

ВЛИЯНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ НА ГЕМОПОЭЗ

В. Я. Шустов

(Саратов)

Си и Мп в качестве микроэлементов участвуют в окислительных процессах, углеводном, липондном, минеральном обменах, стимулируют гормональную активность передней доли гипофиза. Однако наиболее важны гемостимулирующие свойства этих микроэлементов. Так, участие Си и Мп в процессах кроветворения не менее существенно, чем Со. При оптимальной концентрации и определенном соотношении они обеспечивают скорейший синтез гемоглобина и образование эритроцитов. Хотя механизм их действия еще не достаточно ясен, однако уже в настоящее время они могут быть отнесены к числу действенных средств лечения больных с различными формами анемии.

Си уже на ранних стадиях эмбрионального развития принимает участие в кроветворении, о чем свидетельствует значительное накопление ее в печени зародыша, где происходит процесс гемопоэза в этот период.

Некоторые авторы считают, что химически чистое железо оказывает слабое лечебное действие, если оно не «загрязнено» медью, то есть один микроэлемент является своеобразным «проводником» другого. При недостатке Fe в пище животных понижается абсорбция Си из желудочно-кишечного тракта, нарушается мобилизация его из тканей и утилизация для синтеза гемоглобина. В конечном счете выявляется гипохромия, гипохромия и возникает микроцитарная анемия. Fe оптимально используется в организме только в присутствии свободного микроэлемента Си, который в свою очередь проявляет действие при наличии Fe. При условии соотношения Fe и Си 50:1 в организме обеспечивается скорейший синтез гемоглобина.

Для выяснения специфичности действия меди на кроветворение к пищевому рациону анемизированных крыс добавляли, помимо Fe, соли различных металлов: Zn, Мп, Ni, Сг и других. Оказалось, что ни один из этих элементов не способен заменить Си.

У анемичных крыс происходит быстрое проникновение в костный мозг и значительно большая задержка в нем Си⁶⁴. Можно предположить, что поступление микроэлемента в эритроциты происходит там, где совершается процесс синтеза гемоглобина.

Си участвует в создании соединений, необходимых для образования гемоглобина. Описаны железо-медно-нуклеопротеидные комплексы — предшественники гемоглобина. Не входя в состав самой молекулы гемоглобина высших животных и человека, Си в биологически активных концентрациях специфически катализирует внедрение Fe в структуру гема и поэтому является незаменимым активатором образования гемоглобина.

По мнению некоторых авторов, Си как микроэлемент не обеспечивает всасывания пищевого Fe, а содействует лишь его мобилизации и переносу из тканей в гемопоэтический костный мозг. Благоприятное действие Си на эритропоэз можно также объяснить его влиянием на активность цитохромоксидазы, каталазы, на клеточное дыхание и увеличение кислородной емкости крови. В эксперименте установлено, что при введении Си парентерально в костном мозге происходит гиперплазия базофильных нормобластов. В случае недостатка этого микроэлемента уменьшается длительность жизни эритроцитов и сокращается плацдарм кроветворения в костном мозге, в результате чего развивается малокровие. При фенилгидразиновой анемии содержание Си в крови животных увеличивается вдвое по сравнению с нормой. Одновременно происходит чрезвычайно резкое снижение ее концентрации в печени, костном мозге, слизистой желудка. При выздоровлении животных наряду с нарастанием количества эритроцитов и гемоглобина отмечается постепенное уменьшение уровня этого элемента в крови и увеличение его в печени.

В крови взрослых людей, по данным ряда исследователей, содержится от 76 до 187±6 мкг% Си, в среднем — 100 мкг% (у женщин несколько больше, чем у мужчин). Распределяется она примерно одинаково между форменными элементами и плазмой, причем концентрация в эритроцитах более постоянна. В плазме этот микроэлемент образует прочное соединение с α₂-глобулинами (церулоплазмн), в эритроцитах — глобулинами (гемокупреин), составляющими важное звено в цепи обмена Си, синтеза гемоглобина, цитохрома и цитохромоксидазы. В печени содержится в среднем около 700 мкг% Си, в основном в соединении с белком (гепатокупреин). Принято считать гемо- и гепатокупреин продуктами расщепления церулоплазмна.

В течение суток содержание Си в крови ритмически колеблется («суточная периодика»). Утром оно достигает максимума, после полудня начинает падать, опускаясь до минимальных цифр ночью. Изменяется концентрация Си и в зависимости от времени года.

Овариально-менструальный цикл также сопровождается колебанием уровня этого микроэлемента. При нормально протекающей беременности с 3-го месяца содержание его в крови нарастает. Возвращение к нормальным величинам наступает в течение нескольких месяцев после родов. За период беременности происходит продвижение купропротеида из печени матери в кровотоковые органы плода. Одновременно нарушается всасывание этого микроэлемента в кишечнике и значительно увеличивается его элиминация с мочой. В результате в организме возникает дефицит Cu , и при недостаточном поступлении ее с пищей может развиваться анемия беременных. В период лактации, особенно в первые месяцы, родильницы при грудном вскармливании систематически теряют Cu . Вот почему после родов у женщин может возникнуть гипомикроэлементоз, когда даже малые кровопотери сопровождаются тяжелой формой анемии.

Запас Cu , с которым рождаются дети, ограничен, и в 4—5-месячном возрасте они испытывают недостаток в этом микроэлементе.

Особенно это относится к детям, находящимся на искусственном вскармливании, так как коровье молоко содержит еще меньше Cu , чем женское. Недостаток Cu (цериулоплазмина) в сочетании с гипоферремией и гипоспротеннейшей способствует развитию алиментарной гипохромной анемии. Примером ее может служить анемия детей, страдающих квашиоркором, цилиакией в жарких странах. При алиментарной анемии в детском возрасте наблюдается как гипер-, так и гипокупремия; в случаях инфекционной анемии чаще отмечается гиперкупремия как результат нарушения усвоения Cu и торможения функций костного мозга.

Имеется значительное количество исследований уровня Cu в крови и кровотоковых органах у взрослых с анемией и лейкозами. При постгеморрагической, железодефицитной анемии и анемии Бирмера в большинстве случаев повышается содержание Cu в цельной крови, эритроцитах, сыворотке, а также изменяется коэффициент распределения микроэлемента между форменными элементами и сывороткой. В процессе лечения начиная с периода ретикулоцитарного криза параллельно с улучшением общего состояния больного, регенерацией костномозгового кровотока, увеличением количества эритроцитов и гемоглобина происходит нормализация уровня Cu . У умерших с различными формами анемии можно наблюдать бедность медью депонирующих органов: в печени концентрация этого микроэлемента снижена в 3 раза, в костном мозге — в 2. При хронической анемии с большой давностью заболевания, особенно когда она приобретает гипорегенеративный характер, содержание Cu в крови сравнительно невысокое. По-видимому, происходит постепенное истощение запасов микроэлементов и наступает время, когда даже при значительной степени анемии гиперкупремия не возникает. В качестве примера снижения уровня Cu в крови и кровотоковых органах можно указать на гипопластическую анемию.

Для выявления дефицита Cu используют показатель насыщения ее организмом. У здоровых лиц после ежесуточного приема 6—8 мг Cu равновесие ее баланса наступает через 3—4 дня, в то время как при тяжелой степени анемии в силу значительно большей потребности в ней и повышенного выделения ее с мочой — лишь на 20—25-й день. Отмечена связь между скоростью насыщения организма Cu и тяжестью анемии.

У большинства больных с различными формами острых и хронических лейкозов также наблюдается повышение уровня Cu в крови в той или иной степени, особенно в период развития анемии. При лимфогрануломатозе гиперкупремия является одним из признаков активности и прогрессирования заболевания. «Спонтанная» или терапевтическая ремиссия характеризуется значительным снижением концентрации этого микроэлемента в плазме, которое часто предшествует нормализации температуры, РОЭ, количества лейкоцитов, эритроцитов. Уровень его в костном мозге и печени у больных с системными заболеваниями крови в терминальной стадии снижается.

В крови больных накапливается преимущественно ионная форма Cu , по-видимому путем мобилизации резервов ее из депонирующих органов. Это предположение подтверждается обеднением медью печени, костного мозга и селезенки параллельно росту купремии. Большинство исследователей склонно считать повышение концентрации Cu в крови при анемических состояниях компенсаторной реакцией организма в ответ на возникшее «медное голодание». Прием этого микроэлемента с лечебной целью вызывает снижение гиперкупремии. По мере уменьшения анемии снижается потребность в Fe . Системы, стимулирующие ассимиляцию Fe , становятся менее активными. Поскольку Cu связана именно с этими системами, то ее уровень, естественно, снижается. Однако недостаток Cu в печени не может не отразиться на ее функции, в первую очередь на способности синтезировать меднобелковые соединения. Каталитическая активность ионной формы Cu ниже, чем меднобелкового комплекса, что при анемии и лейкозах может привести к нарушению активности ферментативных систем (цитохромоксидазы и др.), в состав которых Cu входит как незаменимый компонент. Заметим кстати, что печень, лишенная Cu , не оказывает антианемического действия в эксперименте.

При лучевой болезни на ранних этапах и особенно в период разгара повышается уровень Cu в крови и выделение ее с мочой, изменяется ее концентрация в органах, наступает перераспределение металла; перед гибелью организма содержание Cu в крови и кровотоковых органах снижается. Высокая (токсическая) концентрация Cu в

крови в период разгара болезни увеличивает активность гиапуронидазы, вследствие чего повышается проницаемость сосудов и создаются предпосылки для развития геморрагического синдрома. Сокращение медных запасов ведет к уменьшению содержания Fe в печени. С помощью предварительной подкормки микродозами Cu (и Co) удается повысить радиорезистентность животных.

Влияние Mn на эритропоэз и гемоглобинообразование доказано в эксперименте и подтверждается клиническими наблюдениями.

Отмечено значительное снижение уровня гемоглобина в крови белых мышей и крыс, находившихся в течение 2—6 недель на молочной диете с добавлением Fe. При даче Mn наблюдалось повышение уровня гемоглобина, числа полихроматофильных нормобластов, количества эритроцитов и изменение их физико-химических свойств. В зависимости от валентности этого металла (2 или 7) увеличивалось или уменьшалось количество нейтрофильных лейкоцитов. При дальнейшем введении Mn уровень гемоглобина продолжал возрастать, число эритроцитов оставалось без изменений. У кроликов с анемией, вызванной введением пирогаллола и фенилгидразина, Mn также оказывает благоприятное влияние на гемопоэз. Этот микроэлемент в малых дозах (0,02 на 1 кг веса) у анемичных собак вызывает увеличение количества эритроцитов, массы циркулирующей крови и в меньшей степени гемоглобина. При назначении больших доз (1 мг на 1 кг веса) наблюдались противоположные результаты, а более длительное применение — в течение 2—3 месяцев — приводило к истощению кровотока внутренних органов и снижению показателей красной крови. Развитие прогрессирующей анемии и замедление восстановления красной крови после кровопотери можно наблюдать у некоторых животных с недостаточным содержанием Mn в пищевом рационе.

Было замечено, что у лиц, непосредственно соприкасающихся с пылью Mn, наблюдается до периода интоксикации увеличение процента гемоглобина и количества эритроцитов.

Согласно наблюдениям Фелюди, дача людям, страдающим малокровием, белкового соединения Mn влечет за собой увеличение числа эритроцитов и гемоглобина в крови. В качестве доказательства участия Mn в процессе гемопоэза исследователи ссылаются также на избирательное накопление последнего в печени 12—25-недельного плода.

В организме существует, вероятно, определенное соотношение между обменом Mn и Cu, оптимальное для процессов кровотока. Mn в соответствующих дозах влияет на усвоение Cu в организме. Одновременный их прием ведет к значительному увеличению общего содержания Cu, относительно повышению ее концентрации в крови, печени и костном мозге. В то же время при развитии анемии животных вследствие недостаточности Cu в пищевом рационе параллельно с уменьшением у них в печени этого микроэлемента наблюдается снижение содержания и Mn. При поступлении в организм обоих микроэлементов значительно скорее восстанавливаются показатели красной крови. Приведенные данные свидетельствуют, что один элемент может влиять на обмен другого и этим путем оказывать свое биологическое действие. По мнению Дональда, существует определенная связь Mn с эритроцитами, с их геминной фракцией. Опыты с изотопом Mn^{59} показали, что он входит в эритроциты. Возможно, этот микроэлемент имеет отношение к синтезу порфиринов.

Однако благоприятное действие Mn на процесс кровотока некоторые исследователи оспаривают. Так, Краусс не наблюдал улучшения в течении алиментарной анемии крыс при добавлении к пищевому рациону солей этого микроэлемента в комбинации с Fe, а Петронио не обнаружил у больных гипохромной анемией зависимости между содержанием Mn и уровнем гемоглобина.

Скорее всего, влияние Mn на процессы кровотока неспецифично, а связано с его высокой окислительной активностью. Благоприятный эффект при добавлении его к Fe проявляется лишь в сочетании с действием других биотиков, специфически влияющих на кровотока, — Co и Cu.

В крови человека, по данным разных исследователей, содержится Mn от $2 \pm 1,5$ до $14 \pm 0,04$ мкг%; в эритроцитах его в 2—3 раза больше, чем в плазме. В крови Mn находится в виде соединения с белком, содержание его характеризуется относительным постоянством.

В период беременности количество Mn в крови несколько увеличивается, а в печени уменьшается; усиливается его элиминация с мочой. В этот период наряду с недостатком Co и Cu в организме возникает также относительная недостаточность Mn. Этот гипомикроэлементоз (Co, Cu, Mn) создает условия для возникновения анемии у беременных, родильниц и грудных детей.

При различных формах анемии в крови в большинстве случаев можно наблюдать снижение уровня Mn соответственно тяжести заболевания. В процессе антианемической терапии наблюдается тенденция к нормализации. При посмертном изучении костного мозга и печени обнаружено снижение запасов Mn в этих органах. При лейкозах и других системных заболеваниях крови также наступает значительное отклонение уровня Mn в крови от нормы. Острый лейкоз, миеломатоз сопровождаются чаще всего высокой концентрацией его, а лимфогрануломатоз, хронический лимфо- и миелолейкоз, апластическая анемия — низкой.

Гемостимулирующая роль Ni, Zn, V и других микроэлементов-биотиков, входящих в состав «железной группы» периодической системы, изучена еще не достаточно.

Ni по своему физиологическому действию, в том числе влиянию на кроветворение, напоминает Co. При постгеморрагической экспериментальной анемии у животных подкормочное введение органических соединений Ni способствует ускорению регенерации эритроцитов. На уровень гемоглобина и Fe плазмы крови он оказывает меньшее влияние. Внутривенное введение хлористого никеля морским свинкам вызывает у них полицитемию, макроцитоз и лейкоцитоз. Наступает гиперплазия костного мозга, количество эритроцитов увеличивается на 40% уже после 2—3 инъекций, пропорционально растет число ретикулоцитов, уровень гемоглобина и количество лейкоцитов повышаются на 20%. Введение Ni с помощью ионтофореза животным вызывает также увеличение показателей красной крови. Назначение солей Ni донорам в дозе 5 мг в сутки ускоряет регенерацию эритроцитов и гемоглобина. Ni постоянно присутствует в крови и кроветворных органах. Содержание его в цельной крови колеблется в пределах 10—40 мкг%, в костном мозге — 83 ± 37 мкг%, в печени — 95 ± 17 мкг%. При лейкозах концентрация Ni в крови и костном мозге значительно увеличивается. У большинства больных с различными формами анемии установлено резкое снижение уровня Ni в крови. Обнаружена определенная зависимость между степенью анемии и количественными изменениями этого микроэлемента. В результате антианемической терапии происходит нормализация его уровня в крови. Как правило, изменения концентрации Ni и Co в крови и их динамика аналогичны. При даче Co или после введения витамина B₁₂ повышается уровень не только назначаемого с лечебной целью самого микроэлемента, но и «содружественного» Ni. Совместное использование обоих микроэлементов, благодаря их синергизму, способствует достижению скорейшего антианемического эффекта.

Вопрос об участии Zn в процессах кроветворения остается нерешенным. По представлению ряда авторов, Zn оказывает влияние на гемопоэз. На основании этого делались попытки применить соединения Zn для лечения алиментарной анемии. Ежедневное его добавление к цельномолочному рациону, содержащему Fe, значительно ускоряет регенерацию гемоглобина и эритроцитов у животных с экспериментальной анемией. В дальнейшем оказалось, что опыты производились с недостаточно чистыми препаратами Zn, содержащими Cu и другие микроэлементы. У мышей недостаток Zn в рационе, не отражаясь на эритропоэзе, приводит к нейтрофилии и лимфопении. Обнаружение в моче копропорфиринов, содержащих Zn, дает основание предполагать участие этого микроэлемента в построении соединений геминового характера.

В крови содержится от 600 до 900 мкг% Zn. Большая часть его сосредоточена в эритроцитах; высокая концентрация его в эритроцитах. Этот микроэлемент, находящийся в плазме, связан с трансферрином, который обуславливает продвижение не только Fe, но и Zn.

Исследования с помощью радиоактивного Zn показывают, что эритроциты и костный мозг в значительном количестве аккумулируют Zn⁶⁵. Высокий уровень этого микроэлемента в эритроцитах объясняется концентрацией в них металлоэнзима — карбоангидразы, содержащей в качестве специфического металла Zn. Между активностью фермента и содержанием данного микроэлемента в эритроцитах существует прямая зависимость. При гипоксии, а также гипохромной анемии происходит продвижение Zn из плазмы в эритроциты, увеличивается содержание карбоангидразы и усиливается ее активность, что способствует более быстрому связыванию и выведению CO₂ и, следовательно, более интенсивному поглощению O₂ в условиях гипоксемии. В связи с этим в процессах тканевого дыхания данному ферменту принадлежит не меньшая биологическая роль, чем гемоглобину, а Zn по участию в них не уступает Fe.

У больных с ахилитической хлоранемией наблюдается снижение сывороточного Zn, что, по-видимому, связано с нарушением всасывания данного микроэлемента в кишечнике. При заболеваниях, сопровождающихся гемолизом, и острым лучевым синдроме содержание Zn в сыворотке нарастает. Значительное увеличение количества Zn в цельной крови и особенно в эритроцитах наблюдается у большинства больных анемией Бирмера.

При лейкозах лейкоциты содержат лишь 10% того количества Zn, которое характерно для них в норме, что зависит, может быть, от их дедифференциации. В период терапевтической ремиссии содержание в них Zn нормализуется. Зависимость между количеством лейкоцитов и уровнем данного микроэлемента в них наблюдается лишь у больных с хроническим лимфолейкозом.

Прямых доказательств антианемического действия Zn в настоящее время мало, однако, основываясь на том положении, которое занимает микроэлемент в «железной» группе периодической системы, исследователи вправе предполагать его участие в процессах кроветворения.

Гемостимулирующий эффект V, Ti, Cr и Ge обусловлен блокированием окислительно-восстановительной системы водородных переносчиков, что ведет к гипоксемии и раздражению костного мозга. Глюконат ванадия вызывает в эксперименте увеличение числа ретикулоцитов, эритроцитов и повышение уровня гемоглобина. При постгеморрагической анемии данный микроэлемент ускоряет процесс регенерации красной крови. Добавление сернистой соли Ti к суточному рациону доноров, многократно сдававших кровь, несколько увеличивает число эритроцитов. При испытании действия соединений Ti на гемопоэз у анемичных животных получены весьма противоречивые

данные, требующие дальнейшего изучения. В литературе имеются единичные наблюдения, указывающие на положительное воздействие Cr и Ge на образование гемоглобина и эритроцитов.

Механизм влияния As на эритропоэз изучен еще не достаточно. Этот микроэлемент в виде фаулерова раствора может способствовать увеличению числа эритроцитов у больных с анемией. Однако длительное его применение приводит к гемолизу. В комбинации с Cu , Fe и Mn он повышает уровень гемоглобина у животных. В качестве цитостатического средства As длительное время применялся в гематологической практике для лечения больных с хроническим лимфолейкозом.

В порядке использования микроэлементов для лечения рекомендуется 0,5—1% водный раствор CuSO_4 по 25 капель 3 раза в день после еды при гипохромной анемии. Применяется Cu и в комплексной антианемической терапии детей, страдающих малокровием алиментарного и инфекционного характера или связанным с глистной инвазией. Учитывая уровень Cu в женском молоке, желательно для его обогащения назначать кормящим матерям препараты микроэлемента, что позволит обеспечить нормальное развитие ребенка и явится одним из действенных средств профилактики анемии грудного возраста. Для профилактики анемии беременных в дополнение к Fe и Co назначают раствор солей Cu и Mn по 5 мг в день каждого в пересчете на чистый металл. Во избежание диспепсических явлений, а также металлического привкуса смесь микроэлементов рекомендуют давать в два приема вместе с молоком. Образующиеся казеинаты металлов всасываются с большей легкостью, чем водный раствор солей. Cu и Mn в указанной комбинации были апробированы при нормо- и гипорегенераторной гипохромной анемии (постгеморрагической, ахилической хлораемии, постинфекционной, спленогенной). У большинства больных в течение 2—3 недель нормализовались показатели красной крови. Ежедневный прирост гемоглобина достигал 1,0—1,3 ед.

Повышение биологической активности микроэлемента и предупреждение возможных побочных явлений достигается путем создания комплексных металлоорганических препаратов. В настоящее время с успехом применяются препараты, содержащие Cu , гемостимулин, феррокупрон, ферронавин и другие. Хорошим антианемическим действием обладает при внутримышечном введении кофермин, в составе которого, помимо Fe и Co , имеется Mn .

Оптимальная суточная доза Cu для взрослых в случае перорального ее приема — 10 мг, Mn — 5 мг. Большие дозы (превышающие оптимальные в 10 раз), не являясь эффективными, могут вызвать побочные явления, свойственные всем тяжелым металлам.

В качестве дополнительного способа предупреждения анемии и лечения может быть использована диета, составленная из продуктов, богатых Cu и Mn . Наиболее надежными пищевыми источниками Cu и Mn являются печень животных и рыб, грибы, бобовые, пшеничные и рисовые отруби, кукуруза, овощи, апельсины и мандарины.

Таким образом, гемостимулирующее влияние Cu , Mn и Co доказано экспериментально и находит в настоящее время подтверждение в клинике. При анемии и лейкозах обмен микроэлементов нарушается, изменяется их уровень в крови и кровотока в органах. Расширение представлений о некоторых сторонах патогенеза ряда гематологических заболеваний позволяет с успехом включать микроэлементы в состав комплексной (заместительной или стимулирующей) антианемической терапии. Можно предполагать, что в недалеком будущем рассмотренные микроэлементы будут шире применяться при многих заболеваниях.

ГИГИЕНА ТРУДА И ПРОФЗАБОЛЕВАНИЯ

УДК 616—057—613.63'65

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ С ВРЕМЕННОЙ УТРАТОЙ ТРУДОСПОСОБНОСТИ У РАБОЧИХ, СОПРИКАСАЮЩИХСЯ С УГЛЕВОДОРОДАМИ ПРИ ПЕРЕРАБОТКЕ НЕФТИ

И. И. Алекперов

*Научно-исследовательский институт гигиены труда и профзаболеваний
Министерства здравоохранения Азербайджанской ССР им. проф. М. М. Эфенди-Заде*

Мы исследовали влияние условий труда на заболеваемость с временной утратой трудоспособности на одном из нефтеперерабатывающих заводов г. Баку за 1960—1962 гг.