 21—36.
7. Карганов М.Ю., Киселев М.Ф., Комаров Г.Д., Куинжи Н.Н., Курнешова Л.Е., Кучма В.Р. и др. *Полисистемный саногенетический мониторинг*. М.: МИПКРО; 2001.

8. Ngoc P.L., Gold D.R., Tzianabos A.O., Weiss S.T., Celedyn J.C. Cytokines, allergy, and asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2005; Apr;5 (2): 161–6.

9. Schmidt-Weber C.B. Anti-IL-4 as a New Strategy in Allergy. *Chem. Immunol. Allergy.* 2012; 96: 120–5.

10. Ozdemir C., Akdis M., Akdis C.A. T-cell response to allergens. *Chem. Immunol. Allergy.* 2010; 95: 22–44.

11. Носкин Л.А., Пивоваров В.В., Хомич М.М., Довгуша В.В., Карганов М.Ю. Полисистемная оценка состояния саногенеза работников предприятия ядерно-топливного цикла. Анализ функционального состояния сердечно-сосудистой, дыхательной и психомоторной систем. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2004; 44 (3): 269–77.

12. Карганов М.Ю., Ковалева О.И., Хлебникова Н.Н., Дмитриева О.С., Саенко С.А., Довгуша Л.В., Ланда С.Б. Полисистемная оценка состояния саногенеза работников предприятия ядерно-топливного цикла. Анализ регуляции обменных процессов. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2004; 44(3): 251–61.

13. Алчинова И.Б., Вейко Н.Н., Дмитриева О.С., Ланда С.Б., Хлебникова Н.Н., Карганов М.Ю. Применение метода лазерной корреляционной спектроскопии для оценки метаболических сдвигов у работников радиационно-опасного производства. *Гигиена и санитария.* 2006; 5: 77–9.

14. Панкова Н.Б., Лебедева М.А., Курнешова Л.Е., Пивоваров В.В., Карганов М.Ю. Спираартериокардиоритмография — новый метод изучения состояния сердечно-сосудистой системы. *Патогенез.* 2003; 1(2): 84–8.

15. Панкова Н.Б., Надоров С.А., Ежова О.А., Агаджанян Н.А., Карганов М.Ю. Информативность различных функциональных проб состояния кардиореспираторной системы человека в норме и при патологии. *Вестник восстановительной медицины.* 2008; 1: 67–71.

References

1. Krjuchkov N.A., Bashkatova Ju.N., Haitov M.R. Biological models of Ig-E-dependent asthma: methodological features and application prospects. *Vestnik Rossijskoj AMN.* 2010; 7: 22–8. (in Russian)

2. Krjuchkov N.A., Babahin A.A., Bashkatova Ju.N., Kozmin L.D., Barsigian G.G., Haitov M.R., Martynov A.I. Short-term non-adjuvant model IgE-dependent asthma in laboratory mice using timothy pollen allergen. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal.* 2008; 4: 37–45. (in Russian)

3. Karganov M.Yu., Alchinova I.B., Arkhipova E.N., Skalny A.V. Laser Correlation Spectroscopy: Nutritional, Ecological and Toxic Aspects. In: «*Biophysics*». A.N. Misra ed. — InTech, 2012. — ISBN 978-953-51-0376-9. P.1–16.

4. Karganov M.Yu., Skalny A.V., Alchinova I.B., Khlebnikova N.N., Grabeklis A.R. et al. Combined use of laser correlation

spectroscopy and ICP-AES, ICP-MS determination of macro- and trace elements in human biosubstrates for intoxication risk assessment. *Trace elements and electrolytes.* 2011; 28 (2): 124–7

5. Bazhora Ju.I., Noskin L.A. *Laser correlation spectroscopy in medicine.* Odessa: Druk; 2002. (in Russian)

6. Titov V.N., Karganov M.Ju., Rotenko A.A., Dmitriev V.A., Alchinova I.B., Arhipova E.N. Biological functions and biological reactions. Laser correlation spectroscopy in the evaluation of the purity of the intercellular medium — Endoecology functions (lecture). *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika.* 2009; 6: 21–36. (in Russian)

7. Karganov M.Ju., Kiselev M.F., Komarov G.D., Kuinzi N.N., Kurmeshova L.E., Kuchma V.R. i dr. *Polysystemic sanogenetic monitoring.* M.: MIPKRO; 2001. (in Russian)

8. Ngoc P.L., Gold D.R., Tzianabos A.O., Weiss S.T., Celedyn J.C. Cytokines, allergy, and asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2005; Apr;5 (2): 161–6.

9. Schmidt-Weber C.B. Anti-IL-4 as a New Strategy in Allergy. *Chem. Immunol. Allergy.* 2012; 96: 120–5.

10. Ozdemir C., Akdis M., Akdis C.A. T-cell response to allergens. *Chem. Immunol. Allergy.* 2010; 95: 22–44.

11. Noskin L.A., Pivovarov V.V., Homich M.M., Dovgusha V.V., Karganov M.Ju. Polysystemic assessment of the sanogenesis employees of the nuclear fuel cycle. Analysis of the functional state of the cardiovascular, respiratory and psychomotor systems. *Radiacionnaja biologija. Radiojelogija.* 2004; 44 (3): 269–77. (in Russian)

12. Karganov M.Ju., Kovaleva O.I., Hlebnikova N.N., Dmitrieva O.S., Saenko S.A., Dovgusha L.V., Landa S.B. Polysystem assessment sanogenesis employees of the nuclear fuel cycle. Analysis of the regulation of metabolic processes. *Radiacionnaja biologija. Radiojelogija.* 2004; 44 (3): 251–61. (in Russian)

13. Alchinova I.B., Vejko N.N., Dmitrieva O.S., Landa S.B., Hlebnikova N.N., Karganov M.Ju. Application of laser correlation spectroscopy to assess metabolic changes in workers radiation-hazardous production. *Gigiena i sanitarija.* 2006; 5: 77–9. (in Russian)

14. Pankova N.B., Lebedeva M.A., Kurmeshova L.E., Pivovarov V.V., Karganov M.Ju. Spiro-arteriovenous cardiorythmography — a new method of studying the state of the cardiovascular system. *Patogenez.* 2003; 1(2): 84–8. (in Russian)

15. Pankova N.B., Nadorov S.A., Ezhova O.A., Agadzhanjan N.A., Karganov M.Ju. Evaluation of different functional tests of status human cardiorespiratory system in health and disease. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny.* 2008; 1: 67–71. (in Russian)

Поступила 27.06.14
Received 27.06.14

Сведения об авторах:

Алчинова Ирина Борисовна — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории полисистемных исследований ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАМН

Архипова Елена Николаевна — к.б.н., ст.н.с. лаборатории полисистемных исследований ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАМН

Медведева Юлия Сергеевна — аспирант, м.н.с. научный сотрудник лаборатории полисистемных исследований ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАМН

Ежова Ольга Александровна — к.м.н., зам. главного врача центра традиционной и восстановительной медицины «Саккура»

Черепов Антон Борисович — научный сотрудник лаборатории нейробиологии памяти ФАНО «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина»

Карганов Михаил Юрьевич — д.б.н., профессор, зав. лабораторией полисистемных исследований ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАМН