

Свободнорадикальное окисление сурфактантов легкого при длительном воздействии промышленных пылевых аэрозолей

И. И. Мащакевич

Во многих индустриально развитых странах число больных хроническими неспецифическими заболеваниями легкого, согласно статистическим данным, составляет от 5 до 20 % всего взрослого населения и в несколько раз превышает число больных туберкулезом и раком легких вместе взятых [7]. Возрастание числа больных респираторными заболеваниями во второй половине XX века объясняется прогрессирующей запыленностью и загазованностью воздушного бассейна промышленных районов и воздуха рабочей зоны предприятий [6]. Попадая в организм, промышленные пылевые аэрозоли, обладающие специфическими и неспецифическими патогенными свойствами, в первую очередь контактируют с надмембранными структурами сурфактантной системы легкого, выстилающими внутреннюю поверхность альвеол, вызывая значительные изменения поверхностной активности сурфактантов. Выраженность повреждения зависит от меры токсичности аэрозоля, количества попавшей в легкие пыли, особенностей вторичных нарушений липидного метаболизма легочной ткани и типа дистрофического процесса [2]. Установлено, что стабильность плазматических мембран определяется мерой торможения свободнорадикального окисления, а синдром антиоксидантной недостаточности играет большую роль в развитии бронхолегочной патологии [7].

Однако роль перекисного окисления липидов (ПОЛ) сурфактантов при воздействии на легкое промышленными аэрозолями почти не изучена. Неизвестны также особенности изменений антиоксидантной активности (АОА) субклеточных структур и сурфактантов легкого при развитии респираторных заболеваний, вызванных пылью.

Поэтому интересно исследовать направленность изменений ПОЛ, антиоксидантной и поверхностной активностей сурфактантов легкого при длительном ингаляционном воздействии пылью полиминеральной и калийной руды, а одновременно и реабилитирующее действие сеансов пониженного P_{O_2} на организм запыленных животных, так как известны эффекты стимулирующего действия пониженного парциального давления кислорода на многие физиологические и биохимические процессы [3].

Методика

Опыты проведены на 196 крысах-самцах массой 230—250 г. На животных в течение 4 ч ежедневно воздействовали пылью полиминеральной калийной руды в типовых круглых затравочных камерах¹ вместимостью 1,5 м³. Калийная руда представляет собой смесь минералов и имеет следующий состав (эмпирическую формулу): $0,33 \text{ KCl} \cdot 1,48 \text{ NaCl} \cdot 0,001 \text{ MgCl}_2 \cdot 0,12 \text{ K}_2\text{SO}_4 \cdot 0,48 \text{ MgSO}_4 \cdot 0,48 \text{ MgO} \cdot 0,05 \text{ CaSO}_4$. В состав руды входят такие примеси, как SiO_2 (9,3 %), Al_2O_3 (2,4 %), Fe_2O_3 (0,9 %). Снижение P_{O_2} в барокамере создавали условным подъемом животных на высоту 3 000 м н. у. м. под контролем авиационного альтиметра.

Смывы и экстракты сурфактантов легких выделяли по ранее описанной методике [2]. Сыворотку крови получали центрифугированием цельной крови (900 g, 10 мин). Поверхностное натяжение сурфактантов регистрировали методом Вильгельми — Ленгмюра, описанным в работе Горчакова [5]: ПОЛ исследуемых субстратов изучали хемилюминесцентными методами [4].

¹ Камеры изготовлены в мастерских НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР.

Результаты и их обсуждение

Повреждающее действие полиминеральной калийной руды на сурфактантную систему легкого оценивали по изменению поверхностного натяжения (ПН), максимального и минимального, и его индекса стабильности (ИС), характеризующих поверхностно-активные свойства сурфактантов [2, 5].

Таблица 1. Изменение показателей поверхностной активности сурфактантов легких белых крыс в зависимости от продолжительности воздействия пылью калийной руды и ее концентрации

Концентрация пыли, мг/м³	Поверхностное натяжение, Н/м		Индекс стабильности поверхностного натяжения
	минимальное	максимальное	
Воздействие в течение 0,5 мес			
Контроль	15,1±0,6	39,8±1,2	0,889±0,026
10	15,3±0,9	39,8±1,6	0,884±0,022
30	19,5±0,9*	48,1±1,6*	0,843±0,027
100	22,25±0,7*	51,5±1,4*	0,792±0,030*
Воздействие в течение 1 мес			
Контроль	15,6±0,6	40,8±0,8	0,891±0,036
10	17,8±0,6	42,2±0,9	0,843±0,030
30	20,8±0,9*	50,5±1,2*	0,823±0,026
100	22,3±1,0*	49,8±1,2*	0,763±0,046*
Воздействие в течение 2 мес			
Контроль	14,8±0,7	38,1±1,2	0,889±0,024
10	13,9±1,0	37,8±0,9	0,924±0,027
30	18,9±0,7*	45,8±1,3*	0,846±0,032
100	21,6±0,7*	51,7±0,9*	0,824±0,026*
Воздействие в течение 3 мес			
Контроль	14,6±0,6	38,7±1,0	0,882±0,032
10	14,9±0,7	39,1±0,8	0,912±0,034
30	19,6±0,9*	46,9±1,2*	0,813±0,019*
100	20,1±1,1*	48,3±0,9*	0,816±0,022*
Воздействие в течение 4 мес			
Контроль	14,7±0,8	39,2±0,9	0,893±0,027
10	14,2±0,7	40,1±1,1	0,885±0,033
30	18,4±0,8*	45,2±1,1*	0,848±0,030
100	19,8±0,7*	49,3±0,8*	0,831±0,023

* $P < 0,05$ — изменения достоверны по отношению к контролю.

Результаты исследований показали, что запыление животных приводит к выраженным сдвигам всех исследованных показателей. Установлено, что мера снижения поверхностной активности (ПА) смывов сурфактантов определяется интенсивностью и длительностью воздействия пылевого фактора (табл. 1). Низкие концентрации пыли в аэрозоле (10 мг/м³) не вызвали статистически значимых изменений во все сроки эксперимента. Дыхание животных более запыленным воздухом (30 и 100 мг/м³) сопровождалось значительным повышением как максимального, так и минимального ПН смывов, что свидетельствует о снижении активности сурфактантов. При воздействии пылью высокой концентрации зарегистрированы достоверные изменения ИС. Наиболее значительные нарушения ПА смывов сурфактантов легкого наблюдались у животных после двухнедельного и месячного отравляющего воздействия пылью. В последующие сроки эксперимента (2, 3 и 4 мес) отмечен медленный спад поверхностного натяжения, отражающий повышение активности сурфактантов. При этом ИС возрастал. Тенденцию к нормализации ПА сурфактантов можно рассматривать как адаптивную реакцию организма с недостаточно выраженным эффектом.

Изменение ПА сурфактантов легкого может возникать не только в результате неспецифического действия пыли, но и под действием имеющихся в руде ионов металлов и двуокиси кремния. Показано [1], что первичное действие этих веществ на клетку сопровождается изменениями, происходящими в ПОЛ. В связи с этим мы исследовали спонтанную и инициированную хемилюминесценцию (ХЛ) сыворотки крови запыленных животных. Спонтанную хемилюминесценцию (СХЛ) количественно оценивали светосуммой спонтанного свечения (S_0), значение которого отражает интенсивность радикалообразования. При изучении инициированной, в частности Fe^{++} , хемилюминесценции (ИХЛ)

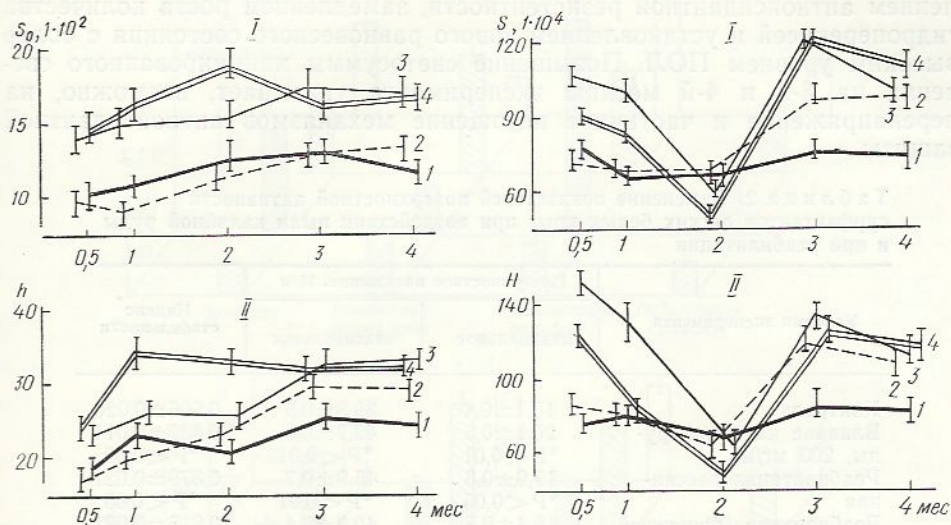


Рис. 1. Динамика параметров хемилюминесценции спонтанного и инициированного ионами железа перекисного окисления липидов (сыворотки крови):

1 — светосумма вспышки (1 — контроль; 2, 3, 4 — ингаляционное воздействие пылью калийной руды концентрацией 10, 30, 40 мг/м³ соответственно); II — амплитуда вспышки (1, 2, 3, 4 — то же, что и на позиции I).

регистрировали быструю и медленную вспышки хемилюминесцентной реакции. Амплитуда быстрой вспышки (h) пропорциональна количеству гидроперекисей в биосистеме, а амплитуда (H) и светосумма (S) медленной вспышки характеризуют антиоксидантные свойства биосубстрата [4]

Результаты этой серии исследований показали, что длительное вдыхание животными пыли калийной руды нарушает ПОЛ. Мера этих нарушений определяется прежде всего интенсивностью запыления воздуха. Так, низкие концентрации пылевого аэрозоля (10 мг/м³) в первые месяцы воздействия не вызывают существенных изменений параметров ХЛ и только в конце срока (3-й и 4-й месяцы) наблюдаются достоверные изменения показателей ИХЛ (рис. 1). Высокие концентрации калийной пыли уже на 2-й неделе эксперимента вызывают значительные изменения всех параметров свечения сыворотки крови. Однако изменения показателей ХЛ, отображающих интенсивность ПОЛ (S_0 , h) и параметров ИХЛ, характеризующих антиоксидантные свойства сыворотки, имеют различную динамику развития. После 2-й недели вдыхания пыли светосумма спонтанного свечения и амплитуда быстрой вспышки ХЛ возрастают, достигая максимума в пределах 2-го и 3-го месяцев. Амплитуда и светосумма медленной вспышки ИХЛ резко уменьшаются и на 2-й месяц запыления находятся на уровне контрольных значений и ниже. Последние месяцы воздействия характеризуются достоверным повышением этих параметров.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что попадание в легкое пыли калийной руды вызывает интенсификацию ПОЛ, увеличение количества гидроперекисей и приводит к нарушению анти-

окислительных свойств сыворотки крови. Незначительные, медленно развивающиеся изменения параметров ХЛ в условиях действия низких концентраций пылевого аэрозоля, вероятно, отражают изменения, вызванные приспособлением организма к воздействию, не превышающему компенсаторные возможности организма. При возрастании силы действия (концентрации) пылевого фактора ответная реакция носит иной характер. На ранних этапах запыления наблюдается резкое усиление ПОЛ и ослабление АОО организма, что, вероятно, связано с истощением тканей имеющихся в ее резерве возможностей. Дальнейший контакт с пылью полиминеральной калийной руды сопровождается усилением антиоксидантной резистентности, замедлением роста количества гидроперекисей и установлением нового равновесного состояния с более высоким уровнем ПОЛ. Повышение светосуммы иницированного свечения на 3-й и 4-й месяцы эксперимента указывает, возможно, на перенапряжение и частичное истощение механизмов антиоксидантной защиты.

Т а б л и ц а 2. Изменение показателей поверхностной активности сурфактантов легких белых крыс при воздействии пыли калийной руды и при реабилитации

Условия эксперимента	Поверхностное натяжение, Н/м		Индекс стабильности
	минимальное	максимальное	
Контроль	15,1±0,4	39,8±0,5	0,906±0,020
Влияние калийной руды, 200 мг/м ³	20,1±0,5 *P<0,01	49,7±0,8 *P<0,01	0,837±0,011 *P<0,05
Реабилитация пассивная	17,9±0,6 *P<0,05	45,9±0,7 *P<0,01	0,879±0,021 *P<0,05
Реабилитация гипоксией	15,4±0,5 *P>0,05 **P<0,05	40,8±0,4 *P>0,05 **P<0,01	0,916±0,021 *P>0,05 **P<0,05

* P — достоверность по отношению к контролю; ** P — достоверность по отношению к реабилитации пассивной.

Дефицит сурфактантов, высокий уровень свободнорадикального окисления и перенапряжение антиоксидантной системы организма являются, по-видимому, важными внутренними факторами развития пылевой пульмонологической патологии. Успешное лечение этих заболеваний должно сопровождаться, с одной стороны, коррекцией радикалообразования, а с другой — повышением общей резистентности организма. В связи с этим интересны данные о лечебном и реабилитирующем действии горного климата при легочных и сердечно-сосудистых заболеваниях [3]. Мы исследовали действие повторных сеансов гипоксической гипоксии на животных, подвергавшихся интенсивному воздействию пылью калийной руды. С этой целью мы изучали ПА, ХЛ сыворотки крови и экстрактов легких животных четырех экспериментальных групп. Первую группу составляли крысы, подвергшиеся действию пылевого аэрозоля (2 нед, 200 мг/м³). Вторую — животные, которые после пылевого отравления 2 нед находились в условиях вивария (пассивная реабилитация). Животных третьей группы в период реабилитации ежедневно на 2 ч помещали в барокамеру на условную высоту 3 тыс. м н.у.м. (гипоксическая реабилитация). В четвертую группу входили интактные животные.

Результаты исследований ПА сурфактантов легких, представленные в табл. 2, указывают на то, что высокие значения поверхностного натяжения смывов, вызванные запылением животных (первая группа), после периода пассивной реабилитации понижаются, но не достигают нормы. Сеансы гипоксической гипоксии приводят к нормализации всех параметров ПА. Полученный эффект согласуется с данными литера-

туры, где указывается на то, что барокамерные тренировки в условиях, эквивалентных высоте 3—4 тыс м н. у. м., сопровождаются активацией защитных сил организма, стимуляцией внешнего дыхания, улучшением параметров гемодинамики малого круга кровообращения и метаболизма легкого.

При изучении ХЛ сыворотки крови и экстрактов сурфактантов в этих же условиях показано (рис. 2), что действие калийной пыли

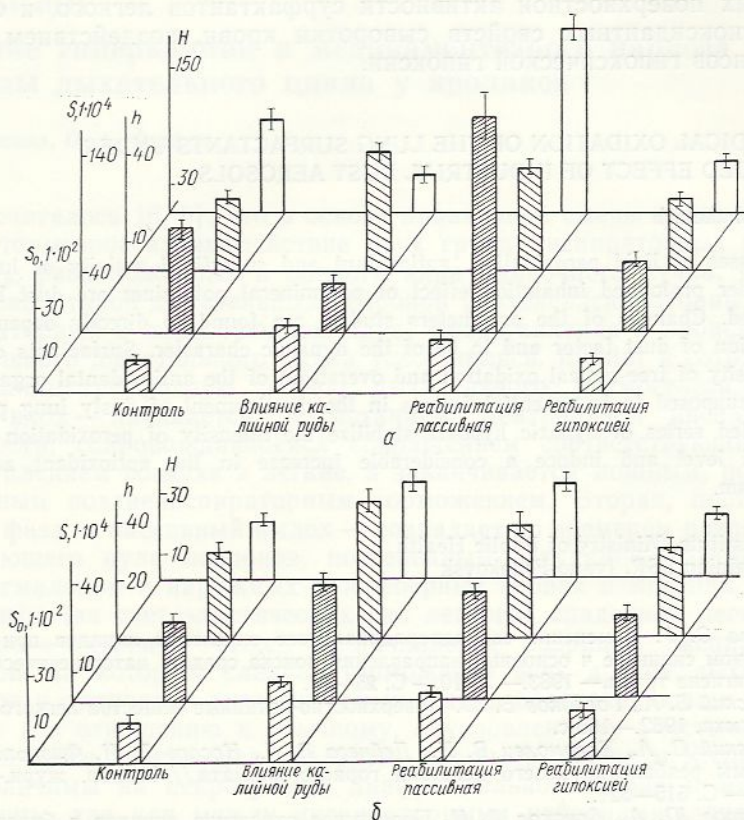


Рис. 2. Изменение параметров хемилюминесценции (S_0 ; h) спонтанного и инициированного ионами железа (S ; H) перекисного окисления липидов сыворотки крови (а) и сурфактантов легкого (б) белых крыс при воздействии пылью калийной руды и реабилитации.

в концентрации 200 мг/м³ интенсифицирует ПОЛ исследуемых биосубстратов. На что указывают значительное увеличение амплитуды быстрой вспышки свечения и светосуммы СХЛ. Изменения параметров медленной вспышки ХЛ выявили органный специфику в ответных реакциях на запыление — усиление АОО сыворотки крови и ослабление антиоксидантных свойств сурфактантов. Условия пассивной реабилитации способствовали частичной нормализации (по сравнению с первой группой) ПОЛ в исследуемых тканях, вызвали уменьшение светосуммы и амплитуды медленной вспышки свечения сурфактантов и приводили к резкому увеличению этих показателей при ИХЛ сыворотки крови. Такую разнонаправленность изменений ИХЛ сыворотки крови и сурфактантов легкого можно объяснить разными механизмами регуляции их АОО.

Сопоставление параметров ХЛ в третьей и четвертой группах животных указывает на то, что гипоксическая тренировка стабилизирует на уровне нормы интенсивность реакций свободнорадикального окисления и вызывает значительное усиление АОО организма. Влияние гипоксической гипоксии на ПОЛ, вероятно, определяется низким парциальным давлением кислорода в тканях. В условиях гипоксической реабилитации возрастает общая неспецифическая резистентность орга-

низма, в результате чего происходит усиление антиоксидантной защиты тканей. Кроме того, пониженное парциальное давление O_2 экономит использование кислорода в ферментативном окислении, снижает уровень утечки кислородных радикалов с цитохромных систем, значительно уменьшает его радикалообразующую роль в неферментативных реакциях перекисления. Полученные данные свидетельствуют о возможности полного нивелирования отрицательных последствий запыления животных поверхностной активности сурфактантов легкого, и ослабления антиоксидантных свойств сыворотки крови, воздействием повторных сеансов гипоксической гипоксии.

FREE-RADICAL OXIDATION OF THE LUNG SURFACTANTS UNDER PROLONGED EFFECT OF INDUSTRIAL DUST AEROSOLS

I. I. Mashchakevich

The processes of lipid peroxidation, antioxidant and superficial activity of lung surfactants under prolonged inhalation effect of polymineral potassium ore dust have been investigated. Changes of the parameters studied are found to directly depend on the concentration of dust factor and to be of the dynamic character. Surfactants deficiency, high intensity of free-radical oxidation and overstrain of the antioxidant organism systems are supposed to be essential factors in the development of dusty lung pathology. The repeated series of hypoxic hypoxia stabilize the intensity of peroxidation reactions at normal level and induce a considerable increase in the antioxidant activity of the organism.

Medical Institute, Ministry of Public Health
of the Ukrainian SSR, Ivano-Frankovsk

1. *Архипова О. Г.* Изменение свободнорадикального окисления липидов при экспериментальном силикозе и основные направления поиска средств патогенетической терапии // Гигиена труда.— 1983.— № 10.— С. 25—30.
2. *Березовский В. А., Горчаков В. Ю.* Поверхностно-активные вещества легкого.— Киев: Наук. думка, 1982.—165 с.
3. *Березовский В. А., Богомолец В. И., Дейнега В. Г., Носарь В. И.* Физиологические механизмы реабилитирующего действия горного климата // Физиол. журн.— 1982.— 28, № 5.— С. 515—521.
4. *Владимиров Ю. А., Арчаков А. И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.— М.: Наука, 1972.— 252 с.
5. *Горчаков В. Ю.* Методы исследования сурфактантов легкого // Сурфактанты легкого в норме и патологии.— Киев: Наук. думка, 1983.— С. 146—149.
6. *Сидоренко Г. И.* Методологические и теоретические аспекты гигиены окружающей среды // Гигиена окружающей среды в СССР / Под ред. Г. И. Сидоренко.— М.: Медицина, 1984.— С. 5—30.
7. *Федосеев Г. Б.* Бронхиальная астма // Руководство по пульмонологии / Под ред. Н. В. Федосеева.— Л.: Медицина, 1984.— С. 282—325.

Ивано-Франк. мед. ин-т
М-ва здравоохранения УССР

Поступила 21.11.86