

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 613.63:616.8-097

Г.М. Бодиевкова, Е.В. Боклаженко

## РОЛЬ НЕЙРОТРОПНЫХ АНТИТЕЛ В ФОРМИРОВАНИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ

ФБГУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (Ангарск)

Одним из перспективных направлений современной нейрофизиологии и медицины является использование нейроспецифических белков в качестве маркеров различных патологических изменений, происходящих в ЦНС. В связи с этим целью работы явилось выявление закономерностей изменений в содержании АТ к нейроспецифическим белкам при хроническом воздействии на работающих нейротоксикантов различной химической природы. Под наблюдением находились 170 мужчин с различными стадиями нейроинтоксикации винилхлоридом и ртутью, в том числе 79 работающих в производстве винилхлорида в контакте с винилхлоридом + дихлорэтаном, а также 81 мужчина, работающий в производстве каустика в условиях воздействия паров металлической ртути. Контрольную группу составили «условно» здоровые мужчины в количестве 10 человек, не имеющие в профессиональном маршруте контакта с веществами нейротоксического действия. Определение концентрации аутоантител к миелин-ассоциированному гликопротеину (АТ к МАГ) в сыворотке крови проводили с использованием стандартного твердофазного иммуноферментного метода с помощью тест-систем фирмы BUHLMANN (Швеция). Выявление уровня антинейрональных антител в человеческой сыворотке методом непрямого иммунофлуоресценции проводили, используя реактивы фирмы IMMCO Diagnostics (Canada). Статистическую обработку результатов проводили с использованием ППП «Statistica 6.0». В результате исследований установлено, что у здоровых стажированных работников и лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации, работающих в условиях воздействия винилхлорида и дихлорэтана выявлено повышение концентрации АТ, по сравнению с группой контроля. Результаты исследований позволили установить повышение уровней АТ к МАГ у работников с начальными проявлениями нейроинтоксикации ртутью, по сравнению с группой контроля. Также установлено, что у больных с хронической ртутной интоксикацией концентрация АТ к МАГ достоверно возросла относительно здоровых лиц и лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации. При этом следует отметить, что средние значения показателя у пациентов с ХРИ, в клинической картине которых преобладали астенические расстройства, и у больных с преобладанием когнитивных нарушений достоверно различались как между собой, так и относительно лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации и группы контроля. При этом у пациентов с преобладанием когнитивных нарушений выявлены более высокие уровни АТ, по сравнению с пациентами с преобладанием астенических расстройств. Установленные различия в интенсивности аутоиммунных реакций у работников, индуцированных воздействием ртути и винилхлорида (наиболее выраженные при воздействии ртути), по-видимому, свидетельствуют о различных механизмах, лежащих в основе развития нейроинтоксикации. Определение нейрональных антител может не только служить диагностическим признаком развития патологического процесса в нервной ткани, но и свидетельствовать о необходимости проведения профилактики и реабилитации работающих в контакте с нейротоксикантами.

**Ключевые слова:** иммунореактивность, нейротоксиканты, работники химических производств

## ROLE OF NEUROTROPIC ANTIBODIES IN FORMING OF NEUROLOGICAL DISORDERS IN EMPLOYEES OF CHEMICAL PRODUCTION

G.M. Bodienkova, E.V. Boklazhenko

East-Siberian Scientific Center of Human Ecology SB RAMS, Irkutsk

Using the neurospecific proteins as the markers of different pathological changes in CNS is known to be one of the perspective trends of the modern neurophysiology and medicine. That's why, this work aimed to reveal the change regularities in the antibody (AB) content to the neurospecific proteins in chronic exposure to the neurotoxicants of different chemical nature of employees. 170 workers males have been examined including 79 employees working at the production of vinyl chloride and exposed to vinyl chloride plus dichloroethane, as well as 81 males working at the production of caustic under conditions of the exposure to the metallic mercury vapours including. Measuring the autoantibody concentration to the myelin-associated glycoprotein (MGA) (AT to MAG) in the blood sera was performed using the standard hard-phasic immune-enzymic method by means of the test-system of the Company BUHLMANN (Sweden). As a result of studies it was found that the increase in the AB concentration has been revealed in the healthy employees with a long-term working period and the persons with the initial manifestations of neurointoxication, working under conditions of the exposure to vinyl chloride and dichloroethane compared with the control group. The study results have allowed to reveal the increase in the AB levels to MAG in the employees with the initial manifestations of neurointoxication compared with the control group.

It is worth to be noted that the AB concentration to MAG was significantly found to increase in the patients with chronic mercury intoxication compared to the healthy employees and the persons with the initial manifestations of neurointoxication. Thereto, it should be noted that the mean index values in the patients with CMI in the clinical picture in whom

*the asthenic disorders prevailed and in the patients with the prevalence of the cognitive disorders were significantly found to differ both between them and relatively to the persons with the initial manifestations of neurointoxication as well as the control group. Moreover, the higher AB levels have been revealed in the patients with the prevalence of the cognitive disorders compared with the patients with the prevalence of the asthenic disorders. The differences revealed in the intensity of the autoimmune responses in the employees induced by the exposure to mercury and vinyl chloride (more expressed in exposure to mercury) may possibly testify the different mechanisms based on the neurointoxication development.*

*Determining the neuronal antibodies may serve not only as the diagnostic tool of the pathological process development in the nervous tissue but it may testify the need of performing the measures of prevention and rehabilitation of the employees exposed to the neurotoxicants.*

**Key words:** *immunosensitiveness, neurotoxicants, employees of chemical productions*

В настоящее время проблема токсических поражений нервной системы актуальна для медицины труда, профессиональной патологии и экологии человека в целом.

Одним из перспективных направлений современной нейрофизиологии и медицины является использование нейроспецифических белков в качестве маркеров различных патологических изменений, происходящих в ЦНС [7]. В связи с этим большое внимание в последние годы уделяется изучению механизмов формирования поражений ЦНС от воздействия химических веществ, обладающих нейротропным действием. Имунная система здорового человека продуцирует антитела к разнообразным антигенам собственного организма. Наличие аутоантител у практически здоровых людей свидетельствует о том, что образование их является физиологическим процессом [3, 8, 9]. Естественные нейротропные антитела класса IgG синтезируются в организме каждого здорового человека и являются молекулами, участвующими в регуляции, сопряжении и упорядочивании активности нервных клеток. У больных с разными формами заболеваний ЦНС в крови кумулируются аутоантитела к нейрональным и глиальным элементам, мозгоспецифическим белкам, нейротрансмиттерам и их рецепторам, нейропептидам, которые могут являться предикторами функциональных нарушений или свидетелями патологического процесса в ЦНС. В современный период накоплены убедительные данные, свидетельствующие о том, что иммунная система во многом определяет устойчивость организма к воздействию производственных факторов, являясь важнейшей составляющей в комплексе компенсаторно-приспособительных механизмов [4]. Вместе с тем ранние формы профессиональных поражений нервной системы у работающих могут оставаться клинически незаметными, что затрудняет в последующем обоснование профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний [2].

В связи с вышеизложенным **целью** настоящей работы явилось выявление закономерностей изменений в содержании АТ к нейроспецифическим белкам при хроническом воздействии на работающих нейротоксикантов различной химической природы.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 170 мужчин, в том числе: 79 работающих в производстве винилхлорида в контакте с винилхлоридом + дихлорэтаном, из них 53 «практически» здоровых стажированных работника и 26 работников с начальными проявлениями

нейроинтоксикации винилхлоридом, характеризующейся астеническим (эмоционально-лабильным) расстройством с вегетативной дисфункцией; 81 работающий в производстве каустика в условиях воздействия паров металлической ртути, из них 28 стажированных работников с начальными проявлениями нейроинтоксикации, основным клиническим синдромом которой было астеническое (эмоционально-лабильное расстройство), 14 пациентов с впервые установленным диагнозом хронической ртутной интоксикации и 39 пациентов в отдаленном периоде нейроинтоксикации ртутью. Из числа пациентов в отдаленном периоде нейроинтоксикации ртутью были выделены лица с преобладанием астенических расстройств и больные с преобладанием когнитивных нарушений. Контрольную группу составили «условно» здоровые мужчины (10 человек) репрезентативного возраста, не имеющие в профессиональном маршруте контакта с веществами нейротоксического действия. Определение концентрации аутоантител к миелин-ассоциированному гликопротеину (АТ к MAG) в сыворотке крови проводили с использованием стандартного твердофазного иммуноферментного метода с помощью тест-систем фирмы BUNLMANN (Швеция). Выявление уровня антинейрональных антител в человеческой сыворотке методом непрямой иммунофлуоресценции проводили, используя реактивы фирмы IMMCO Diagnostics (Canada). В рамках соблюдения Хельсинкской декларации исследования выполнены с информированного согласия пациентов в Ангарском филиале ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН, не ущемляли права и не подвергали опасности благополучие обследованных рабочих.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы «Statistica 6.0». Применялись общепринятые методы вариационной статистики. Определялась нормальность распределения количественных признаков. Полученные данные представлены в виде средних арифметических значений показателей (M) и стандартного отклонения (SD). В случае отсутствия правильного распределения использовались непараметрические методы с использованием критерия Уилкоксона – Манна – Уитни.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая, что одним из основных иммунологических показателей аутоиммунного демиелинизирующего процесса служит повышенный уровень аутоантител к миелин-ассоциированному гликопротеину (анти-MAG), нами проведено изучение содержания этих аутоантител в сыворотке крови

работающих в контакте с веществами, обладающими нейротропным действием в зависимости от стадии развития патологического процесса. Известно, что MAG принадлежит к молекулам клеточной адгезии, экспрессируется на олигодендроглиоцитах, шванновских клетках и является медиатором взаимодействий олигодендроглиоцитов между собой и с нейронами. При миелинизации аксонов он также обнаруживается на их внешних поверхностях и прилежащих поверхностях клеток, формирующих миелин [6]. В результате исследований установлено, что у здоровых стажированных работников и лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации, работающих в условиях воздействия винилхлорида и дихлорэтана, выявлено повышение концентрации АТ (до  $376,9 \pm 18,9$  ВТУ и  $369,5 \pm 26,6$  ВТУ соответственно) по сравнению с группой контроля ( $275,6 \pm 20,1$  ВТУ). У лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации, работающих в контакте с парами металлической ртути, также наблюдалось повышение уровней АТ до  $365,83 \pm 19,47$ . Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с хронической ртутной интоксикацией сывороточная концентрация аутоантител достоверно возросла до  $510,05 \pm 23,13$  ВТУ относительно работающих с начальными проявлениями нейроинтоксикации и здоровых лиц ( $p = 0,00001$ ). При этом следует отметить, что средние значения показателя у пациентов с преобладанием астенических расстройств и больных с преобладанием когнитивных нарушений достовер-

но различались как между собой ( $451,7 \pm 33,63$  ВТУ и  $596,7 \pm 118,11$  ВТУ соответственно;  $p \leq 0,05$ ), так и относительно лиц с начальными проявлениями и группы контроля (рис. 1).

Таким образом, можно полагать, что клинические проявления ХРИ сопровождаются значительным возрастанием синтеза аутоАТ к MAG, участвующих в процессах нейродегенерации. При этом у пациентов с преобладанием когнитивных нарушений выявлены более высокие уровни АТ, по сравнению с пациентами с преобладанием астенических расстройств. Полученные данные согласуются с ранее выполненными исследованиями [1], свидетельствующими о нарушении баланса  $CD_4$ -лимфоцитов ( $Th_1/Th_2$ ) у больных с нейроинтоксикацией в сторону пролиферации клонов типа  $Th_1$ , обуславливающих формирование клеток-эффекторов гиперчувствительности замедленного типа к антигенам мозга и появление АТ к мозгоспецифическим белкам. В связи с этим есть основание считать, что определение уровней аутоантител к MAG может являться одним из информативных показателей выраженности аутоиммунных процессов у пациентов с хронической ртутной интоксикацией. Изменение уровней аутоантител может иметь патогенетическое либо саногенетическое значение, а также играть роль свидетеля органического поражения нервной системы, учитывая результаты клинических исследований, согласно которым наличие эквивалентных дипольных

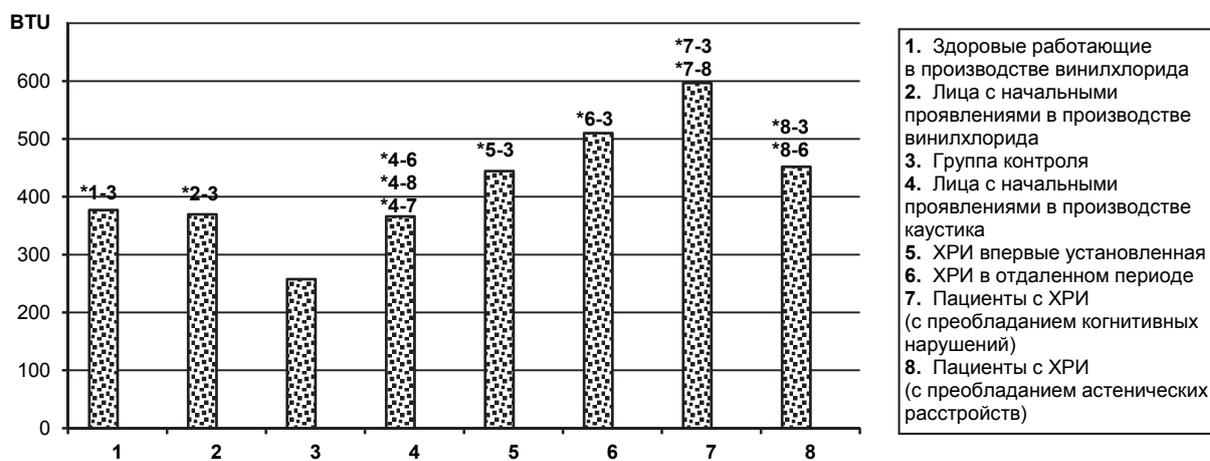


Рис. 1. Уровни аутоантител к миелин-ассоциированному гликопротеину у работающих в контакте с различными нейротоксикантами: \* – различия по критерию Манна – Уитни достоверны при  $p < 0,05$ .

Таблица 1

Частота выявления антител к нейрональным антигенам у работающих в контакте с различными нейротоксикантами

Специфические антитела	Работающие в контакте с			
	парами металлической ртути		хлорированными углеводородами	
	Практически здоровые (n = 16)	С начальными проявлениями нейроинтоксикации (n = 29)	Практически здоровые (n = 9)	С начальными проявлениями нейроинтоксикации (n = 35)
Только к клеткам Пуркинье	$37,5 \pm 12,1^{*1-3}$	$44 \pm 9,2^{*2-4}$	$11,1 \pm 10,5$	$20 \pm 6,8^{*4-2}$
К нейронам мозжечка (клеткам Пуркинье + клеткам зернистого слоя)	$12,5 \pm 8,3$	$16 \pm 6,8$	$11,1 \pm 10,5$	0

Примечание: \* – различия по критерию Манна – Уитни достоверны при  $p < 0,05$ .

источников активности ЭЭГ в зонах мозжечка было характерно для всех этапов патологического процесса при ртутной интоксикации [5]. Интересным, на наш взгляд, являлось выявление специфических АТ к нейрональным белкам (табл. 1).

Представленные в таблице данные демонстрируют различия в частоте выявления антител к нейронам мозжечка, а именно к клеткам Пуркинье, среди здоровых работающих при воздействии ртути и хлорированных углеводов. У здоровых работающих и лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации при воздействии паров металлической ртути повышенные уровни АТ к клеткам Пуркинье зарегистрированы более чем в 2 раза чаще, чем при воздействии хлорированных углеводов.

Таким образом, установленные различия в интенсивности аутоиммунных реакций у работников, индуцированных воздействием ртути и винилхлорида (наиболее выраженные при воздействии ртути), по-видимому, свидетельствуют о различных механизмах, лежащих в основе развития нейроинтоксикации. Наши результаты согласуются с данными исследований, доказывающих как саногенетическую, так и патогенетическую роль нейроспецифических иммунных изменений в развитии нарушений деятельности мозга. Не исключено, что именно нейроаутоиммунный процесс является одним из наиболее важных звеньев патогенеза хронической ртутной интоксикации. Определение нейрональных антител может не только служить диагностическим признаком развития патологического процесса в нервной ткани, но и свидетельствовать о необходимости проведения профилактики и реабилитации работающих в контакте с нейротоксикантами.

#### Сведения об авторах

**Бодиенкова Галина Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией иммунологии ФБГУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: 8 (3955) 55-75-66, 8 (3955) 55-40-92; e-mail: immun11@yandex.ru, imt@irmail.ru).

**Боклаженко Елена Валерьевна** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории иммунологии ФБГУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бодиенкова Г.М. Роль аутоиммунного компонента в формировании патологии нервной системы у ликвидаторов пожара на экологически опасных производствах // Журнал неврологии и психиатрии. – 2001. – № 5. – С. 62–63.
2. Бодиенкова Г.М., Колесникова Л.И., Тимофеева С.С. Иммунореактивность населения и качество окружающей среды Прибайкалья. – Иркутск, 2006. – 222 с.
3. Добродеева Л.К. Синькова Л.В., Лютфалиева Г.Т. и др. Содержание аутоантител у практически здоровых людей // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, № 1. – С. 99–107.
4. Крыжановский Г.Н. Нейроиммунопатология // Аллергология и иммунология. – 2004. – № 1. – С. 191.
5. Катаманова Е.В. Нарушения функциональной активности мозга при профессиональном воздействии нейротоксикантов: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Иркутск, 2012. – 46 с.
6. Лютфалиева Г.Е., Добродеева Л.К. Аутоантитела: физиологическое значение в регуляции гомеостаза // Экология человека. – 2007. – № 8. – С. 38–42.
7. Полетаев А.Б. Новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека: Методические рекомендации для врачей. – М., 2011. – С. 64.
8. Grabar P. Hypothesis. Auto-antibodies and immunological theories: an analytical review // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1975. – Vol. 4. – P. 453–466.
9. Rodman T, Stephen E., Sullivan J.J., Winston R. Innate natural antibodies. Primary roles indicated by specific epitopes // Hum. Immunol. – 1997. – Vol. 55, N 2. – P. 87–95.