

Г.М. Бодиенкова, Р.Ю. Алексеев

## ЗАКОНОМЕРНОСТИ КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ИММУННОГО ОТВЕТА РАБОТАЮЩИХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ВИНИЛХЛОРИДА

Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)

Проведено лабораторно-иммунологическое обследование работающих мужчин в производстве винилхлорида. Установлено, что более выраженное напряжение компенсаторно-приспособительных реакций наблюдается у лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации («группы риска») относительно «практически здоровых». С увеличением дозовой нагрузки винилхлоридом, продолжительности (стажа) воздействия, а также повышением концентрацией винилхлорида в крови, выявлено усугубление изменений в системе иммунитета работающих. Установленные повышенные уровни ауто-АТ: к S-100, B-зав. Са-каналу и ДНК, по-видимому, могут свидетельствовать о ранних изменениях в определенных структурах нервной системы. Одними из ранних и чувствительных показателей, характеризующих формирование резистентности организма к неблагоприятным факторам производственной среды, являются: IgM, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, ауто-АТ к S-100, ауто-АТ к B-зав. Са-каналу, ауто-АТ к ДНК.

**Ключевые слова:** иммунореактивность, винилхлорид, дозовая нагрузка, работающие

## REGULARITIES OF COMPENSATORY-ADAPTIVE REACTIONS IMMUNE RESPONSE OF WORKERS IN CHRONIC EXPOSURE TO VINYL CHLORIDE

G.M. Bodienkova, R.Yu. Alexeyev

Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology ESSC HE SB RAMS, Angarsk

Laboratory and immunological study of male workers in the production of vinyl chloride was conducted. It has established that more pronounced stress of compensatory-adaptive reactions is observed in patients with incipient neurointoxication ("at risk") in comparison to group of "healthy". With increasing radiation exposure to vinyl chloride, duration (length of) exposure, as well as increasing the concentration of chloride in the blood, showed worsening of changes in the immune system of workers. Installed elevated levels of autoantibodies: the S-100, B-head. Ca-channel and the DNA appear to be indicative of early changes in certain structures of the nervous system. Some of the earliest and most sensitive indicators of the formation of body resistance to unfavorable working environment are: IgM, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, autoantibodies to S-100, autoantibodies to the B-head. Ca-channel, autoantibodies to DNA.

**Key words:** immunoreactivity, vinyl chloride, the dose load, workers

Химическая промышленность — одна из ведущих отраслей народного хозяйства — является научно-технической и материальной базой химизации народного хозяйства и играет исключительно важную роль в развитии производительных сил, укреплении обороноспособности государства и в обеспечении жизненных потребностей общества [2]. Одним из важных в народном хозяйстве веществ, получаемых химической промышленностью, является винилхлорид (ВХ) и получаемые из него изделия, сфера применения которых с каждым годом расширяется. Так, в настоящее время в России и во многих странах мира является востребованным производство винилхлорида, на котором многочисленные работающие подвергаются воздействию комплекса хлорированных углеводородов, преимущественно винилхлорида и дихлорэтана. И при длительном контакте с ВХ в условиях производства у работающих может развиваться профессиональная хроническая интоксикация винилхлоридом. ВХ оказывает комплексное токсическое воздействие на организм человека, вызывая поражение нервной системы, костной системы, системное поражение соединительной ткани, сердечно-сосудистой системы, оказывает канцеро-

генное, мутагенное и тератогенное действие [1, 5]. 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. Как правило, ранние формы профессиональных поражений нервной системы у работающих могут оставаться клинически незаметными, что затрудняет в последующем обоснование профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний. Однако, иммунные механизмы, лежащие в основе патогенеза профессиональной хронической интоксикации винилхлоридом к настоящему времени охарактеризованы недостаточно.

Целью работы явилось изучение компенсаторно-приспособительных реакций иммунного ответа работающих в производстве винилхлорида.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено лабораторно-иммунологическое обследование 91 работающего (мужчины) в производстве винилхлорида на ОАО «Саянскхимпласт». В том числе 71 чел. — «практически здоровые»

(стаж работы —  $13,7 \pm 0,8$  года, средний возраст —  $38,9 \pm 1,2$  года) и 20 работающих, имеющих изменения в психоэмоциональной сфере и/или неврологические расстройства («группа риска») (средний стажем работы —  $16,7 \pm 1,4$  года, средний возраст —  $48,2 \pm 1,5$  года), установленных в ходе периодического медицинского осмотра. Группу контроля составили 47 практически здоровых мужчин, не имеющих в профессиональном маршруте контакта с веществами нейротропного действия. Концентрации иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE) и цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , INF- $\alpha$ ) определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства «Вектор Бест» г. Новосибирск, уровни аутоантител (ауто-АТ) к миелин-ассоциированному гликопротеину (MAG) с использованием тест-систем производства BÜHLMANN anti-MAG ELISA (Швеция), уровни нейротропных ауто-АТ класса IgG к белкам: NF-200, GFAP, S-100, ОБМ, вольтажзависимому Са-каналу (В-зав. Са-канал), глутаматным рецепторам (Глу-Р), дофаминовым рецепторам (ДА-Р), ГАМК- рецептрорам (ГАМК-Р), серотониновым рецепторам (Сер-Р), холинорецепторам (АХ-Р), ДНК,  $\beta$ 2 гликопротеину ( $\beta$ 2GP) с помощью набора ЭЛИ-Н-Тест МИЦ «Иммункулус» г. Москва. Расчет дозовой нагрузки винилхлоридом проводился в лаборатории медицины труда (руководитель — д.м.н. В.А. Панков). Концентрации ВХ в крови работающих определяли в лаборатории физико-химических методов исследования (зав. лабораторией — к.б.н. О.М. Журба). Работа выполнена с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и была одобрена комитетом по биомедицинской этике ВСНЦ СО РАМН. Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 0.6», Stat-Soft inc., США (правообладатель лицензии Ангарский филиал ВСНЦ ЭЧ СО РАМН). Достоверность различий в группах оценивали с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Проводился корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Спирмена. Применяли общепринятый уровень значимости  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований позволили выявить изменения в иммунной системе работающих. Так, у более половины «практически здоровых» работающих и лиц «группы риска» выявлено снижение IgM (в 75,51 и 66,66 % случаев соответственно). Повышенные уровни указанного показателя определены в 2,04 % случаев у «здоровых» работающих, а у лиц группы риска не определены. Концентрации IgM в пределах референтных значений обнаружены в 22,45 % случаев «практически здоровых» и в 33,34 % случаев в «группе риска». Обращает на себя внимание разнонаправленный характер изменений уровня IgG в сыворотке крови в обе-

их группах обследованных. Так, у «практически здоровых» работающих усиление продукции IgG в 22,44 %, снижение — в 38,77 % случаев, у лиц «группы риска» наблюдаются повышенные значения показателя в 5,55 % случаев, в то время как у половины обследованных наблюдается снижение указанного показателя. Что касается IgA, то у «практически здоровых» он снижен в 30,61 % случаев, в то время как у лиц «группы риска» в 16,66 % случаев. Если учесть тот факт, что хлорированные углеводороды обладают раздражающим действием на слизистые оболочки, то низкая концентрация IgA в крови может быть обусловлена не только снижением его продукции, но и переходом в секреты слизистых оболочек в повышенном количестве, учитывая, что IgA является одним из основных защитных факторов серозно-слизистых секретов [3]. Следует отметить и возрастание общего IgE у «практически здоровых» так и у лиц «группы риска» (в 46 и 45 % случаев соответственно), что может свидетельствовать о сенсibiliзирующем действии на организм хлорированных углеводородов. Кроме того, анализ средних уровней показал, что у «практически здоровых» работающих снижался IgM ( $1,07 \pm 0,08$  мг/мл в контроле  $2,03 \pm 0,12$  мг/мл,  $p < 0,05$ ), IgA ( $1,83 \pm 0,1$  мг/мл в контроле  $2,07 \pm 0,12$  мг/мл,  $p < 0,05$ ). У лиц «группы риска» снижался IgM ( $0,98 \pm 0,1$  мг/мл) и компенсаторно возрастал IgG ( $34,48 \pm 18,1$  мг/мл в контроле  $10,63 \pm 0,31$  мг/мл,  $p < 0,05$ ). Разнонаправленные изменения отдельных показателей у работающих свидетельствуют о различной степени выраженности адаптационных иммунных реакций организма.

Результаты оценки концентраций про- и противовоспалительных цитокинов у работающих в условиях воздействия хлорированных углеводородов позволили выявить провоспалительную направленность реакций, как у «практически здоровых» - повышение продукции IL-6 (в 4,2 раза), IL-8 (в 14,6 раза), TNF- $\alpha$  (в 4,9 раза), INF- $\alpha$  (в 4,6 раза), INF- $\gamma$  (в 1,2 раза) так и у лиц «группы риска» IL-1 $\beta$  (в 1,5 раза), IL-8 (в 17,4 раза), TNF- $\alpha$  (в 2,2 раза) и INF- $\gamma$  (в 1,2 раза). Вместе с тем, отмечено снижение IL-2 у работающих, но более это выражено у лиц «группы риска» относительно «практически здоровых» и контроля, а также снижение противовоспалительного IL-4 в обеих группах. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов у работающих может свидетельствовать о напряжении компенсаторно-приспособительных механизмов.

Известно, что клинические проявления винилхлоридной интоксикации проявляются преимущественно нарушениями в нервной системе [1]. При этом важную роль в патогенезе многих заболеваний нервной системы играют аутоиммунные механизмы. В связи с чем, нами исследованы уровни аутоантител (ауто-АТ) к различным нейротрофическим белкам. Установлено, что у лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации («группа риска») выявлено достоверное возрастание ауто-АТ к S-100 относительно группы «практически здоровых» работающих. Следует отметить,

что повышенные уровни ауто-АТ к S-100 указывают на изменения в структурах ЦНС, регулирующих эмоциональный статус и др. [4]. Одновременно у лиц «группы риска» достоверно повышались средние значения ауто-АТ к В-зав. Са-каналу. Повышение ауто-АТ к которому характерно для мозжечковой атаксии, бокового амиотрофического склероза и др. [4]. Выявленное повышение ауто-АТ к ДНК у лиц «группы риска», может свидетельствовать о неспецифической иммуноактивации. При этом установлена выраженная тенденция к увеличению в обеих группах уровней ауто-АТ к МАG. Повышение уровней аутоАТ к S-100, В-зав. Са-каналам, ДНК при отсутствии патологических изменений следует расценивать, как защитный физиологический механизм.

Длительность воздействия, и в частности, стаж работы во вредных условиях труда, можно считать фактором риска формирования профессиональных и производственно обусловленных заболеваний, в том числе и изменений иммунологических показателей. Для выявления закономерностей развития иммунного ответа при различной продолжительности воздействия винилхлорида и дихлорэтана работающие были разделены на 3 стажевые группы: I группа – 5–9 лет; II группа – 10–14 лет; III группа – 15 и более лет. В результате исследования (табл. 1), выявлены изменения в иммунной системе в зависимости от продолжительности (стажа) работы, которые характеризовались снижением синтеза в гуморальном звене иммунитета- IgA, IgM в I стажевой группе, далее с увеличением стажа работы (10–14 лет) происходит незначительное повышение IgA, а также наблюдается более выраженное снижение IgM у высокостажированных

работающих относительно контроля. Достоверно высокие концентрации IgG определены у лиц со стажем 5–9 лет. При продолжающемся воздействии отмечено снижение IgG, но при этом его значения остаются выше контроля. Уровень IgE был высоким, но не достоверно. Заслуживает внимания факт изменений цитокинового баланса. А именно, возрастание уровня IL-1β в 2,5 раза и TNF-α в 9,5 раз у длительно (5–9 лет) работающих в сравнении с контролем. Установлено снижение IL-1β в II и III стажевой группе относительно I стажевой группы и контроля. Одновременно происходит понижение IL-2 и значительное повышение IL-8 во всех стажевых группах относительно контроля. Тогда как, IL-6 у работающих со стажем 10–14 и более 15 лет был ниже по сравнению с работающими 5–9 лет, но выше контроля. Вместе с тем, в I стажевой группе происходит снижение противовоспалительного IL-4 по сравнению с контролем и снижение во II стажевой группе (10–14 лет) относительно работающих со стажем 5–9 лет и контроля, так у высокостажированных наблюдается повышение указанного показателя относительно II стажевой группы. Кроме того, следует отметить, изменения в интерфероновом статусе работающих, так обнаружен повышенный уровень INF-α во всех 3 стажированных группах относительно контроля, который достиг максимальных уровней у высокостажированных работающих. У работающих со стажем 5–9 лет и у высокостажированных INF-γ был выше по сравнению с контролем, а со стажем 10–14 лет ниже контроля. Что касается белка S-100β, то выявлены повышенные уровни у высокостажированных работающих относительно работающих со стажем 5–9 лет.

Таблица 1

Изменения показателей иммунореактивности у работающих производства винилхлорида в зависимости от стажа работы (M ± m)

Показатели	Контроль	Стажевые группы					
		I (5–9 лет)		II (10–14 лет)		III (более 15 лет)	
IgA (мг/мл)	2,07 ± 0,12	1,71 ± 0,14 <sup>Δ</sup>	n = 29	1,78 ± 0,14 <sup>Δ, * II-I</sup>	n = 28	2,1 ± 0,21	n = 34
IgM (мг/мл)	2,03 ± 0,12	0,96 ± 0,1 <sup>Δ</sup>	n = 29	1,32 ± 0,1 <sup>Δ</sup>	n = 28	0,9 ± 0,08 <sup>Δ</sup>	n = 34
IgG (мг/мл)	10,6 ± 0,3	61,6 ± 21,2 <sup>Δ</sup>	n = 29	33,9 ± 16,1	n = 28	18,6 ± 7,1 <sup>Δ</sup>	n = 34
IgE (МЕ/мл)	60,2 ± 10,3	115,3 ± 29,7	n = 29	96,9 ± 16,9	n = 28	115,0 ± 25,8	n = 34
IL-1β (пг/мл)	1,15 ± 0,4	2,94 ± 1,8 <sup>Δ</sup>	n = 29	0,35 ± 0,1 <sup>Δ, * II-I</sup>	n = 28	0,38 ± 0,15 <sup>Δ, * III-I, III-II</sup>	n = 34
IL-2 (пг/мл)	16,6 ± 2,5	3,9 ± 1,6 <sup>Δ</sup>	n = 29	2,9 ± 0,8 <sup>Δ</sup>	n = 28	1,8 ± 0,7 <sup>Δ</sup>	n = 34
IL-4 (пг/мл)	10,0 ± 3,0	4,7 ± 1,4 <sup>Δ</sup>	n = 29	1,9 ± 0,9 <sup>Δ, * II-I</sup>	n = 28	7,4 ± 1,7 <sup>Δ, * III-II</sup>	n = 34
IL-6 (пг/мл)	1,68 ± 0,4	15,2 ± 8,6	n = 29	5,4 ± 3,4 <sup>Δ, * II-I</sup>	n = 27	6,1 ± 2,4 <sup>* III-I</sup>	n = 34
IL-8 (пг/мл)	3,01 ± 0,5	51,6 ± 14,4 <sup>Δ</sup>	n = 29	36,0 ± 12,4 <sup>Δ</sup>	n = 27	49,3 ± 14,6 <sup>Δ</sup>	n = 34
INF-γ (пг/мл)	4,79 ± 2,3	7,4 ± 2,0 <sup>Δ</sup>	n = 29	2,8 ± 0,9 <sup>Δ</sup>	n = 28	7,0 ± 1,9 <sup>Δ</sup>	n = 34
INF-α (пг/мл)	2,9 ± 1,4	11,2 ± 2,4 <sup>Δ</sup>	n = 18	9,6 ± 1,9 <sup>Δ</sup>	n = 12	15,0 ± 2,6 <sup>Δ, * III-II</sup>	n = 34
TNF-α (пг/мл)	2,45 ± 0,7	23,4 ± 10,8 <sup>Δ</sup>	n = 29	3,5 ± 1,4 <sup>Δ</sup>	n = 28	5,5 ± 2,6 <sup>Δ</sup>	n = 34
S-100β (нг/л)	66,4 ± 5,1	62,8 ± 13,6	n = 19	106,4 ± 19,2	n = 18	138,7 ± 25,7 <sup>* III-I</sup>	n = 34

Примечание: \* – различия между стажевыми группами, Δ – различия по сравнению с контролем, статистически значимы при p < 0,05–0,001.

Анализ полученных данных свидетельствует о зависимости изменений в иммунной системе у работающих от стажа работы во вредных условиях труда. С возрастанием продолжительности (стажа) воздействия нарастает напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов.

Значительный интерес представляла также оценка взаимосвязи между дозовой нагрузкой винилхлоридом на работающих и изменением иммунологических показателей. В результате исследований установлено, что с увеличением дозовой нагрузки винилхлоридом происходит повышение у «практически здоровых» работающих белка S-100β и аутоАТ к ОБМ ( $r = 0,32$  при  $p = 0,03$  и  $r = 0,39$  при  $p = 0,03$ , соответственно) и снижение концентрации IL-8 в сыворотке крови, о чем свидетельствуют достоверные корреляционные связи ( $r = 0,29$  при  $p = 0,02$ ). В то время, как у лиц «группы риска» происходит рассогласование этих связей и появляется новая обратная связь с IL-1β ( $r = -0,49$  при  $p = 0,02$ ). Так, с увеличением дозовой нагрузки винилхлоридом наблюдается усиление напряжения адаптивных процессов у работающих. Кроме того, нами проведено изучение зависимости между концентрацией винилхлорида в крови и иммунологическими показателями. Результаты позволили выявить у «практически здоровых» работающих обратные корреляционные связи между концентрацией винилхлорида в крови и IgG ( $r = -0,24$  при  $p = 0,04$ ), INF-γ ( $r = -0,32$  при  $p = 0,006$ ), INF-α ( $r = -0,45$  при  $p = 0,006$ ), ауто-АТ к ОБМ ( $r = -0,40$  при  $p = 0,02$ ) и прямые связи с IL-8 ( $r = 0,31$  при  $p = 0,009$ ), ауто-АТ к GFAP ( $r = 0,40$  при  $p = 0,02$ ). В то же время, у лиц «группы риска» изменяется направленность установленной связи между концентрацией ВХ в крови и INF-γ на прямую связь ( $r = 0,36$  при  $p = 0,03$ ) и появляется новая обратная связь с ауто-АТ к β2GP ( $r = -0,36$  при  $p = 0,03$ ). На основании чего, можно считать, что с увеличением винилхлорида в крови и дозовой нагрузки происходит более выраженное напряжение процессов адаптации в иммунной системе. Совокупность результатов

наших исследований, а также данные литературы, свидетельствуют, что наиболее ранними показателями, характеризующими состояние иммунорезистентности работающих, являются- IgM, IL-1β, TNF-α, IL-8, ауто-АТ к S-100, ауто-АТ к ДНК и ауто-АТ к В-зав. Са-каналу.

Таким образом, заключая в целом полученные результаты, следует отметить, что более выраженное напряжение компенсаторно-приспособительных реакций наблюдается у лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации («группы риска») относительно «практически здоровых». С увеличением дозовой нагрузки винилхлоридом, продолжительности (стажа) воздействия, а также повышением концентрации винилхлорида в крови, выявлено усугубление изменений в системе иммунитета. Установленные повышенные уровни ауто-АТ: к S-100, В-зав. Са-каналу и ДНК, по-видимому, могут свидетельствовать о ранних изменениях в определенных структурах нервной системы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Антонюженко В.А. Винилхлоридная болезнь – углеводородный нейротоксикоз. – Горький: Волго-Вятское кн. изд-во, 1980. – 87 с.
2. Ивойлов В.М., Штернис Т.А. Условия жизни, состояние здоровья и медицинская активность работающих на химических производствах. – Кемерово, 2006. – 128 с.
3. Литовская А.В., Шмакова Т.В., Шипова Е.Е., Федотова И.В. Особенности иммунитета и эффективность иммунокоррекции у «пожилых работников» химической промышленности (на примере производства оргстекла) // Бюл. науч. совета «Медико-экологические проблемы работающих». – 2006. – № 3. – С. 38 – 44.
4. Полетаев А.Б. Новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека: метод. рек. для врачей. – М., 2010. – 67 с.
5. Трошин В.В., Литовская А.В. Нейроиммунные механизмы хронизации профессиональных токсических энцефалопатий // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 189.

#### Сведения об авторах

**Бодиенкова Галина Михайловна** – заведующая лабораторией иммунологии Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН, доктор медицинских наук, профессор (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: (3955) 557-566; e-mail: immun11@yandex.ru, imt@irmail.ru)

**Алексеев Роман Юрьевич** – очный аспирант лаборатории иммунологии Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: (3955) 557-566; e-mail: rua84@yandex.ru, immun11@yandex.ru)