

Т.И. Виткина, Л.В. Веремчук, П.Ф. Кикун

ВОЗДЕЙСТВИЕ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС ЖИТЕЛЕЙ ПРОМЫШЛЕННЫХ ЦЕНТРОВ ПРИМОРСКОГО КРАЯ

Владивостокский филиал ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО
РАМН – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения
(Владивосток)

Проведена оценка совокупного воздействия факторов окружающей среды на иммунометаболические параметры жителей промышленных центров Приморского края. В исследовании участвовало 1128 здоровых людей, проживающих на территории Приморского края не менее 10 лет. Был разработан интегральный индекс воздействия (ИИВ), учитывающий градиент «отклика организма» на совокупное действие множества факторов среды (природно-климатических, техногенных, социально-экономических и др.). С применением градиентного подхода в Приморском крае были выделены 4 категории местностей: с относительно благоприятной (ИИВ > 0,4), умеренной (ИИВ = 0,3–0,4), относительно неблагоприятной (ИИВ = 0,2–0,3) и неблагоприятной средой обитания (ИИВ < 0,2). На втором этапе исследования была сформирована база данных нормированных иммунометаболических параметров здоровых людей, проживающих в промышленных центрах Приморского края. Нормирование осуществлялось относительно значений изучаемых показателей здоровых лиц, проживающих в наиболее благоприятных условиях (ИИВ > 0,4). С применением кластерного анализа была проведена классификация объектов методом K-means, что позволило выявить 3 иммунометаболических фенотипа. Компенсированный фенотип соответствует первой фазе приспособления организма – активации параметров. Усиление воздействия приводит к формированию субкомпенсированного, а при разрушении адаптационного фонда организма – декомпенсированного фенотипа. Распределение удельного веса здоровых лиц с выделенными фенотипами среди населения, проживающего на территориях с различной экологической нагрузкой, демонстрирует следующие зависимости: компенсированный и субкомпенсированный фенотипы преобладают в зонах с более благоприятными условиями проживания, процентное отношение декомпенсированного фенотипа возрастает с ухудшением экологической ситуации. На территориях, где экологическая нагрузка превышает адаптационный потенциал организма, преобладают субкомпенсированный и декомпенсированный фенотипы. Выявленные нарушения при неблагоприятном сочетании экзогенных и эндогенных факторов риска могут являться основой для формирования заболеваний.

Ключевые слова: окружающая среда, иммунометаболический статус, Приморский край

THE EFFECT OF ENVIRONMENTAL FACTORS ON THE IMMUNE-METABOLIC STATUS OF PEOPLE LIVING IN INDUSTRIAL AREAS OF PRIMORSKY REGION

T.I. Vitkina, L.V. Veremchuk, P.F. Kikun

Vladivostok Branch of Far Eastern Research Centre for Physiology and Respiratory Pathology SB RAMS
– Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Vladivostok

The estimation of the total effect of the environment on immune-metabolic parameters of people living in industrial areas of Primorsky region was conducted. The study involved 1128 healthy people living in the Primorsky region for at least 10 years. Integrated exposure index (IIE) that takes into account the gradient of "response of the body" to the combined effects of multiple environmental factors (climatic, technological, socioeconomic, etc.) was developed. With use of gradient approach in Primorye 4 categories of areas were identified: the relatively favorable (IIE > 0,4), moderate (IIE = 0,3–0,4), relatively unfavorable (IIE = 0,2–0,3) and unfavorable environment (IIE < 0,2). In the second phase of the study database of normalized immune-metabolic parameters of healthy people living in the industrial centers of the Primorsky region was established. The valuation was carried out relatively to the values of the studied parameters of healthy individuals living in the most favorable conditions (IIE > 0,4). With the use of cluster analysis the classification of objects method K-means was performed, which revealed three immune-metabolic phenotypes. Compensated phenotype corresponds to the first phase of the adaptation of the organism – the activation parameters. Increased exposure leads to the formation of subcompensated phenotype, and the destruction of the body of the adaptation fund – to the formation of decompensated phenotype. The distribution of the proportion of healthy individuals with selected phenotypes in the population living in the areas with different environmental pressure shows the following dependencies: compensated and subcompensated phenotypes prevalent in areas with better living conditions, the percentage of decompensated phenotype increased environmental degradation. In areas where environmental load exceeds the capability to adapt the body subcompensated and decompensated phenotypes prevail. Violations identified unfavorable combination of endogenous and exogenous risk factors may be the basis for the formation of disease.

Key words: environment, immunometabolic status, Primorsky region

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время на территории Приморья наблюдается ухудшение состояния здоровья населения. Возникновение различных форм заболеваний во многом связано с антропологическим загрязнением практически всех компонентов биосферы. Это при-

водит к снижению сопротивляемости организма, развитию хронического стресса и понижению уровня и качества жизни [3, 6, 10, 12]. От состояния систем, поддерживающих определенный уровень резистентности, зависит исход взаимодействия организма и среды. К таким регуляторным системам следует отнести

систему иммунитета, контролирующую структурные преобразования и систему перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты (ПОЛ – АОЗ), являющуюся важнейшим пусковым механизмом химической модификации клеточных мембран и участвующую в процессе энергообеспечения клетки [1, 5].

Целью нашего исследования явилась оценка совокупного воздействия факторов окружающей среды на иммунометаболические параметры здоровых жителей промышленных центров Приморского края.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучали состояние окружающей среды 11 промышленных центров Приморского края (Арсеньев, Артем, Большой Камень, Владивосток, Дальнегорск, Дальнереченск, Лесозаводск, Находка, Партизанск, Спасск-Дальний, Уссурийск). С применением градиентного подхода совокупного воздействия факторов внешней среды на человека рассчитывали интегральный показатель (ИИВ) «отклика» на нагрузки внешней среды [2]. В исследовании участвовало 1128 здоровых людей (средний возраст – 42,4 года), проживающих на территории промышленных центров Приморского края не менее 10 лет. В категорию условно здоровых лиц были отнесены люди, не имеющие профессионального контакта с ксенобиотиками, с отсутствием в анамнезе указаний на наличие обострения хронического воспалительного процесса, отсутствием острых воспалительных процессов менее чем за четыре недели до момента обследования, отрицательными результатами аллергологических кожных проб. Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых.

Гематологические параметры периферической крови определяли на анализаторе Абакус (Австрия). Проводили фенотипирование лимфоцитов периферической крови с помощью моноклональных антител к молекулам CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, CD25+, HLA-DR (Беларусь), определение концентрации Ig класса А, М, G в сыворотке крови иммуноферментным методом (Вектор-Бест, Россия). Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводилось методом П.В. Стручкова [11]. Оценивался уровень ЦИК крупных (С3) и мелких (С4) размеров, рассчитывалось их соотношение К. Оценивали фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарный резерв (ФР), динамику фагоцитарного процесса (СПЗС) [4, 7]. Для анализа бактерицидности нейтрофилов использовался тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ), определялись НСТ резерв (НСТР), индекс активации нейтрофилов (ИАН) и резерв индекса активации нейтрофилов (ИАНР) [4]. Для оценки системы ПОЛ – АОЗ исследовали антиоксидантную активность плазмы крови (АОА), уровень малонового диальдегида (МДА), восстановленного глутатиона (ГЛ), активность глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), каталазы [8]. В конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) оценивали содержание соединений с изолированной двойной связью (СИДС), диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КД, СТ) в фосфолипидах, антирадикальную активность (АРА) [8].

Все исследования проводились с нормированными значениями параметров, что позволило унифицировать расчеты [9]. С применением кластерного анализа (программное обеспечение Statistica 6.0) была проведена классификация объектов. В процессе анализа данные подвергали статистической обработке с расчетом средних показателей, средней стандартной ошибки и сигмальных отклонений (после проверки нормальности распределения). Достоверность разности двух средних или относительных величин оценивали по показателю t-критерия Стьюдента. Критический уровень достижения нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,01.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Факторы природной и антропогенной среды воздействуют на человека совместно, поэтому важным является комплексный подход к оценке качества среды обитания. В связи с этим нами был разработан интегральный индекс воздействия (ИИВ), учитывающий градиент «отклика организма» на совокупное действие множества факторов среды (природно-климатических, техногенных, социально-экономических и др.) [2]. Рассчитанный интегральный индекс воздействия (ИИВ) по территории Приморского края показал разброс показателя ИИВ в пределах от 0,1 до 0,5 (чем выше показатель, тем лучше качественное состояние среды). В результате были выделены 4 категории местностей: с относительно благоприятной (ИИВ > 0,4), умеренной (ИИВ = 0,3–0,4), относительно неблагоприятной (ИИВ = 0,2–0,3) и неблагоприятной средой обитания (ИИВ < 0,2).

На втором этапе исследования была сформирована база данных нормированных иммунометаболических параметров здоровых людей, проживающих в промышленных центрах Приморского края. Нормирование проводилось относительно значений изучаемых показателей здоровых лиц, проживающих в наиболее благоприятных условиях (ИИВ > 0,4). С применением кластерного анализа была проведена классификация объектов методом K-means. На основании выделенных групп сформированы фенотипы, отражающие формирование иммунометаболического дисбаланса под воздействием факторов окружающей среды. Первый фенотип характеризуется возрастанием количества лейкоцитов, процентного содержания лимфоцитов за счет увеличения пула зрелых Т-лимфоцитов (рис. 1). Увеличение уровня Т-хелперов при сохраненном количестве Т-супрессоров приводит к нарушению соотношения этих субпопуляций и падению иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+. Отмечается увеличение содержания как высокопатогенных, так и низкопатогенных циркулирующих иммунных комплексов. Наблюдается повышение содержания фагоцитирующих нейтрофилов и их поглотительной активности, возрастание количества диформазанположительных клеток и интенсивности окислительного метаболизма, сопровождаемое снижением резервного потенциала фагоцитов. О достаточной эффективности фагоцитоза свидетельствует высокий удельный вес клеток, находящихся на конечных стадиях процесса, и нормальный уровень индекса

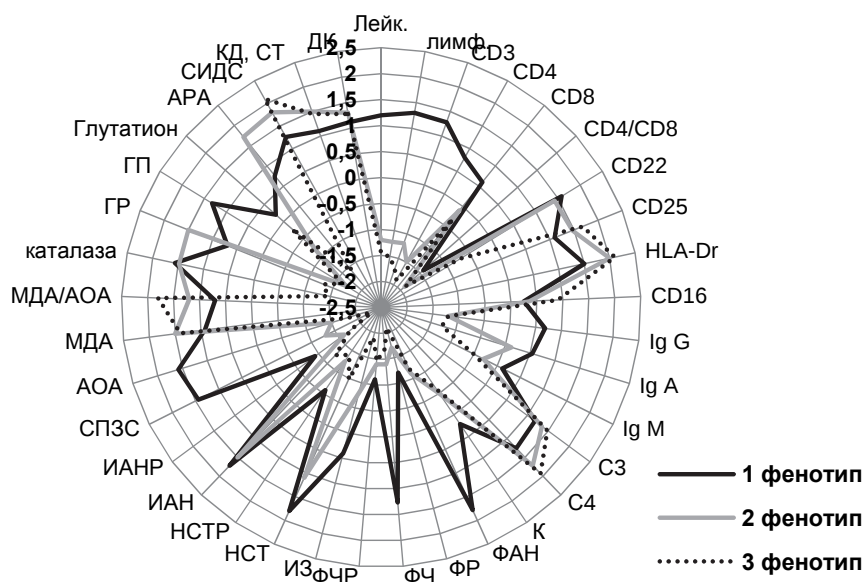


Рис. 1. Иммунометаболические фенотипы.

завершенности. Для данного фенотипа характерно возрастание уровня как антиоксидантной активности, так и перекисного окисления, значение индекса МДА/АОА соответствует верхней границе нормы. Высокий уровень системы АОЗ поддерживается за счет увеличения активации ферментного звена, в первую очередь каталазы и глутатионпероксидазы. В конденсате выдыхаемого воздуха возрастает содержание продуктов перекисного окисления – соединений с изолированной двойной связью, относительного содержания кетодиенов и сопряженных триенов, диеновых конъюгатов.

Второй фенотип определяется снижением большинства параметров клеточного звена иммунитета (рис. 1). Уменьшается содержание лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов. При этом поддерживается высокий уровень В-лимфоцитов, CD25, HLA-Dr. Концентрация IgG снижается. Более высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов наблюдается в сыворотке крови, нежели в первом фенотипе, при этом возрастает доля высокомолекулярных ЦИК. Нарушение функционирования системы неспецифической резистентности выражается в уменьшении процента клеток, участвующих в фагоцитозе и выходящих на завершающие стадии, и недостаточности механизмов элиминации антигена – снижении поглотительной активности, замедлением динамики процесса. Параметры кислородной бактерицидности – НСТ и ИАН – уменьшаются, по сравнению с первым фенотипом, однако превышают нормальный уровень. Индексы, отражающие резервные возможности клеток, снижены. Снижение общей антиоксидантной активности крови сопровождается дисбалансом ферментативного звена АОЗ – повышением уровня каталазы и глутатионредуктазы, сочетается с уменьшением содержания глутатионпероксидазы и глутатиона. Антирадикальная активность в конденсате выдыхаемого воздуха значительно возрастает, по сравнению с первым фенотипом. На этом фоне возрастает уровень МДА и соотношение МДА/АОА в

крови и концентрация соединений с изолированной двойной связью, кетодиенов и сопряженных триенов, диеновых конъюгатов в КВВ.

Для третьего фенотипа характерно усиление дефицита по клеточному звену иммунитета (рис. 1). Более значительное снижение содержания Т-хелперов, по сравнению с супрессорной субпопуляцией Т-лимфоцитов, усугубляет дисбаланс соотношения основных иммунорегуляторных клеток. По сравнению со вторым фенотипом, наблюдается уменьшение уровня В-лимфоцитов, CD25, в то время как содержание естественных киллеров возрастает. Дефекты гуморального звена иммунной системы проявляются в снижении синтеза иммуноглобулинов класса G и A. Наблюдается высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов, уменьшение коэффициента К свидетельствует о накоплении ЦИК малых размеров. Наиболее значимые нарушения выявляются в функционировании системы неспецифической резистентности. Количественный и качественный дефицит параметров фагоцитоза, сходный по направленности со вторым фенотипом, дополняется угнетением окислительного метаболизма, что сказывается на эффективности процесса – значительно снижается суммарный процент завершающих стадий, индекс завершенности. Низкий уровень общей антиоксидантной активности в третьем фенотипе обуславливается угнетением ферментного звена АОЗ. Баланс систем ПОЛ – АОЗ смещен в сторону окислительных процессов, что отражается в увеличении индекса МДА/АОА. Высокое содержание промежуточных продуктов перекисного окисления в КВВ сопровождается снижением местной антирадикальной активности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя полученные результаты, мы пришли к следующим заключениям: первый фенотип базируется на активации функционирования основных гомеостатических систем организма. Данное состояние поддерживается за счет интенсификации процессов

перекисного окисления как на местном, так и на системном уровне. В качестве компенсаторного механизма усиливается деятельность компонентов антиоксидантной защиты, в первую очередь ферментного звена, что позволяет на этом этапе сохранить баланс ПОЛ – АОЗ. Стимуляция работы иммунной системы проявляется в первую очередь в клеточном звене. Параметры, характеризующие состояние эндотоксикоза, не выходят за пределы нормальных значений. Особенности второго фенотипа позволяют характеризовать его как субкомпенсированный. Высокий уровень процессов перекисного окисления вызывает адекватные компенсаторные изменения антиоксидантной защиты только на местном уровне, в то время как системные механизмы блокирования ПОЛ нарушаются. Дисбаланс в функционировании иммунитета проявляется угнетением системы неспецифической резистентности и клеточного звена. Выявленные нарушения опосредуют увеличение накопления эндотоксинов в организме. Третий фенотип по состоянию всех рассматриваемых систем является декомпенсированным. Истощение механизмов регуляции перекисного окисления в организме проявляется на всех уровнях и сопровождается нарастанием явлений эндотоксикоза. Оценка интегральных показателей иммунного статуса показала, что в наибольшей степени повреждается система неспецифической резистентности и клеточный иммунитет.

Распределение удельного веса здоровых лиц с выделенными фенотипами среди населения, проживающего на территориях с различной экологической нагрузкой, демонстрирует следующие зависимости: компенсированный и субкомпенсированный фенотипы преобладают в зонах с более благоприятными условиями проживания, процентное отношение декомпенсированного фенотипа возрастает с ухудшением экологической ситуации. Мы полагаем, что выделенные фенотипы могут рассматриваться как последовательные стадии взаимодействия организма с негативным воздействием окружающей среды в промышленных центрах Приморского края [7]. Формирование иммунометаболических фенотипов, по-видимому, происходит в соответствии с развитием механизмов адаптагенеза организма к изменению условий окружающей среды [1, 12]. Компенсированный фенотип соответствует первой фазе процесса приспособления организма к действию факторов дестабилизирующих гомеостаз – активации параметров. На данном этапе в клетке протекает ряд мобилизационных реакций: интенсифицируются механизмы передачи сигналов, усиливаются синтетические и энергетические процессы, ускоренно синтезируются структуры, необходимые для обеспечения адаптации. Усиление воздействия приводит к постепенному истощению резервных возможностей организма и проявляется в увеличении количества измененных параметров

и углублении патологических изменений. Данные изменения приводят к формированию субкомпенсированного, а при разрушении адаптационного фонда организма – декомпенсированного фенотипа. Выявлен комплекс диагностических критериев нарушения иммунометаболической резистентности под воздействием факторов окружающей среды: иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+, МДА/АОА, ферментативное звено антиоксидантной защиты, содержание промежуточных продуктов ПОЛ в КВВ, резервные индексы фагоцитоза. Выявленные нарушения при неблагоприятном сочетании экзогенных и эндогенных факторов риска могут явиться основой для формирования заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные основы экологической пульмонологии // Пульмонология. – 2000. – № 3. – С. 10–18.
2. Веремчук Л.В. Технология комплексной оценки и типизации среды обитания человека приморских провинций (на примере Приморского края): дис. ... канд. техн. наук. – Владивосток, 1999. – 185 с.
3. Виткина Т.И. Экологическая обусловленность иммунопатологий у жителей Приморского края: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Владивосток, 2000. – 23 с.
4. Кожемякин Л.А., Королюк А.М., Морозов В.Г. и др. Оценка иммунного статуса организма в лечебных учреждениях советской армии и военно-морского флота: метод. пос. – 1987. – 62 с.
5. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях: пособие для врачей. – М.: РКНПК МЗ РФ, 2001. – 78 с.
6. Лусс Л.В., Ильина Н.И., Хаитов Р.М. Экологическая иммунология. – М., 1995. – С. 178–204.
7. Маянский Д.Н., Щербakov В.И., Макарова О.П. Комплексная оценка функции фагоцитов при воспалительных заболеваниях: методические рекомендации. – Новосибирск, 1988. – 31 с.
8. Новгородцева Т.П., Эндакова Э.А., Янькова В.И. Руководство по методам исследования параметров системы «Перекисное окисление липидов антиоксидантная защита» в биологических жидкостях. – Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2003. – 80 с.
9. Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса. – М. – Витебск, 1996. – 282 с.
10. Савченков М.Ф., Савилов Е.Д. Проблемы медицины окружающей среды Сибири // Гигиена и санитария. – 2006. – № 1. – С. 19–20.
11. Стручков П.В. Скрининг-тест для оценки патогенных свойств иммунных комплексов // Лаб. дело. – 1985. – № 7. – С. 410–413.
12. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. – М.: Изд-во ВНИРО, 1995. – 219 с.

Сведения об авторах

Виткина Татьяна Исааковна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований Владивостокского филиала ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения (690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г; тел.: 8 (423) 234-55-02; e-mail: tash30@mail.ru)