

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2017
УДК 577.161.2:616.24-002.5-074
DOI:10.23888/НМЖ20173370-381

**МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ
ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ**

Л.М. ОБУХОВА¹, А.В. АЛИЕВ², И.И. ЕВДОКИМОВ³, А.С. ШПРЫКОВ¹, А.А. КОРОБОВ¹

Нижегородская государственная медицинская академия, пл. Минина и Пожарского, 10/1, 603005, г. Нижний Новгород, Российская Федерация (1)

Азербайджанский медицинский университет, ул. Самеда Вургуня, 125, г. Баку, Азербайджан (2)

Институт химии высокочистых веществ им. Г.Г. Девярых Российской академии наук, ГСП-75, ул. Тропинина, 49, 603950, г. Нижний Новгород, Российская Федерация (3)

Методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой было исследовано содержание макро- и микроэлементов в плазме крови 35 практически здоровых людей и 23 больных туберкулезом легких с разными фазами заболевания. У больных очаговым туберкулезом легких достоверных отличий от здоровых людей в содержании элементов в плазме крови не обнаружено. При туберкулезе легких, сопровождающемся процессами распада, значительно возрастает содержание кальция, меди, цинка и железа в плазме крови по сравнению со здоровыми людьми. Кальций, вероятно, может играть регулируемую роль в процессе деструкции легочной ткани, поскольку участвует в активации Ca^{2+} зависимых протеаз и фосфолипаз, а также его прооксидантное действие кальция. Увеличение концентрации меди при туберкулезе легких, носит компенсаторный характер, что связано с ее противомикробным действием. Увеличение концентрации железа при деструктивных формах туберкулеза легких способствует инактивации токсичных перекисных соединений, так как железо входит в состав каталазы и пероксидазы. Цинк активирует высвобождение фактора некроза опухоли, обладающим цитотоксическим, цитостатическим действием и способностью активировать некроз. Выявленные изменения содержания в крови таких элементов как кальций, медь, железо, цинк не могут быть использованы в качестве дополнительного диагностического признака для раннего выявления туберкулеза легких, поскольку на ранней стадии этого заболевания значимых изменений в их уровне в крови не наблюдается. Однако, анализ уровня вышеуказанных макро- и микроэлементов может быть применен для определения перехода ранней формы туберкулеза легких в инфильтративную и/или кавернозную формы туберкулеза легких, при которых происходит распад легочной ткани и пациент становится эпидемиологически опасным для окружающих.

Ключевые слова: туберкулез легких, очаговая форма, кавернозная форма, макроэлементы, микроэлементы, кальций, медь, цинк, железо.

Туберкулез продолжает оставаться глобальной медико-биологической и социально-экономической проблемой. По оценке ВОЗ в 2015 году в мире 10,4 миллиона человек заболели туберкулезом и более 1,8 млн человек умерло от этой болезни [1]. Закрытые формы туберкулеза не являются заразными, однако, ранняя форма туберкулеза легких может переходить в инфильтративную и/или кавернозную формы, при которых пациент становится потенциально эпидемиологически опасным для окружающих, фактически превращаясь в активный туберкулезный очаг. Слюна человека при открытых формах туберкулеза легких содержит микобактерии туберкулеза, которые при кашле, чихании или разговоре попадают в воздух, являясь источником инфекционной опасности. Обнаружение наиболее опасных источников туберкулезной инфекции, а именно больных туберкулезом легких, в мокроте которых микобактерии определяются методом простой бактериоскопии, является главным компонентом борьбы с туберкулезом. Лечение таких пациентов делает их безопасными для окружающих, благодаря чему разрывается цепочка передачи инфекции [2]. В связи с тем, что признаки инфильтративной формы туберкулеза легких, находящейся на раннем этапе, часто отсутствуют, определить ее достаточно сложно. Из-за недостаточной чувствительности и специфичности лабораторных методов исследования у некоторых больных открытой формой туберкулеза микобактерии в мокроте обнаружить не удастся. Таким образом, раннее выявление деструктивных (бацилярных) форм туберкулеза легких – важный фактор снижения заболеваемости населения и предотвращения эпидемиологического распространения данного заболевания.

Известно, что уровень микро- и макроэлементов в плазме крови существенно меняется при различных заболеваниях [3]. Однако имеющиеся литературные данные о нарушении элементного гомеостаза плазмы крови при туберкулезе легких достаточно противоречивы [4-6].

Цель исследования

Сравнительный анализ уровня макро- и микроэлементов плазмы крови при различных формах туберкулеза легких.

Материалы и методы

Исследовалась плазма крови 23 больных туберкулезом легких, ранее не подвергавшихся противотуберкулезному лечению: 16 мужчин (16-57 лет) и 7 женщин (34-56 лет). 60% больных характеризовались далеко зашедшим туберкулезным процессом в фазе распада: инфильтративные и кавернозные формы. 40% пациентов имели одно- или двухсторонний очаговый туберкулез легких. Контрольную группу составили 35 практически здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту.

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

Результаты и их обсуждение

При сравнении данных по элементному гомеостазу плазмы крови практически здоровых людей, у пациентов с туберкулезом легких значимо возрастал уровень кальция, меди, железа и цинка в крови (табл. 1). По остальным исследованным параметрам достоверных отличий выявлено не было.

Разные формы туберкулеза отличаются по биохимическим и физиологическим характеристикам, в связи с чем осуществлен сравнительный анализ уровня микро- и макроэлементов в плазме крови больных с начальными и инфильтративными, кавернозными формами. Было показано, что при туберкулезе легких, сопро-

Содержание макро- и микроэлементов в плазме крови при туберкулезе легких

		Практически здоровые люди, M±m	Пациенты с туберкулезом легких, M±m
Макроэлементы	Na, мкг/мл	2800,00±100,00	2860,00±40,00
	K, мкг/мл	940,34±34,64	572,00±120,80
	Ca, мкг/мл	89,67 ±3,18	93,40± 1,86*
	Mg, мкг/мл	24,33± 1,85	22,80±0,37
Микроэлементы	Al, мкг/мл	<0,2	<0,2
	Ba, мкг/мл	<0,04	<0,04
	Co, мкг/мл	<0,06	<0,06
	Cr, мкг/мл	<0,04	<0,04
	Cu, мкг/мл	0,87±0,06	1,23±0,93*
	Fe, мкг/мл	1,05±0,05	1,46±0,11*
	Li, мкг/мл	<0,04	<0,04
	Ni, мкг/мл	<0,1	<0,1
	Se, мкг/мл	<0,7	<0,7
	Sr, мкг/мл	0,62±0,16	0,88±0,31
	V, мкг/мл	<0,1	<0,1
	Zn, мкг/мл	0,69±0,07	1,60±0,57*
	Mo, мкг/мл	<0,07	<0,07

*- различия с показателями контрольной группы (практически здоровые люди достоверны (p<0,05))

обладающим процессами распада, значительно возрастает содержание кальция, меди, цинка и железа в плазме крови по сравнению

со здоровыми людьми, в то время как у больных очаговым туберкулезом легких такого различия не обнаружено (рис. 1 а-г).

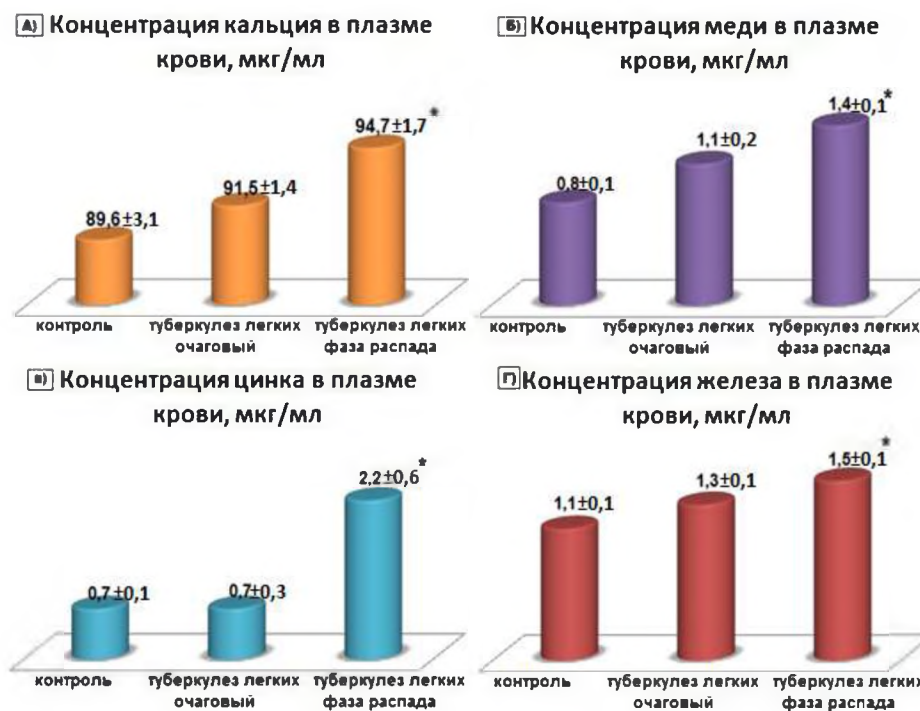


Рис. 1. Уровень кальция, меди, цинка, железа в плазме крови больных разными формами туберкулеза легких. Контрольная группа- практически здоровые люди
*- различия с показателями контрольной группы достоверны (p<0,05)

Известны гуморальные соединения, способствующие развитию гиперкальциемии: простагландины, трансформирующие факторы роста, ряд цитокинов (IL-1, IL-4, IL-6, TNF- α и TNF- β), которые функционируют за счет активации остеокластов [7]. При анализе 23 500 белков протеома человека было установлено, что функции 2145 белков в той или иной мере зависят от уровня содержания кальция в организме (например, изменяются уровни экспрессии белка), а 625 из 2145 белков непосредственно связывают ион Ca^{2+} как кофактор. Кроме того, ионы кальция принимают значительное участие в процессах межклеточной адгезии и формирования структуры соединительной ткани, регуляции клеточного апоптоза и воспаления [8]. Кальций, вероятно, может играть регулируемую роль в процессе деструкции легочной ткани, поскольку участвует в активации Ca^{2+} зависимых протеаз и фосфолипаз, а также его прооксидантное действие кальция [9].

По современным представлениям [4], увеличение концентрации меди при туберкулезе легких, носит компенсаторный характер, что связано с ее противомикробным действием [10]. Также медь необходима для синтеза различных производных соединительной ткани (поскольку участвует в работе медь-зависимого фермента лизилоксидазы, катализирующего превращение в коллагене аминокислотных остатков в альдегидные группы, стабилизирующие фибриллы коллагена) чем, возможно, объяснить активацию склеротических процессов в легочной ткани при туберкулезе легких. Медь входит в состав церулоплазмينا, который является одним из активных ферментов антиоксидантной защиты, эндогенным модулятором воспалительных процессов. Помимо этого, медь (равно как и Zn^{2+}) входит в состав субъединиц супероксиддисмутазы, ингибирующей свободно-радикальные процессы в клетках [9].

Железо важно не только для обеспечения организма кислородом (гемоглобин, миоглобин), но и для функционирования дыхательной цепи и синтеза АТФ (цито-

хромы a, b, c), процессов детоксикации токсикантов (цитохром P450), но и играет роль в иммунных реакциях. Так, железо необходимо для активации нейтрофилов и реализации их функции, являясь компонентом пероксидгенирующих и нитроксидагенирующих ферментов, а также интегральным компонентом миелопероксидазы [11, 12, 13]. Железо участвует в регуляции продукции цитокинов, синтезе белка лимфоцитами [14]. Все группы простейших, грибов, бактерий (кроме непатогенных лактобацилл и *Borrelia burgdorferi*) нуждаются в железе для своей жизнедеятельности [15]. Связывание железа трансферрином и ферритином вызывает снижение роста бактерий [16]. Увеличение концентрации железа при деструктивных формах туберкулеза легких вероятно носит компенсаторный характер, способствуя инактивации токсичных перекисных соединений, так как железо входит в состав каталазы и пероксидазы.

Цинк участвует в процессах синтеза и репарации ДНК, регенерации тканей, иммуногенезе, функционировании эндокринной системы и т.д. Является конкурентным антагонистом кальция и магния, способствует эндонуклеазной активности и предупреждает апоптоз [17]. Цинк входит в состав карбоангидразы, катализирующей гидратацию двуокиси углерода. Фермент необходим для поддержания кислотно-щелочного гомеостаза, дыхания, кальцификации, резорбции костей. Карбоангидраза с помощью гликозилфосфатидилинозитола прикреплена к мембране легочных капилляров. Имеются сведения о способности Zn^{2+} индуцировать экспрессию в лимфоцитах белков-иммуофилинов, реализующих защиту клеток от токсических воздействий и служащих иммуногенами Т- лимфоцитов [18]. Показана роль цинка в потенцировании клеточного и гуморального иммунитета, направленного против бактерий, вирусов и опухолевых клеток. Цинк стимулирует внутрилимфное развитие Т-лимфоцитов, дифференцировку В-лимфоцитов в им-

муноглобулин–секретирующие клетки посредством Zn^{2+} –зависимых фингер–белков [19], созревание CD4 и CD8 лимфоцитов в культуре, экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости на макрофагах. Он регулирует антителогенез, повышает активность фагоцитоза [20], стимулирует высвобождение интерлейкина–2 и гамма–интерферона. Повышение концентрации цинка в плазме крови при туберкулезе легких можно объяснить включением защитных механизмов, предотвращающих свободно-радикальное повреждение клеток, поскольку цинк, так же как и медь входит в состав Zn-Cu-

супероксиддисмутазы. Цинк активирует высвобождение фактора некроза опухоли, обладающим цитотоксическим, цитостатическим действием и способностью активировать некроз [21].

Выводы

Анализ уровня кальция, меди, железа, цинка может быть применен для определения перехода ранней формы туберкулеза легких в инфильтративную и/или кавернозную формы туберкулеза легких, при которых происходит распад легочной ткани и пациент становится эпидемиологически опасным для окружающих.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Равильоне М.К., Коробицын А.А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. 2016. Т. 94, №11. С. 7-15.
2. Rieder H.L. Epidemiologic basis of tuberculosis control. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999. 162 p.
3. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб.: Наука, 2008. 544 с.
4. Новицкий В.В., Стрелис А.К., Уразова О.И., Шилько Т.А., Есимова И.Е., Воронкова О.В., Сеницына В.А., Филинчук О.В., Иванова Е.В., Баранова О.В., Ткаченко С.Б. Макро- и микроэлементы мононуклеаров крови у больных туберкулезом легких // Микроэлементы в медицине. 2006. Т. 7, №2. С. 33-38.
5. Irfan A., Srivastava VK, Prasad R., Mohd Y, Safia, Saleem M., Wahid A. Deficiency of Micronutrient Status in Pulmonary Tuberculosis Patients in North India // Biomedical Research. 2011. Vol. 22, №4. P. 449-454.
6. Mohan G., Kulshreshtha S., Sharma

P. Zinc and copper in Indian patients of tuberculosis: impact on antitubercular therapy // Biol Trace Elem Res. 2006. Vol. 111, №1-3. P. 63-69.

7. Niizuma H., Fujii K., Sato A., Fujiwara I., Takeyama J., Imaizumi M. PTHrP-independent hypercalcemia with increased proinflammatory cytokines and bone resorption in two children with CD19-negative precursor B acute lymphoblastic leukemia // Pediatr Blood Cancer. 2007. Vol. 49, №7. P. 990-993.

8. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Лисица А.В. Перспективы использования препаратов на основе органических солей кальция. Молекулярные механизмы кальция // Лечащий врач. 2013. №4. С. 42-44.

9. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. М.: Наука, 2004. 343 с.

10. Идз М. 1995. Все о витаминах и микроэлементах. М.: Практика. 382 с.

11. Oppenheimer S.J. Iron and Its Relation to Immunity and Infectious Disease // J. Nutr. 2001. Vol. 131. P. 616-635.

12. Beard J. L. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning // J. Nutr. 2001. Vol. 131. P. 568-580.

13. Ahluwalia N., Sun J., Krause D., Mastro A., Handte G. Immune function is impaired in irondeficient, homebound, older women // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 79. P. 516-521.

14. Новикова И.А. Железо и иммунный ответ // *Проблемы здоровья и экологии.* 2011. Т. 4, №30. С. 42-48.

15. Bhaskaram P. Micronutrient malnutrition, infection, and immunity: An overview // *Nutr Rev.* 2002. Vol. 60. P. 40-45.

16. Kumar V., Choudhry V.P. Iron Deficiency and infection // *Indian J Pediatr.* 2010. Vol. 77, №7. P. 789-793.

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

18. Кудрин А.В., Скальный А.В. Микроэлементы в онкологии. Часть 2.

Микроэлементы и противоопухолевый иммунитет // *Микроэлементы в медицине.* 2001. Т. 2, №2. С. 31-39.

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

20. Di Costanzo L., Pique M.E., Christianson D.W. Crystal structure of human arginase I complexed with thiosemicarbazide reveals an unusual thiocarbonyl u-sulfide ligand in the binuclear manganese cluster // *J. Am. Chem. Soc.* 2007. Vol. 129, №20. P. 6388-6389.

21. Locksley R.M., Killeen N., Lenardo M.J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology // *Cell.* 2001. Vol. 104, №4. P. 487-501.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Обухова Л.М. – д.б.н., доц. кафедры биохимии им. Г.Я. Городисской, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород.

E-mail: ObuhovaLM@yandex.ru

Алиев А.В. – к.м.н., соискатель кафедры Общественного здоровья и организации здравоохранения Азербайджанского медицинского университета, г. Баку.

E-mail: amirvugar@mail.ru

Евдокимов И.И. – к.х.н., научный сотрудник лаборатории аналитической химии высокочистых веществ ФГБУН ИХВВ им. Г.Г. Девятовых РАН, г. Нижний Новгород.

E-mail: ilya.hjf@rambler.ru

Шпрыков А.С. – д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии им. И.С. Николаева, Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород.

Коробов А.А. – студент 4 курса лечебного факультета, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород.

E-mail: korobov.yra@yandex.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

MACRO- AND MICROELEMENTS OF BLOOD PLASMA IN PULMONARY TUBERCULOSIS

L.M. OBUKHOVA¹, A.V. ALIEV², I.I. EVDOKIMOV³, A.S. SHPRYKOV¹, A.A. KOROBV¹

Nizhniy Novgorod State Medical Academy, Minin & Pozharskiy sq., 10/1,
603005, Nizhniy Novgorod, Russian Federation (1)

Azerbaijan medical university, Samed Vurgun str., 125, AZ1022, Baku, Azerbaijan (2)

G.G. Devyatykh Institution of Chemistry of High Purity Substances, GSP-75, Tropinin str., 49,
603950, Nizhny Novgorod, Russian Federation (3)

The content of macro- and microelements in blood plasma of 35 practically healthy individuals and in 23 patients with different phases of pulmonary tuberculosis was examined using a method of atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma. No reliable differences in the content of elements in blood plasma of healthy individuals and patients with focal pulmonary tuberculosis were detected. In pulmonary tuberculosis accompanied by decay processes the concentration of calcium, copper, zinc and iron in blood plasma significantly increases compared to healthy individuals. Calcium may probably play a regulatory role in destruction of the lung tissue since it participates in activation of Ca^{2+} dependent proteases and phospholipases and possesses a prooxidative effect. Increase in the concentration of copper in pulmonary tuberculosis is compensatory in character and is associated with its antimicrobial effect. Increase in the concentration of iron in destructive forms of pulmonary tuberculosis promotes inactivation of toxic peroxide compounds since iron is a component of catalase and peroxidase. Zinc activates release of tumor necrosis factor that possesses cytotoxic, cytostatic effect and the ability to activate necrosis. The revealed changes in the concentrations in blood of such elements as calcium, copper, iron, zinc cannot be used as an additional diagnostic sign for early detection of pulmonary tuberculosis because in the early stage of the disease no significant changes are observed in their level in blood. However, analysis of the level of the above macro- and microelements may be used to determine a transition of the early form of pulmonary tuberculosis to infiltrative and/or cavernous forms when the lung tissue undergoes decay, and the patient becomes epidemiologically dangerous to surrounding people.

Keywords: *pulmonary tuberculosis, focal stage, cavernous stage, macroelements, microelements, calcium, copper, zinc, iron.*

Tuberculosis continues to remain a global medico-biological and socio-economical problem. According to WHO estimations, in 2015 10.4 ml of the world population got infected with tuberculosis, and more than 1.8 ml people died from this disease [1]. Latent forms of tuberculosis are not contagious, but, however, the early form

of pulmonary tuberculosis may progress to infiltrative and/or cavernous forms when the patient becomes potentially epidemiologically dangerous for the surrounding people and actually turns into an active focus of the disease. Saliva of a patient with active form of tuberculosis contains mycobacteria of tuberculosis which spread into the air in coughing,

sneezing or speaking and become a source of infectious danger. Identification of the most dangerous sources of TB infection, namely, of patients with pulmonary tuberculosis in whose sputum mycobacteria are detected by a simple bacterioscopic method, is the main component of struggle against tuberculosis. Treatment of such patients makes them non-dangerous for surrounding people thus breaking the chain of transmission of the infection [2]. The early stage of the infiltrative form of pulmonary tuberculosis is often asymptomatic, and it is rather difficult to determine it. Due to insufficient sensitivity and specificity of laboratory methods of examination, mycobacteria may remain undetected in sputum of some patients with active form. Thus, early identification of destructive (bacillary) forms of pulmonary tuberculosis is an important factor for reduction of morbidity rate among the population and for prevention of epidemiologic spread of the disease.

It is known that the level of micro- and macroelements in blood plasma significantly changes in different diseases [3]. However, the existing literature data about disorders in the element homeostasis of blood plasma in pulmonary tuberculosis are rather contradictory [4-6].

Aim of Research

Comparative analysis of the level of macro- and microelements of blood plasma in different forms of pulmonary tuberculosis.

Materials and Methods

Blood plasma of 23 patients with pulmonary tuberculosis that did not undergo antituberculous treatment: 16 men (16-57 years old) and 7 women (34-56 years old) was studied. 60% of patients had an advanced tuberculous process in the phase of decay: infiltrative and cavernous forms. 40% of patients had uni- or bilateral focal pulmonary tuberculosis. A control group consisted of 35 practically healthy individuals, comparable in gender and age.

The level of macro- and microelements was analyzed by a method of atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma on iCAP6300Duo spectrometer (Thermo Scientific, USA). Statistical processing of the obtained results was conducted using BIostat

Statistical Package. In estimation of the amount of biochemical parameters of patients by Shapiro-Wilk tests the normality of distribution was not confirmed, therefore the significance of differences from the data of control group was estimated by methods of nonparametric statistics: Mann-Whitney and Kolmogorov-Smirnov tests.

Results and Discussion

In comparison of blood plasma of practically healthy individuals and of patients with tuberculosis by the element homeostasis, in the group of patients the level of calcium, copper, iron and zinc was significantly higher (tab. 1). In other examined parameters no reliable differences were found.

Different forms of tuberculosis have different biochemical and physiological characteristics, in view of this comparative analysis of the level of macro- and microelements of blood plasma of patients with initial, infiltrative and cavernous forms was conducted. It was shown that in pulmonary tuberculosis running with decay processes concentrations of calcium, copper, zinc and iron in blood plasma are significantly increased compared to healthy individuals, whereas in case of focal tuberculosis no such difference was found (fig. 1 a, b, c, d).

There are known humoral compounds promoting hypercalcemia: prostaglandins, transforming growth factors, some cytokines (IL-1, IL-4, IL-6, TNF-alpha and TNF-beta), which function through activation of osteoclasts [7]. In the analysis of 23 500 proteins of human proteome it was found that functions of 2145 proteins in a sense depend on the level of calcium in an organism (for example, calcium influences the levels of expression of protein), and 625 of 2145 proteins directly bind Ca^{2+} ion as a cofactor. Besides, calcium ions play a significant role in intermolecular adhesion and formation of connective tissue structure, in regulation of cell apoptosis and in inflammation [8]. Calcium may probably play a regulatory role in destruction of lung tissue, since it participates in activation of Ca^{2+} dependent proteases and phospholipases, and possesses a prooxidating effect [9].

Table 1

Concentration of Macro- and Microelements in Blood Plasma in Pulmonary Tuberculosis

		Practically healthy individuals, M±m	Patients with pulmonary tuberculosis, M±m
Macroelements	Na, µg/ml	2800,00±100,00	2860,00±40,00
	K, µg/ml	940,34±34,64	572,00±120,80
	Ca, µg/ml	89,67 ±3,18	93,40± 1,86*
	Mg, µg/ml	24,33± 1,85	22,80±0,37
Microelements	Al, µg/ml	<0,2	<0,2
	Ba, µg/ml	<0,04	<0,04
	Co, µg/ml	<0,06	<0,06
	Cr, µg/ml	<0,04	<0,04
	Cu, µg/ml	0,87±0,06	1,23±0,93*
	Fe, µg/ml	1,05±0,05	1,46±0,11*
	Li, µg/ml	<0,04	<0,04
	Ni, µg/ml	<0,1	<0,1
	Se, µg/ml	<0,7	<0,7
	Sr, µg/ml	0,62±0,16	0,88±0,31
	V, µg/ml	<0,1	<0,1
	Zn, µg/ml	0,69±0,07	1,60±0,57*
	Mo, µg/ml	<0,07	<0,07

*- Differences with parameters of control group (practically healthy individuals) are reliable (p<0,05).



Fig. 1. Concentration of calcium, copper, zinc, iron in blood plasma of patients with different forms of pulmonary tuberculosis. Control group – practically healthy individuals

*- differences with the parameters of control group are reliable (p<0.05)

- A) Concentration of calcium in blood plasma, µg/ml
 Контроль – control, туберкулез легких очаговый – focal pulmonary tuberculosis, туберкулез легких, фаза распада – pulmonary tuberculosis, phase of decay
 B) Concentration of copper in blood plasma, µg/ml
 C) Concentration of zinc in blood plasma, µg/ml
 D) Concentration of iron in blood plasma, µg/ml

According to modern understanding [4], increased concentration of copper in pulmonary tuberculosis is compensatory in character and is associated with its antimicrobial effect [10]. Besides, copper is necessary for synthesis of different derivatives of connective tissue (through participation in the work of copper-dependent lysyl oxidase enzyme which catalyzes transformation of amino groups of lysyl residues into aldehyde groups that stabilize collagen fibrils) which is a probable explanation of activation of sclerotic processes in the lung tissue in pulmonary tuberculosis. Copper is a component of ceruloplasmin which is one of active antioxidant enzymes and an endogenous modulator of inflammatory processes. Besides, copper (as well as Zn^{2+}) is a component of subunits of superoxide dismutase that inhibits free radical processes in cells [9].

Iron is important not only for provision of an organism with oxygen (hemoglobin, myoglobin), but also for the functioning of the respiratory chain, for ATP synthesis (cytochromes a, b, c) and for detoxication of toxicants (cytochrome P450), besides, it plays a role in immune reactions. Thus, iron is necessary for activation of neutrophils and for realization of their function being a component of peroxide- and nitroxide-generating enzymes and an integral component of myeloperoxidase [11, 12, 13]. Iron participates in regulation of production of cytokines and in synthesis of protein by lymphocytes [14]. All groups of protozoa, fungi, bacteria (except non-pathogenic lactobacilli and *Borrelia burgdorferi*) need iron for their vital activity [15]. Binding of iron with transferrin and ferritin causes reduction in bacterial growth [16]. Increase in concentration of iron in destructive forms of the pulmonary tuberculosis is probably of compensatory character promoting inactivation of toxic peroxide compounds, since iron is a constituent of catalase and peroxidase.

Zinc participates in synthesis and reparation of DNA, in regeneration of tissues, immunogenesis, functioning of the endocrine

system, etc. It is a competitive antagonist of calcium and magnesium, it promotes endonuclease activity and prevents apoptosis [17]. Zinc is a component of carbonic anhydrase that catalyzes hydration of carbon dioxide. This enzyme is important for maintenance of acid-base homeostasis, for respiration, calcification, resorption of bones. Carbonic anhydrase is anchored to the membrane of lung capillaries through glycosylphosphatidylinositol. There exists information about the ability of Zn^{2+} to induce expression of immunophilins in lymphocytes that protect cells against toxic influences and serve as immunogens of T-lymphocytes [18]. The role of zinc in potentiation of cell-mediated and humoral immunity directed against bacteria, viruses and tumor cells is shown. Zinc stimulates development of T-lymphocytes in the thymus, differentiation of B-lymphocytes to immunoglobulin-secreting cells with the help of Zn^{2+} -dependent finger proteins [19]. Besides, it stimulates maturation of CD4 and CD8 lymphocytes in culture and expression of the major histocompatibility complex molecules on macrophages. It regulates antibody response, enhances activity of phagocytosis [20], stimulates release of IL-2 and γ -interferon. Increase in the concentration of zinc in blood plasma in pulmonary tuberculosis can be explained by activation of protective mechanisms preventing free-radical oxidation of cells, since zinc, as well as copper, is a component of Zn-Cu superoxide dismutase. Zinc activates liberation of tumor necrosis factor that possesses cytotoxic, cytostatic effect and the ability to activate necrosis [21].

Conclusions

Analysis of the level of calcium, copper, iron, zinc may be used for determination of transition of the early form of pulmonary tuberculosis to infiltrative and/or cavernous form associated with decay of the lung tissue, when a patient becomes epidemiologically dangerous for the surrounding people.

The work was carried out owing to the regional grant of government of Nizhny Novgorod region in the field of science, engineering and technology for 2016.

No conflict of interest.

References

1. Ravil'one MK, Korobicyn AA. Likvidacija tuberkuleza- novaja strategija VOZ v eru celestvo jchivogo razvitija, vklad Rossijskoj Federacii [Elimination of tuberculosis is a new WHO strategy in the era of stable development, the contribution of the Russian Federation]. *Tuberkulez i bolezni legkih. [Tuberculosis and lung diseases]*. 2016; 94 (11): 7-15. (in Russian)
2. Rieder HL. *Epidemiologic basis of tuberculosis control. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*; 1999. 162 p.
3. Oberlis D, Harland B, Skal'nyj A. Biologicheskaja rol' makro- i mikrojelementov u cheloveka i zhivotnyh. [Biological role of macro- and microelements in humans and animals.] SPb.: Nauka; 2008. 544 p. (in Russian)
4. Novickij VV, Strelis AK, Urazova OI, Shil'ko TA, Esimova IE, Voronkova OV, Sinicina VA, Filinjuk OV, Ivanova EV, Baranova OV, Tkachenko SB. Makro- i mikro jelementy mononuklearov krovi u bol'nyh tuberkulezom legkih [Macro and microelements of blood mononuclear cells in patients with pulmonary tuberculosis]. *Mikrojelementy v medicine [Microelements in medicine]*. 2006; 7 (2): 33-8. (in Russian)
5. Irfan A, Srivastava VK, Prasad R, Mohd Y, Safia, Saleem M, Wahid A. Deficiency of Micronutrient Status in Pulmonary Tuberculosis Patients in North India. *Bio-medical Research*. 2011; 22 (4): 449-54.
6. Mohan G, Kulshreshtha S, Sharma P. Zinc and copper in Indian patients of tuberculosis: impact on antitubercular therapy. *Biol. Trace Elem Res*. 2006; 111 (1-3): 63-9.
7. Niizuma H, Fujii K, Sato A, Fujiwara I, Takeyama J, Imaizumi M. PTHrP-independent hypercalcemia with increased proinflammatory cytokines and bone resorption in two children with CD19-negative precursor B acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49 (7): 990-3.
8. Gromova OA, Torshin IJu, Grishina TR, Lisica AV. Perspektivy ispol'zovanija preparatov na osnove organicheskikh solej kal'cija. Molekuljarnye mehanizmy kal'cija [Prospects for using drugs based on organic calcium salts. Molecular mechanisms of calcium]. *Lechashhij vrach [The attending physician]* 2013; 4: 42-4. (in Russian)
9. Zenkov NK, Lankin VZ, Men'shnikova EB. *Okislitel'nyj stress [Oxidative stress]*. M.: Nauka; 2004. 343 p. (in Russian)
10. Idz M. Vse o vitaminah i mikrojelementah [All about vitamins and microelements]. M.: Praktika; 1995. 382 p. (in Russian)
11. Oppenheimer SJ. Iron and Its Relation to Immunity and Infectious Disease. *J. Nutr*. 2001; 131: 616-35.
12. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J. Nutr*. 2001; 131: 568-80.
13. Ahluwalia N, Sun J, Krause D, Mastro A, Handte G. Immune function is impaired in irondeficient, homebound, older women. *Am. J. Clin. Nutr*. 2004; 79: 516-21.
14. Novikova I A. Zhelezo I immunnyj otvet [Iron and immune response]. *Problemy zdorov'ja i jekologii [Problems of health and ecology]*. 2014; (30): 42-8. (in Russian)
15. Bhaskaram P. Micronutrient malnutrition, infection, and immunity: An overview. *Nutr Rev*. 2002; 60: 40-5.
16. Kumar V, Choudhry VP. Iron Deficiency and infection. *Indian J Pediatr*. 2010; 77 (7): 789-93.
17. Skal'nyj AV. *Cink i zdorov'e cheloveka [Zinc and human health]*. Orenburg: RIK GOUOGU; 2003. 80 p. (in Russian)
18. Kudrin AV, Skal'nyj AV. Mikrojelementy v onkologii. Chast' 2. Mikrojelementy i protivopuholevyj immunitet [Microelements in oncology. Part 2. Microelements and antitumor immunity]. *Mikrojelementy v medicine [Microelements in medicine]*. 2001; 2 (2): 31-9. (in Russian)
19. Hosea HJ, Rector ES, Taylor CG. Zinc-deficient rats have fewer recent thymic emigrant (CD90⁺) T lymphocytes in spleen and blood. *J. Nutr*. 2003; 133 (12): 4239-42.
20. Di Costanzo L, Pique ME, Christianson DW. Crystal structure of human arginase I complexed with thiosemicarbazide reveals an unusual thiocarbonyl u-sulfide ligand in the binuclear manganese cluster. *J. Am. Chem. Soc*. 2007; 129 (20): 6388-89.

21. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfami-

lies: integrating mammalian biology. Cell. 2001; 104 (4): 487-501.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Obukhova L.M. –PhD, DSc, associate professor of the department of biochemistry G.Ya. Gorodiskaya, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod.

E-mail: ObuhovaLM@yandex.ru

Aliyev A.V. – PhD, competitor of the Department of Public Health and the Organization of Public Health of the Azerbaijan Medical University, Baku.

E-mail: amirvugar@mail.ru

Evdokimov I.I. – PhD, scientific worker of the laboratory of analytical chemistry of Institute of Chemistry of High-Purity Substances of the Russian Academy of Sciences Nizhny Novgorod.

E-mail: ilya.hjf@rambler.ru

Shprykov A.S. – MD, PhD, DSc, professor, department of phthysiology I.S. Nikolaev, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod.

Korobov A.A. – 4th year student of the Faculty of Medicine, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod.

E-mail: korobov.yra@yandex.ru