

Экспрессия поверхностных маркеров CD25+ и CD95+ на лимфоцитах периферической крови у пациентов с вибрационной болезнью

Курчевенко С.И.¹, Бодиенкова Г.М.^{1,2}

¹ ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665827, г. Ангарск, 12А микрорайон, 3, Россия); ² ФГБОУ ВО «Иркутский национальный исследовательский технический университет» (664074, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 83, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Бодиенкова Галина Михайловна, e-mail: immun11@yandex.ru

Резюме

Обоснование. Развитие и течение вибрационной болезни сопровождаются нарушениями в различных регуляторных системах организма, в том числе иммунной. Важная роль в развитии заболевания отводится нарушениям активационных процессов иммунокомпетентных клеток.

Цель исследования. Дать сравнительную оценку количества лимфоцитов с маркерами ранней (CD25+) и поздней (CD95+) стадий активации и сопоставить их с количеством T-, B-лимфоцитов и их субпопуляций у пациентов с вибрационной болезнью различного генеза.

Методы. В исследование включены 26 мужчин с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации и 28 мужчин – от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации.

Результаты. Установлены особенности экспрессии поверхностных маркеров CD25+ и CD95+ на лимфоцитах периферической крови у пациентов с вибрационной болезнью различного генеза. При вибрационной болезни, сформировавшейся от воздействия локальной вибрации, наблюдалось снижение числа CD25+-лимфоцитов. У лиц с вибрационной болезнью от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации установлено возрастание количества лимфоцитов, экспрессирующих как CD25+, так и CD95+. В результате корреляционного анализа показана прямая зависимость между количеством CD25+ и CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+-лимфоцитов у пациентов с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации и от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации, а также обратная зависимость между CD95+ и CD3+-лимфоцитов при сочетанном воздействии вибрации. У пациентов с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации прямая корреляционная зависимость выявлена между количеством CD95+ и CD4+-лимфоцитов.

Заключение. Выявлены особенности нарушения процессов активации лимфоцитов, характеризующиеся у пациентов с вибрационной болезнью от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации увеличением количества лимфоцитов, экспрессирующих маркеры ранней (CD25+) и поздней (CD95+) стадий активации, а у пациентов с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации обнаружено снижение CD25+-лимфоцитов.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, воздействие локальной и сочетанной вибрации, популяции и субпопуляции лимфоцитов

Для цитирования: Курчевенко С.И., Бодиенкова Г.М. Экспрессия поверхностных маркеров CD25+ и CD95+ на лимфоцитах периферической крови у пациентов с вибрационной болезнью. Acta biomedica scientifica. 2020; 5(2): 24-27. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.4

Expression of CD25+ and CD95+ Surface Markers on Peripheral Blood Lymphocytes in Patients with Vibration Disease

Kurchevenko S.I.¹, Bodienkova G.M.^{1,2}

¹ East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (Microdistrict 12A, 3, Angarsk 665827, Russian Federation);

² Irkutsk National Research Technical University (Lermontov str. 83, Irkutsk 664074, Russian Federation)

Corresponding author: Galina M. Bodienkova, e-mail: immun11@yandex.ru

Abstract

Vibration disease occupies one of the leading places among occupational diseases. The development and course of vibration disease is accompanied by disorders in immune system.

Aim of the study is to provide a comparative assessment of cells with markers of the early (CD25+) and late (CD95+) stage of lymphocyte activation and to compare them with the phenotypic composition of lymphocytes in patients with vibration disease.

Materials and methods. The study includes men aged 36–60 years with vibration disease from exposure to local vibration (26 people) and from combined exposure to local and general vibration (28 people).

Results. The most pronounced changes in the system of lymphocyte apoptosis are observed in patients with vibration disease from the combined effects of local and general vibration, manifested by the increase in the number of CD25+ and CD95+-lymphocytes. Increase of quantity of CD25+ at patients with a vibration disease from impact of local vibration and from the combined impact of local and general vibration is caused by increase in their number on lymphocytes what the direct correlation dependence between quantity of CD25+-lymphocytes and the number of CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+-lymphocytes testifies to.

Conclusions. In patients with vibration disease from the combined effects of local and general vibration, the increase in the number of CD95+ is due to an increase in their density on mature T-lymphocytes, as evidenced by the inverse

relationship between the level of CD95+ and the CD3+-lymphocytes. The obtained data should be taken into account in order to develop new effective methods of prevention, treatment and prediction of the course of vibration pathology.

Key words: vibration disease; exposure to local and combined vibration; lymphocyte populations and subpopulations

For citation: Kurchevenko S.I., Bodienkova G.M. Expression of CD25+ and CD95+ Surface Markers on Peripheral Blood Lymphocytes in Patients with Vibration Disease. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(2): 24-27. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.4

Проблема вибрационной болезни (ВБ) продолжает сохранять свою медико-социальную значимость в связи с высокой распространённостью заболевания среди трудоспособного населения и наносимыми в этой связи социально-экономическими потерями [1, 2]. Известно, что при воздействии вибрации у рабочих уже в ранние сроки развиваются функциональные изменения в нервной и иммунной системах [3, 4]. Согласно современным представлениям, важную роль в регуляции межклеточных взаимодействий играют растворимые дифференцировочные молекулы, продуцируемые клетками иммунной системы [5]. По мнению ряда авторов, при определении функциональной активности иммунокомпетентных клеток целесообразно оценивать экспрессию на мембране лимфоцитов поверхностных маркеров активации апоптоза CD25+ и CD95+ [6]. Путём последнего регулируется ответ лимфоцитов на антигенные стимулы, определяется характер, динамика и длительность иммунного ответа, формирование иммунологической толерантности [7]. «Активационный» апоптоз может развиваться в результате дисбаланса активационных сигналов и/или вследствие экспрессии и последующего связывания специализированных рецепторов индукции апоптоза [8]. Нарушения апоптотической регуляции выявляются при хроническом радиационном воздействии [9], в условиях воздействия монооксида углерода и ультрафиолетового света [10] и пр. Вместе с тем, исследования, посвящённые нарушениям регуляторных процессов апоптоза лимфоцитов при вибрационной болезни немногочисленны [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дать сравнительную оценку количества лимфоцитов с маркерами ранней (CD25+) и поздней (CD95+) стадий активации и сопоставить их с количеством Т-, В-лимфоцитов, их субпопуляций у пациентов с вибрационной болезнью от воздействия вибрации различного генеза.

МЕТОДЫ

Под наблюдением в клинике института находились 54 мужчины с ВБ. Диагноз установлен врачами-пропатогами согласно МКБ–10. В первую группу включены 26 пациентов с ВБ, развившейся при воздействии локальной вибрации (сборщики-клепальщики, слесари-сборщики, слесари механосборочных работ) в возрасте $49,61 \pm 1,44$ года и стажем работы в контакте с вибрацией $19,9 \pm 1,06$ года. Вторую группу составили 28 пациентов с ВБ, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации (машинисты бульдозеров, лесовозов, крановщики, водители погрузчиков, трактористы) в возрасте $51,45 \pm 0,87$ года и стажем работы – $25,5 \pm 2,13$ года. Группа сравнения состояла из 27 практически здоровых мужчин сопоставимых по возрасту (средний возраст – $50,23 \pm 2,04$ года), не имеющих клинико-лабораторных признаков иммунологической недостаточности, сопутствующих заболеваний и не контактирующих в процессе трудовой деятельности с вибрацией.

Материалом для исследования служила периферическая кровь, взятая утром натощак из локтевой вены в пробирку с гепарином. С помощью коммерческих моноклональных антител, меченых ФИТЦ («Сорбент» Россия), определяли количество лимфоцитов CD25+ – маркеров ранней стадии активации, которые принимают участие в защите клетки от апоптоза, CD95+ – маркеров поздней активации, свидетельствующих о готовности лимфоцитов к запуску активационного апоптоза. А также оценивали общее количество Т-лимфоцитов (CD3+), Т-лимфоцитов хелперов (CD4+), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+), натуральных киллеров (CD16+), В-лимфоцитов (CD20+) в соответствии с методикой, прилагаемой к данной панели моноклональных антител.

Протокол исследований согласован с локальным этическим комитетом ФГБНУ ВСИМЭИ. Исследования выполнены с информированного согласия пациентов в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования».

Статистический анализ данных выполняли в программе Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) с применением непараметрических методов (U-критерий Манна – Уитни, коэффициент корреляции по Спирмену). Описание выборки проводили с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 процентилей (Q25–Q75). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате исследований у пациентов с ВБ от воздействия локальной вибрации наблюдалось снижение относительного количества CD25+-лимфоцитов (10 (9–12) %) относительно группы сравнения (15 (10,020,0) %, $p = 0,002$). Следует отметить, что молекула CD25+ является рецептором к IL-2, нарушение продукции которого приводит к резкому снижению пролиферации Т-лимфоцитов, их досрочному апоптозу и, как следствие, к увеличению аутореактивных клеток, что способствует развитию аутоиммунных реакций. Полученные результаты согласуются с ранее выполненными исследованиями, позволяющими констатировать у пациентов с ВБ повышенные уровни ауто-АТ к белкам нервной ткани [12]. Что касается лимфоцитов, несущих на своей поверхности CD95+-рецепторы апоптоза, то их количество, как относительное (10 (7,5–12,5) %), так и абсолютное ($0,37 (0,31–0,67) \times 10^9/\text{л}$) у пациентов с ВБ от локальной вибрации не изменялось (в группе сравнения – $11,0 (9,0–17,0) \%$ и $0,34 (0,24–0,42) \times 10^9/\text{л}$ соответственно).

У пациентов с ВБ от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации зарегистрировано статистически значимое возрастание абсолютного количества CD25+-лимфоцитов до $0,69 (0,43–1,25) \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,001$ и CD95+-лимфоцитов до $0,67 (0,49–1,01) \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,019$ в периферической крови относительно аналогичных параметров группы сравнения ($0,38 (0,29–0,52) \times 10^9/\text{л}$ и $0,34 (0,24–0,42) \times 10^9/\text{л}$ соответственно). Установленное в

наших исследованиях статистическое значимое увеличение численности лимфоцитов, презентующих CD95+, является закономерным проявлением их активации, что обуславливает их высокую чувствительность к FasL-индуцированному апоптозу и характерно для иммуно-воспалительного процесса [13].

Интересны в связи с этим полученные нами данные корреляционного анализа, демонстрирующие наличие положительных корреляционных связей между количеством CD25+-лимфоцитов и количеством основных субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+) как у пациентов с ВБ от воздействия локальной вибрации ($r = 0,75, p = 0,00001$; $r = 0,54, p = 0,005$; $r = 0,59, p = 0,0017$; $r = 0,71, p = 0,00005$; $r = 0,764, p = 0,0006$ соответственно), так и у пациентов с ВБ от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации ($r = 0,70, p = 0,00003$; $r = 0,61, p = 0,0006$; $r = 0,75, p = 0,000003$; $r = 0,70, p = 0,00004$; $r = 0,72, p = 0,000013$ соответственно). Установленный факт может свидетельствовать о том, что CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+-лимфоциты являются основными клетками-продуцентами CD25 и влияют на изменения содержания последнего не за счёт изменения плотности экспрессии на мембране CD25+-рецептора, а преимущественно благодаря численности лимфоцитов. Полученные данные подтверждают результаты других авторов о том, что молекула CD25 экспрессируется на клетках лимфоидного ряда, причём уровень экспрессии увеличивается при развитии активационных процессов [14].

Выявленная у пациентов с ВБ от воздействия локальной вибрации положительная зависимость между количеством CD95+ и CD4+-лимфоцитами ($r = 0,54, p = 0,035$) свидетельствует о том, что Т-лимфоциты-хелперы являются основными продуцентами молекул CD95. В то же время у пациентов с ВБ от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации получена обратная сильная корреляционная зависимость между показателями CD95+ и общим количеством CD3+-лимфоцитов ($r = -0,89, p = 0,001$), которая позволяет предположить, что возрастание молекул CD95+ обусловлено увеличением их плотности на зрелых Т-лимфоцитах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты выполненных исследований позволили выявить особенности изменений в системе апоптоза лимфоцитов. Наиболее выражены активационные реакции у пациентов с вибрационной болезнью от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации, характеризующиеся повышенным уровнем экспрессии CD95+ и CD25+ на лимфоцитах периферической крови. У лиц с ВБ от воздействия локальной вибрации наблюдалось снижение лимфоцитов, экспрессирующих CD25+. Оценка числа лимфоцитов, экспрессирующих CD95+ и CD25+, может явиться информативным показателем в комплексной оценке иммунного статуса и иметь прогностическое значение.

Финансирование

Работа выполнена за счёт финансовых средств, выделенных в рамках Государственного задания ФГБНУ ВСИМЭИ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Катаманова Е.В., Картапольцева Н.В., Русанова Д.В., Нурбаева Д.Ж. Сравнительная характеристика нарушений афферентных проводящих путей у больных с вибрационной болезнью от воздействия локальной и комбинированной вибрации. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010; (1): 17-21.
2. Попова А.Ю. Состояние условий труда и профессиональная заболеваемость в Российской Федерации. *Медицина труда и экология человека*. 2015; (3): 7-13.
3. Бодиевкова Г.М., Курчевенко С.И. Нейроаутоиммунные процессы при вибрационной болезни. *Нейрохимия*. 2018; 35(3): 269-274. doi: 10.1134/S1027813318030020
4. Катаманова Е.В., Бичев С.С., Нурбаева Д.Ж. Значение дисфункции структур головного мозга в патогенезе и формировании клинической картины вибрационной болезни. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012; 8(1): 32-36.
5. Лебедев М.Ю., Шолкина М.Н., Новиков Д.В., Шумилова С.В., Новиков В.В., Караулова А.В. Сывороточное содержание растворимых молекул CD25 и CD95 у ожоговых больных. *Вестник РАМН*. 2017; 72(4): 276-281. doi: 10.15690/vramn772
6. Маризина Ю.В., Неприна Г.С., Кудрявцев Д.В., Селиванова Н.В., Абакушина Е.В. Фенотип лимфоцитов у больных меланомой после иммунотерапии. *Российский биотерапевтический журнал*. 2014; 13(1): 109.
7. Акимова В.Н. Экспрессия CD95 на лимфоцитах периферической крови при острых и хронических абдоминальных заболеваниях. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; (1): 127.
8. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature*. 2000; 407: 770-776. doi: 10.1038/35037710
9. Блинова Е.А., Акеев А.В. Апоптоз лимфоцитов периферической крови у жителей прибрежной территории реки Теча, подвергшихся хроническому радиационному воздействию. *Радиационная биология, радиология*. 2016; 56(1): 26-34. doi: 10.7868/S0869806116010045
10. Артюхов В.Г., Тюнина О.И., Дорохов Е.В. Уровень экспрессии молекул рецепторного комплекса CD95 и CD8 лимфоцитов крови человека в условиях воздействия монооксида углерода и ультрафиолетового света. *Экология человека*. 2016; (7): 37-43.
11. Капустник В.А., Архипкина О.Л. Иммунные изменения у больных с вибрационной болезнью. *Международный медицинский журнал*. 2010; 16 (3): 53-55.
12. Бодиевкова Г.М., Курчевенко С.И. Влияние промышленной вибрации на уровень антител к регуляторным белкам нервной ткани. *Физиология человека*. 2016; 42(5): 97-101. doi: 10.7868/S0131164616050039
13. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Хорева М.В. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа. М.: РГМУ; 2001.
14. Letourneau S, Krieg C, Pantaleo G, Boyman O. IL-2 and CD25-dependent immunoregulatory mechanisms in the homeostasis of T-cell subsets. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123(4): 758-762. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.011

REFERENCES

1. Katamanova EV, Kartapol'tseva NV, Rusanova DV, Nurbaeva DZh. Comparative characteristics of disorders of the afferent pathways in patients with vibrational disease from the effects of local and combined vibration. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010; (1): 17-21. (In Russ.)
2. Popova AYU. Working conditions and occupational morbidity in the Russian Federation. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2015; (3): 7-13. (In Russ.)
3. Bodienkova GM, Kurchevenko SI. Neuroautoimmune processes in vibration disease. *Neyrokhimiya*. 2018; 35(3): 269-274. doi: 10.1134/S1027813318030020 (In Russ.)
4. Katamanova EV, Bichev SS, Nurbaeva DZh. Value of brain structure dysfunction in pathogenesis and formation of clinical

picture of vibration induced disease. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012; (1): 32-36. (In Russ.)

5. Lebedev MYu, Sholkina MN, Novikov DV, Shumilova SV, Novikov VV, Karaulova AV. Soluble CD25 and CD95 molecules level at burns. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2017; 72(4): 276-281. doi: 10.15690/vramn772 (In Russ.)

6. Marizina YuV, Neprin GS, Kudryavtsev DV, Selivanova NV, Abakushina EV. Phenotype of lymphocytes in patients with melanoma after immunotherapy. *Russian Journal of Biotherapy*. 2014; 13(1): 109. (In Russ.)

7. Akimova VN. CD95 expression on peripheral blood lymphocytes in acute and chronic abdominal diseases. *Modern problems of science and education*. 2014; (1): 127. (In Russ.)

8. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature*. 2000; 407: 770-776. doi: 10.1038/35037710

9. Blinova EA, Akleev AV. Apoptosis of peripheral blood lymphocytes in the members of the Techa River cohort chronically exposed to radiation. *Radiation biology. Radioecology*. 2016; 56(1): 26-34. doi: 10.7868/S0869806116010045 (In Russ.)

10. Artyukhov VG, Tyunina OI, Dorokhov EV. The expression level of the molecules of the receptor complex CD95 and CD8 human blood lymphocytes under carbon monoxide and ultraviolet light influence. *Human Ecology*. 2016; (7): 37-43. (In Russ.)

11. Kapustnik VA, Arkhipkina OL. Immune changes in patients with vibration disease. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 16(3): 53-55. (In Russ.)

12. Bodienkova GM, Kurchevko SI. Influence of industrial vibration on the level of antibodies against regulatory proteins of the nervous tissue. *Human Physiology*. 2016; 42(5): 97-101. doi: 10.7868/S0131164616050039 (In Russ.)

13. Kovalchuk LV, Gankovskaya LV, Khoreva MV. *The system of cytokines, complement and modern methods of immune analysis*. Moscow: RSMU; 2001. (In Russ.)

14. Letourneau S, Krieg C, Pantaleo G, Boyman O. IL-2 and CD25-dependent immunoregulatory mechanisms in the homeostasis of T-cell subsets. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123(4): 758-762. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.011

Сведения об авторах

Курчевенко Светлана Ивановна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: immun11@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9155-1008>

Бодиенкова Галина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»; профессор кафедры промышленной экологии и безопасности жизнедеятельности, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Иркутский государственный технический университет», e-mail: immun11@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0428-3063>

Information about the authors

Svetlana I. Kurchevko – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Immuno-Biochemical and Molecular Genetic Studies, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: immun11@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9155-1008>

Galina M. Bodienkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Immuno-Biochemical and Molecular Genetic Studies, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research; Professor at the Department of Industrial Ecology and Life Safety, Irkutsk National Research Technical University, e-mail: immun11@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0428-3063>

Статья получена: 03.02.2020. Статья принята: 13.03.2020. Статья опубликована: 26.04.2020.

Received: 03.02.2020. Accepted: 13.03.2020. Published: 26.04.2020.