

Л.Б. Маснавиева, И.В. Кудяева

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ АУТОАНТИТЕЛ И ЦИТОКИНОВ У ПОДРОСТКОВ ПРОМЫШЛЕННЫХ ЦЕНТРОВ ПРИ СКРИНИНГОВОМ ОБСЛЕДОВАНИИ**Ангарский филиал ФБГУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)**

Обследованы 270 подростков, проживающих в промышленных центрах Восточной Сибири, не имеющих на момент обследования признаков острого воспаления. Отклонения от референтных уровней относительного содержания аутоантител к нативной ДНК встречались в 23,5 %, к β 2-гликопротеину I – в 47,0 %, к Fc-фрагменту IgG – в 31,3 % случаев. Выявлено, что гипериммунореактивность аутоантител к β 2-гликопротеину I сопровождается увеличением концентрации γ -интерферона. Флуктуации содержания интерлейкинов 2 и 10 и α -интерферона в зависимости от иммунореактивности находились в пределах референтных значений.

Ключевые слова: подростки, цитокины, аутоантитела

ASSESSMENTS OF AUTOANTIBODY AND CYTOKINE CONTENTS IN TEENAGERS OF INDUSTRIAL CENTERS SCREENING EXAMINATION

L.B. Masnaviyeva, I.V. Kudayeva

Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology – Angarsk Branch of «ESSC HE» SB RAMS (Angarsk)

270 teenagers without acute inflammation signs at the moment of the examination living in the industrial centers of Eastern Siberia have been examined. The declinations from the reference levels of the relative autoantibody content to native DNA were found to observe in 23.5 %, to β 2-glycoprotein I – in 47.0 %, to Ig G Fc-fragment – in 31.3 % of the cases. It was revealed that gyperimmunoresponsiveness of the autoantibodies to β 2- glycoprotein I may be followed by the increase in the concentration of γ -interferon. The fluctuations of the of interleukin 2 and 10 contents and α -interferon in the dependence on the immunoresponsiveness were found to be in the range of the reference values.

Key words: teenagers, cytokines, autoantibodies

По данным литературы, более чем в 45 регионах России высокие уровни загрязнения воздуха (5 ПДК и более). Наиболее неблагоприятная экологическая ситуация сложилась на территории Сибири. Многочисленными исследованиями установлена однозначная связь между ростом воздействия вредных факторов окружающей среды и частотой хронических заболеваний органов дыхания, печени, почек, аллергических процессов и др. [2, 6, 8]. Дети, проживающие в экологически неблагоприятных районах имеют склонность к частому рецидивированию заболеваний, вследствие повышенной восприимчивости к бактериальным и вирусным инфекциям из-за вторичного иммуносупрессивного состояния [8].

Известно, что цитокины вырабатываются клетками различных тканей и органов и являются и могут выступать в роли модуляторов процессов пролиферации, дифференцировки, апоптоза [1]. В организме здорового человека интенсивность апоптоза клеток невелика. Однако даже их незначительные количества должны быть удалены из организма человека. Роль своеобразных «мусорщиков», элиминирующих данные клетки, выступают ауто-антитела (ауто-АТ), распознавая их как «вредное» для организма. Уровень ауто-АТ каждой специфичности в сыворотке здоровых лиц относительно постоянен и поэтому его индивидуальная вариабельность незначительна. В то же время количественные изменения молекулярного

состава органов и структур тела, лежащие в основе развития заболеваний, отражаются в изменениях продукции определенных ауто-АТ задолго до его клинической манифестации [5]. Учитывая это, изучение изменений содержания ауто-АТ, отражающих состояние иммунной системы, является актуальной задачей современной медицины, решение которой направлено на сохранение здоровья населения, в том числе наиболее уязвимой категории – детей и подростков.

Целью работы явилось изучение содержания ауто-АТ, отражающих состояние иммунной системы, и цитокинов в крови подростков, проживающих в промышленных центрах Иркутской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено скрининговое обследование 270 подростков (14 – 16 лет) из общеобразовательных учебных заведений, проживающих в промышленных центрах Восточной Сибири. Обследование проводилось весной (до наступления периода цветения и сезонных вспышек острых респираторных вирусных инфекций) после подписания их родителями информированных соглашений.

Общее состояние иммунной системы оценивали по относительному содержанию ауто-АТ класса IgG (нДНК, Fc-фрагмент иммуноглобулинов IgG (ревмофактор) и бета2-гликопротеин I (β 2-ГП1) в сыворотке крови, которое изучали полуколичественным методом ИФА при помощи набора

«ЭЛИ-Висцеро-Тест-16» (детская панель) (МИЦ «Иммункулус», Москва). Для расчета относительного содержания ауто-АТ были использованы данные по сывороточной иммунореактивности (ИР) анализируемых проб и средней индивидуальной иммунореактивности (СИР) [4]. ИР вычисляли по формуле:

$$\text{ОП}_{(\text{ар})} \times 100 / \text{ОП}_{(\text{к})} - 100,$$

где $\text{ОП}_{(\text{ар})}$ — оптическая плотность реакции образца сыворотки крови с соответствующим антигеном; $\text{ОП}_{(\text{к})}$ — оптическая плотность реакции контрольной сыворотки с тем же антигеном. СИР рассчитана с использованием данных по 16 антигенам ЭЛИ-Висцеро-Теста и выражалась в %. Относительное содержание ауто-АТ является отклонением ИР от СИР и выражается в %.

Содержание цитокинов: интерлейкинов-2 и -10 (ИЛ-2, ИЛ-10) альфа- и гамма-интерферонов (α -ИНФ, γ -ИНФ) в сыворотке крови определяли методом ИФА соответствующими тест-наборами («Вектор-Бест», Новосибирск).

Основанием для деления подростков на группы послужила оценка сывороточной иммунореактивности ауто-АТ относительно референтных уровней (группа II — в пределах, группа III — выше и группа I — ниже референтных значений). Деление на группы осуществляли для каждого вида исследуемых ауто-АТ (нДНК, ревмофактор, β 2-ГП1). Сравнительный анализ содержания цитокинов проводили между группами I — III для ауто-АТ каждой специфичности.

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи пакета прикладных программ «Statistica 6.0». После анализа соответствия изучаемых показателей закону о нормальном распределении (тест Шапиро — Уилка) был использован непараметрический метод Краскелла-Уоллиса ANOVA; для попарного сравнения — U-критерий Манна — Уитни с применением поправки Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,017$. Корреляционную связь количественных признаков выявляли с помощью ранговой корреляции Спирмена. Результаты исследований представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований было установлено, что среди обследованных подростков значения относительного содержания ауто-АТ к нДНК ниже референтных уровней $[(-20) - (+10)]$ % отмечались в 18,9 ДИ $[6,2 - 31,6]$ %, а выше данного диапазона — в 17,8 ДИ $[4,9 - 30,6]$ % случаев. При анализе частоты встречаемости отклонений содержания ауто-АТ к β 2-ГП I от референтных уровней установлено, что превышение данного показателя было в 60,0 ДИ $[51,9 - 68,1]$ %, а снижение — в 7,8 ДИ $[0,0 - 23,9]$ % случаев. Процент отклонений от референтных уровней содержания ауто-АТ к ревмофактору составил 10,0 ДИ $[0,0 - 24,9]$ % и 27,4 ДИ $[15,9 - 38,9]$ % данные лица

вошли в группы I и III соответственно (табл. 1). Следует отметить, что в выделенных нами группах I и III преобладали значения содержания ауто-АТ, входящие в пограничные диапазоны $[(-40) - (-20)]$ % и $[10 - 20]$ %. Процент лиц с иммунореактивностью ниже пограничной встречался в 1,1 — 4,4 % случаев. Обращает на себя внимание тот факт, что у 24,1 ДИ $[12,2 - 36,0]$ % подростков уровень ауто-АТ к β 2-ГП I превышал пограничные значения.

Далее было проведено межгрупповое сравнение содержания цитокинов в сыворотке крови подростков в зависимости от иммунореактивности их организма.

Сравнение групп, различающихся по уровню ауто-АТ к нДНК, позволило выявить изменения в содержании α -ИНФ (табл. 2). Так в группе I значения данного показателя были статистически значимо ниже по сравнению со школьниками, имеющими нормальный уровень ауто-АТ к нДНК ($p = 0,008$).

При анализе уровней цитокинов в крови подростков по группам I и III, сформированным по относительному содержанию ауто-АТ к β 2-ГП I, установлено, что у школьников с повышенной иммунореактивностью концентрация γ -ИНФ выше, чем у подростков с нормальными уровнями данных ауто-АТ ($p = 0,007$). Различия в содержании интерферона между группами I и II, I и III выявлено не было ($p = 0,371$ и $p = 0,432$ соответственно). Однако, корреляционный анализ выявил наличие связи между уровнями ауто-АТ к β 2-ГП I и γ -ИНФ ($r = 0,161$, $p = 0,020$). Следует отметить, тот факт, что среди обследованных подростков в 97 % случаев уровень γ -ИНФ находился в пределах референтных значений (0 — 15 пг/мл). При этом у всех лиц с высоким содержанием данного интерферона (3 % от обследованных) уровень ауто-АТ к β 2-ГП I был выше референтных значений. Выявлена тенденция к снижению содержания ИЛ-10 у подростков с гипериммунореактивностью данных ауто-АТ как по сравнению с группой I, так и с группой II ($p = 0,034$ и $p = 0,043$ соответственно).

Выявлены статистически значимые различия в содержании α -ИНФ между группами с различным уровнем ауто-АТ к Fc-фрагменту. Так в группе подростков с повышенной иммунореактивностью ауто-АТ отмечено более низкое содержание α -ИНФ ($p = 0,005$). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между уровнем α -ИНФ группа I и II ($p = 0,764$), выявлена корреляционная связь между показателями ауто-АТ к Fc-фрагменту и α -ИНФ ($r = -0,149$, $p = 0,015$).

Известно, что локальные изменения интенсивности процессов апоптоза и регенерации специализированных клеток происходят при развитии практически любого патологического процесса в каком-либо органе. Это ведет к изменениям поступления и презентации соответствующих аутоантигенов, что сопровождается реакцией иммунной системы в виде изменений продукции ауто-АТ нужной специфичности [4]. Следует отметить, что у обследованных нами подростков снижение

или повышение иммунореактивности ауто-АТ, выходящих за пределы пограничного отклонения, в котором изменения являются обратимыми, наблюдались лишь в небольшом числе случаев. Исключение составляет повышенное относительное содержание ауто-АТ к $\beta 2$ -ГП I. Более того, в большинстве случаев наблюдалось повышение или снижение только одного из трех исследуемых видов ауто-АТ. Поэтому при интерпретации результатов наших исследований, некорректно говорить об аутоиммунных процессах. Возможно, что выявленные изменения относительного содержания ауто-АТ, характеризующих состояние иммунной системы подростков, отражают особенности протекания адаптивных процессов, а не патологический процесс.

Отмеченное нами снижение содержание α -ИНФ, на фоне пониженной иммунореактивности ауто-АТ к нДНК, может быть транзиторным и являться результатом недавно перенесенного вирусного заболевания. Данные литературы свидетельствуют, что повышение относительного содержания ауто-АТ к $\beta 2$ -ГП I может быть вызвано инфекцией [3]. В пользу данного предположения свидетельствует и повышенный уровень γ -ИНФ в крови подростков с высоким содержанием ауто-АТ [7]. Поскольку среди обследованных подростков не было лиц с признаками острого воспаления, можно предположить, что изменения содержания γ -ИНФ и ауто-АТ к $\beta 2$ -ГП I являются признаком скрытого протекания инфекционного процесса.

В целом в работе установлено, что при скрининговом обследовании подростков снижение содержания ауто-АТ каждой специфичности встречалось в 8–19 % случаев, из них 94–97 % — в пределах пограничных значений. Случаи гипериммунореактивности ауто-АТ, отражающих состояние иммунной системы, встречались значительно чаще от 18 до 63 %. Причем содержание ауто-АТ к $\beta 2$ -ГП I выше пограничных отклонений выявлено у каждого пятого обследованного. У некоторых из этих подростков выявлены повышенные уровни γ -ИНФ, что может свидетельствовать о наличии

инфекционного процесса в организме. Флуктуации содержания интерлейкинов 2 и 10 и α -ИНФ в зависимости от иммунореактивности находились в пределах референтных значений. Полученные результаты позволяют выделить группу лиц с гипер- и гипоиммунореактивностью. Однако для адекватной оценки состояния иммунной системы необходимы дальнейшие наблюдения данных групп школьников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Ю.Н. О системе цитокинов // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 3. — С. 124–128.
2. Журавлева Т.А., Казанцева М.Е. Выявление факторов риска болезней органов дыхания у подростков крупного промышленного города // Гигиена и санитария. — 2006. — № 3. — С. 67–69.
3. Мальцев С.В., Полетаев А.Б., Мансурова Г.Ш. Диагностическое и прогностическое значение определения естественных аутоантител к почечным антигенам в развитии пиелонефрита у детей // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 6. — С. 60–64.
4. Полетаев А.Б. О возможных механизмах нарушения развития нервной системы ребенка при диабетической фетопатии // Вестн. Рос. ассоц. акушеров и гинекологов. — 1998. — Т. 18, № 3. — С. 31–36.
5. Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные ауто-антитела и проблемы наномедицины). — М.: Миклош, 2011. — 218 с.
6. Савилов Е.Д., Ильина С.В. Инфекционная патология в условиях техногенного загрязнения окружающей среды: клинко-эпидемиологические исследования. — Новосибирск: Наука, 2010. — 248 с.
7. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе // Сибир. мед. журн. — 2008. — № 8. — С. 5–8.
8. Стамова Л.Г., Чеснокова Е.А. Загрязнение атмосферного воздуха и его влияние на заболеваемость органов дыхания у детей // Гигиена и санитария. — 2005. — № 5. — С. 28–30.

Сведения об авторах

Маснавиева Людмила Борисовна — старший научный сотрудник лаборатории биохимии, Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ экологии человека» СО РАМН — Научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, кандидат биологических наук (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: (3955) 55-40-86; e-mail: masnavieva_luda@mail.ru)

Кудаева Ирина Валерьевна — заведующая клинко-диагностической лабораторией, Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ экологии человека» СО РАМН — Научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, кандидат медицинских наук (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: (3955) 55-96-63; e-mail: kudaeva_irina@mail.ru)