

УДК 612.017:661.852:661.848

Островская С. С., Шаторная В. Ф.**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ
СВИНЦА И КАДМИЯ НА ОРГАНИЗМ****ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»****(г. Днепр)****ostr_2011@mail.ru**

Данная работа является фрагментом научной темы кафедры «Развитие и морфофункциональное состояние органов и тканей экспериментальных животных и людей в норме, в онтогенезе под влиянием внешних факторов», № государственной регистрации 0111U009598.

Тяжелые металлы, к которым относятся свинец (Pb) и кадмий (Cd), изменяют параметры иммунной системы (ИС), ухудшают состояние врожденного и приобретенного иммунитета, обуславливая повышение восприимчивости организма к инфекциям, аллергии, возникновение аутоиммунных заболеваний. Организм на это реагирует развитием воспаления, которое инициируется в клетках с помощью различных сигнальных молекул, в том числе изменением уровней цитокинов (ЦК), играющих важную роль в патогенезе воспалительных, аутоиммунных заболеваний и в развитии рака [12,33,34].

Иммуномодулирующая активность Pb и Cd доказана в модельных системах *in vivo* и *in vitro*. Pb вызывает депрессию продукции N-оксидов, что коррелирует с увеличением бласттрансформации клеток селезенки (КС), активированных конканавалином А, дисрегуляцию продукции в макрофагах провоспалительных ЦК, фактора некроза опухолей (TNF- α), интерлейкинов (IL) IL-1 α , IL-6 и преимущественную продукцию в Т-хелперах (Th1) лимфоцитах (Лф) интерферона (IFN- γ) и IL-2. Cd подавляет производство N-оксидов, но стимулирует пролиферацию КС, индуцирует в Th2 Лф синтез противовоспалительных ЦК IL-4 и IL-10 [30]. Вдыхание Cd связано с заболеваниями органов дыхания и токсическими эффектами, среди которых множественные клеточные редокс-изменения, характерные для окислительного стресса (ОС), которые способствуют прогрессированию вирусной инфекции. Этот эффект показан на примере предварительной обработки CdCl₂ линии клеток MDCK, после которой увеличивалась репликация вируса гриппа в клетках с повышением уровня экспрессии вирусного белка (до 40% по сравнению с контролем). С увеличением дозы CdCl₂ возрастали титры вируса и индукция ОС. Способность Cd-индуцированного ОС напрямую увеличивать репликацию вируса гриппа является фактором риска для лиц, подвергающихся воздействию Cd, что приводит к увеличению степени тяжести респираторных вирусных заболеваний [31]. Более высокие уровни Cd обнаружены в крови у ВИЧ-инфицированных лиц [23]. Содержание Pb в крови коррелирует с риском развития вируса простого

герпеса типа 2 [3]. Эти данные свидетельствуют об изменениях, индуцированных Pb и Cd, в иммунорегуляторных механизмах организма с потенциально серьезными клиническими последствиями.

Показана связь между воздействием Pb и Cd и тремя хроническими инфекциями *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), *Toxoplasma gondii* (*T. Gondii*) и *Hepatitis B virus* (HBV), у людей, в крови которых было повышенное содержание этих металлов и отмечалась положительная реакция на наличие инфекций (1999-2012 гг., США). Связь между металлами и серопозитивностью на *H. pylori* была ярко выражена среди детей в возрасте до 13 лет, особенно при наличии Pb. Для каждой из трех инфекций наблюдалось увеличение шансов на 20% быть серопозитивными при удвоении уровня Pb, для HBV и *H. pylori* на 40% при удвоении уровня Cd [19]. Поддержание гомеостаза Cd имеет решающее значение для выживания *H. pylori* в желудочной среде и стимулирует прогрессирование гепатоцеллюлярных опухолей у HBV-инфицированных мышей [29,32]. Почти 50% из 590 обследованных детей в районах хронического экологического воздействия Pb (2011-2012 гг., Китай) не смогли выработать достаточный иммунитет к HBV в ответ на вакцинацию [11]. У 285 детей дошкольного возраста (из тех же районов Китая) в крови обнаружена отрицательная связь между количеством естественных киллеров (NK) и уровнем Pb, повышенное содержание тромбоцитов, интерлейкинов IL-1 β , снижение IL-2 и IL-27 и наличие двух форм белков воспаления хемокинов MIP-1 α и MIP-1 β , что негативно влияет на функцию NK, которые являются, очевидно, основным местом воздействия Pb на Лф [13].

Органогенез ИС происходит, в основном, в пренатальный период, поэтому внутриутробное воздействие металлов приводит к целому ряду дефектов в зрелом возрасте, в том числе, к супрессии ИС [15], развитию гиперчувствительности и аутоиммунным болезням [4]. В связи с этим, определяли влияние Pb на ИС развивающегося эмбриона. Самок крыс Fischer 344 подвергали воздействию ацетата Pb (100, 250 и 500 ppm в питьевой воде) во время беременности. В потомстве самок в возрасте 13 недель обнаружено изменение иммунных параметров при 100 ppm — увеличение сыровоточных уровней IgE, при 250 ppm — повышение эффекторных функций макрофагов и продукции в них ЦК, при 500 ppm — снижение уровня интерферона IFN- γ , что свидетельствует о хронической имму-

номодуляции в потомстве после воздействия Pb в утробе матери [9].

Эффекты на ИС потомства низких уровней Cd во время беременности в той или иной степени связаны с полом. Анализ фенотипа тимоцитов и спленоцитов через 2 недели и 7 недель после рождения в потомстве мышей линии C57BL/6, которых подвергали воздействию Cd (CdCl₂ в дозе 10 мг/кг), показал уменьшение количества макрофагов в мужском потомстве в оба периода. Поскольку макрофаги распознают опухолевые клетки и индуцируют их гибель, уменьшение их количества может являться причиной повышения шансов развития опухолей в мужском потомстве. Cd уменьшал продукцию IL-2 и IL-4 у самок в возрасте 2 недель, IL-2 – у самцов и IFN-γ – во всем потомстве в возрасте 7 недель. Количество Лф (CD4+, FoxP3+, CD25+, nTreg) увеличивалось в тимусе и в селезенке, Лф (CD8+CD223+) уменьшалось в селезенке во всем потомстве в возрасте 7 недель [26]. Потомство самок подвержено риску иммуномодуляции вследствие взаимодействия между эстрогеном и Cd и имеет более раннее начало полового созревания, чем потомство самцов [16].

ИС особенно чувствительна к токсическому воздействию Pb [21]. На примере его эффектов показано, что тяжелые металлы взаимодействуют с ИС антиген-неспецифическим способом. Добавление γ-облученных В-клеток в культуру Т-клеток, приводило к Pb-индуцированному включению Н³-тимидина, при этом происходило значительное повышение внутриклеточной концентрации инозитол-1,4,5-трифосфата (ИФ₃) в Лф, который вызывает выброс из эндоплазматического ретикулума Ca²⁺, что усиливает деление клеток. В отличие от антигенной активации Лф через рецепторы, Pb обуславливает их пролиферацию через сигнальные пути, связанные с Ca²⁺ [28].

Pb играет значительную роль в патогенезе заболеваний нервной системы (НС), таких как рассеянный склероз, амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера. На разных этапах этих болезней обнаруживаются аутоантитела против нейронных белков, при этом Pb увеличивает иммуногенность белков НС, что показано в экспериментах на мышах. Pb-измененные белки получали путем инкубирования миелина (MBP) и глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) с ацетатом Pb в течение 24 ч. Мышей прививали Pb-измененными белками, физиологическим раствором и нативными белками НС (оба контроля). Анти-MBP и анти-GFAP, изотипы IgM и IgG были измерены в сыворотке крови на 38 день после прививок. В сыворотке мышей, получавших Pb-измененные MBP, были более высокие титры IgG анти-MBP, чем в обоих контролях. Аналогичный эффект был отмечен у мышей, иммунизированных Pb-измененным GFAP. Pb, очевидно, отягощает неврологические заболевания путем повышения иммуногенности белков НС [36]. У детей дошкольного возраста при концентрации в крови Pb 14,1 мкг/дл показана отрицательная корреляция (p<0,01) между процентом Лф (CD4 +) и уровнем Pb, а также увеличение (p<0,01) доли цитотоксиче-

ских Лф (CD8+), что свидетельствует о влиянии Pb на экспрессию антигенов на поверхности Лф, что, в свою очередь, нарушает функцию ИС и модулирует иммунный ответ [8].

Оценивали влияние экологически значимых концентраций Pb (0,01 мг/л), Hg (0,001 мг/л), As (0,01 мг/л) и Cd (0,005 мг/л) на врожденный иммунитет и экспрессию генов антиоксидантных ферментов у эмбрионов рыбок данио (*Danio rerio*). Влияние отдельных металлов и их смесей имело различные потенциалы в модуляции транскрипций иммунных генов. Экспрессию генов IL-1β Pb + As усиливали в 2,01 раза, Pb + Hg + Cd тормозили в 0,13 раза. Экспрессию генов TNF-α As ингибировал в 0,40 раза, Pb + As увеличивали в 0,32 раза. Смесей металлов по сравнению с отдельными металлами усиливали экспрессию генов IFN-γ. Экспрессия генов антиоксидантных ферментов каталазы (CAT) и глутатионпероксидазы (GPx) увеличилась, в то время как экспрессия генов супероксиддисмутазы (Mn-SOD и Zn/Cu-SOD) снижалась. Многофакторный анализ показал, что воздействие отдельных металлов модулирует функцию генов врожденного иммунитета, смеси металлов больше влияют на экспрессию генов антиоксидантных ферментов. Это говорит о том, что наряду с ОС, имеются другие пути воздействия металлов на экспрессию генов врожденного иммунитета и родственных им антиоксидантных генов [2].

В зрелых макрофагах Pb снижает фагоцитоз и хемотаксис, негативно влияет на выработку окиси азота (NO) и метаболизм эйкозаноидов. Исследования на мышах указывают на то, что даже низкие экологические уровни Pb в крови приводят к усилению фагоцитоза эритроцитов и к снижению в макрофагах экспрессии IFN-γ-индуцируемых генов GTPаз, p65GBP и p47IRG, которые необходимы для внутриклеточного убийства патогенов. Основной механизм Pb-индуцированных повреждений макрофагов связан с развитием реакций ОС [17].

Иммуностимуляция, включающая индукцию аутоантител, является также первичным иммунотоксическим эффектом Cd, который связан с активацией поликлональных В-клеток (ПВК) и опосредуется Т-Лф с помощью ЦК, среди которых доминируют ЦК, продуцируемые Th2-хэлперами. Сходство между индукцией ПВК, вызванной Cd и Pb, позволяет предположить, что это общий эффект металлов в патогенезе многих заболеваний. Индуцируемая металлами ПВК-активация, очевидно, обуславливает растущую тенденцию аутоиммунных заболеваний в промышленно развитых странах [22].

ЖКТ (желудочно-кишечный тракт) является одной из основных мишеней Cd, что связано с загрязнением еды и питьевой воды. Исследовали эффект субхронического (30 дней) перорального потребления Cd (раствор в воде) на ЖКТ крыс. Cd приводил к сокращению *Lactobacillus*, повреждению слизистой и воспалению в ЖКТ, что нашло отражение в увеличении содержания белков высокой мобильности (молекул HMGB1), SOD, CAT и провоспалительных ЦК TNF-α, IL-1β, IFN-γ и IL-17. В мезентериальных лимфатических узлах (MLN) на-

блюдалась стресс-реакция: повышение уровней глутатиона (GSH) и мПНК металлотіонеїна, стимуляція адаптивної активності (увеличение клеточности, пролиферации, провоспалительных ЦК IFN- γ и IL-17) и врожденной иммунной реакции (увеличение числа NK, Лф CD68+, IL-1 β и ОС). В отличие от провоспалительного ответа, противовоспалительный (уровень IL-10) – снижались. Стимуляция активности клеток в MLN была результатом как первичного повреждения тканей Cd, так и вторичного бактериальными антигенами в результате нарушения барьерной функции ЖКТ. Это токсическое воздействие перорально поступающего Cd в организм на ИС ЖКТ следует учитывать при его оценке как фактора риска для здоровья [34].

Иммуномодулирующие эффекты сублетальных доз Cd (1 мг/кг и 0,5 мг/кг) после однократного внутрибрюшинного введения крысам находят отражение в развитии лейкоцитоза, что сочетается с накоплением в легких мононуклеаров периферической крови (МНК) с CD11b антигенами, снижением в них производства провоспалительных ЦК TNF- α , IL-6, IFN- γ , IL-17, за исключением увеличения уровня IL-1 β [6], в иммунодепрессивных и провоспалительных эффектах в клетках селезенки [1], а также в различных реакциях лейкоцитов из инфильтратов ткани печени и легких, в которых наблюдался рост окислительной активности, включая миелопероксидазу, производство реактивного кислорода и азота, снижение продукции мПНК IL-1 β , TNF- α и IL-6 [7].

Использовали культуру клеток моноцитарного лейкоза (THP-1) человека для выяснения влияния Cd на транскрипционный ядерный фактор kB (NF-kB), играющего ключевую роль в регуляции генов, участвующих в воспалительных, иммунных реакциях и продукции ЦК. Полученные результаты показали, что Cd обладает потенциалом через активацию NF-kB увеличивать продукцию провоспалительных ЦК [14]. Однако имеются данные о том, что Cd, может воздействовать на NF-kB, активируя продукцию IL-10, который действует не только в качестве противовоспалительного ЦК, но также несет ответственность за гибель клеток, препятствуя транслокации NF-kB в ядро, снижая, тем самым, его активность, что усиливает апоптоз. Этот эффект Cd был продемонстрирован *in vitro* при оценке его влияния на жизнеспособность нормальных (MRC-9) и раковых (A549) клеток легкого человека и экспрессию в них IL-1 α и IL-10. A549 оказались более чувствительны к воздействию Cd по сравнению с MRC-9. LD50 для MRC-9 соответствовала концентрации Cd 112,5 мкМ, для A549 – 87,5 мкМ. Паттерн экспрессии IL-1 α и IL-10 в ответ на воздействие Cd в A549 отличался от такового в MRC-9. Максимальные уровни ЦК наблюдались в MRC-9 на ранней стадии инкубации (6 ч) по сравнению с A549 (12 ч), что демонстрировало более ранний иммунный ответ в MRC-9. В обеих линиях клеток под воздействием Cd наблюдались высокие уровни экспрессии ЦК, однако, клетки A549 имели гораздо большую экспрессию IL-10, что могло усиливать активность NF-kB и являться причиной их ускоренной гибели. Известно, что высокие уровни IL-1 α ингибируют экспрессию мПНК

металлотіонеїна и снижают его продукцию что, в свою очередь, вызывает увеличение свободного Cd в клетках, который повреждает белковые молекулы, в том числе молекулы ЦК [5]. Этот факт находит отражение в динамике уменьшения экспрессии IL-1 α и IL-10 в обеих клеточных линиях при культивировании с Cd (12, 18 и 24 ч) и при увеличении дозы Cd (100 и 150 мкМ). Известно также, что высокие концентрации Cd индуцируют увеличение уровней активных форм кислорода, которые подвергают деградации макромолекулы белков и ДНК [35], что также может являться причиной усиления гибели клеток, более выраженную в A549. Приведенные данные демонстрируют возможные эффекты политропного воздействия Cd на клеточные системы, в котором повреждение иммунных механизмов (воздействие на NF-kB и продукцию ЦК) играет, очевидно, решающую роль в развитии воспалительных процессов, поэтому соединения, которые уменьшают воспаление, могут предотвращать токсичность Cd [12].

Оценивали иммуномодулирующий эффект Cd на мононуклеары периферической крови (МНК) человека в двух моделях их активации: бактериальными антигенами (убитыми нагреванием клетками *S. Enteritidis*) или моноклональными антителами, воздействующими на Т-рецепторы Лф (mAb: анти-CD3/анти-CD28/анти-CD40) и затем культивировали с ацетатом Cd в течение 24 часов, дозы которого от 0,013 до 13,3 мкМ оказывали влияние на продукцию ЦК. В случае mAb-активации, секреция IL-1 β , TNF- α и IFN- γ значительно ингибировалась по сравнению с секрецией IL-4 и IL-10. При стимуляции бактериальными антигенами, высвобождение IL-10 было сильно подавлено по сравнению с продукцией IFN- γ и TNF- α , продукция IL-4 отсутствовала. Эти результаты означают, что иммуномодулирующее действие низких доз Cd зависит от способа активации МНК. В целом, Cd поляризует иммунный ответ по Типу-2 в клетках, стимулированных с помощью Т-клеточных рецепторов, что характерно для аллергических заболеваний, частота которых увеличивается среди людей, подверженных воздействию Cd [33].

Тимус представляет собой орган-мишень для Cd [10]. После его воздействия изменяется скорость пролиферации Лф. У взрослых мышей в тимусе увеличивается число двойных негативных (DN) (CD4-CD8-) и снижается число двойных позитивных (DP) (CD4+CD8+) Лф на стадии их созревания [25], Cd приводит к ОС и апоптозу тимоцитов [18], в широком диапазоне доз вызывает значительное снижение веса или атрофию тимуса [20].

Имеются данные защитных эффектов селена (Se) в Cd-индуцированной иммунотоксичности. Протекторная роль Se в вызванных Cd гематологических, иммуносупрессивных нарушениях, активации ОС и гепаторенальных повреждениях у крыс показана путем мониторинга в крови уровней ЦК IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10, IFN- γ , антиоксидантных ферментов восстановленного глутатиона (GSH), SOD, CAT, GPx и перекисного окисления липидов малонового диальдегида (MDA), а также биохимических маркеров функции печени и почек. У крыс, получавших

только Cd (40 мг/л питьевой воды), была высокая концентрация металла в печени, продукция IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10 и MDA увеличивалась, количество Лф, уровень IFN- γ и активность GSH, SOD, CAT, GPX снижались. Маркеры повреждения печени и почек аминотрансферазы (AST, ALT), мочевины и креатинина были значительно увеличены, общий объем белков плазмы и альбумин снижались. У крыс, получавших Cd (в той же концентрации) + Se (0,1 мг на кг массы тела), количество Лф и уровень IFN- γ возрастали, продукция IL-10 снижалась. Усиливалась активность GSH, CAT, GPX и SOD, улучшалось состояние печени и почек. Se демонстрировал антагонизм Cd-индуцированной токсичности [27].

В клетках иммунных органов цыплят, которых кормили Cd (150 мг CdCl₂ на кг корма) или Cd (в тех же концентрациях) + Se (10 мг Na₂SeO₃ на кг корма),

исследовали уровень мРНК и активность синтетазы оксида азота (iNOS), производство NO, ультраструктурные изменения и апоптоз. Добавка Se уменьшала уровень мРНК и активность iNOS, продукцию NO, ультраструктурные повреждения и апоптоз клеток, усиленные Cd. Эти результаты указывают на то, что Cd индуцирует NO-опосредованный апоптоз, Se оказывает в этом процессе протекторный эффект, снижая апоптоз клеток иммунных органов [24].

В целом, приведенные в данном обзоре исследования, наглядно демонстрируют тот факт, что даже низкие концентрации Pb и Cd в значительной степени модулируют функцию ИС, оказывают отрицательное воздействие на иммунный гомеостаз в организме человека, что особенно опасно для детей, и что находит подтверждение в экспериментах на животных.

Література

1. Acute cadmium administration to rats exerts both immunosuppressive and pro-inflammatory effects in spleen / J. Demenesku, I. Mirkov, M. Ninkov [et al.] // *Toxicology*. 2014. V. 326. – P. 96-108.
2. A multivariate assessment of innate immune-related gene expressions due to exposure to low concentration individual and mixtures of four kinds of heavy metals on zebrafish (*Danio rerio*) embryos / S.J. Cobbina, H. Xu, T. Zhao [et al.] // *Fish. Immunol.* 2015. V. 47, № 2. – P. 1032-1042.
3. Associations between blood lead level and substance use and sexually transmitted infection risk among adults in the United States / H. Hu, J. Scheidell, X. Xu [et al.] // *Environ Res.* 2014. – V. 135. – P. 21-30.
4. An enhanced postnatal autoimmune profile in 24 week-old C57BL/6 mice developmentally exposed to TCDD / A. Mustafa, S.D. Holladay, M. Goff [et al.] // *Toxicol. and Appl. Pharmacol.* 2008. – V. 232, № 1. – P. 51-59.
5. Cadmium chloride induces the expression of metallothionein mRNA by endometrial stromal cells and amnion-derived (WISH) cells / Y. Kawano, Y. Furukawa, Y. Kawano [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2011. – V. 71, № 4. – P. 240-244.
6. Cadmium administration affects circulatory mononuclear cells in rats / J. Djokic, A. Popov-Aleksandrov, M. Ninkov [et al.] // *J. Immunotoxicol.* 2015. V. 12, № 2. – P. 115-123.
7. Differential effects of cadmium administration on peripheral blood granulocytes in rats / J. Djokic, M. Ninkov, I. Mirkov [et al.] // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2014. – V. 37, № 1. – P. 210-219.
8. Decrease of CD4+ T-lymphocytes in children exposed to environmental lead / S. Li, Z. Zhengyan, L. Rong [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* 2005. – V. 105, № 1. – P. 19-25.
9. Developmental exposure to lead causes persistent immunotoxicity in Fisher 344 rats / T.E. Miller, K.A. Golemboski, R.S. Ha [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 1998. – V. 42, № 2. – P. 129-135.
10. Differences in immunological susceptibility to cadmium toxicity between two rat strains as demonstrated with cell biological methods. Effect of cadmium on DNA synthesis of thymus lymphocytes / A.F. Morselt, W. Leene, C. De Groot [et al.] // *Toxicology*. 1988. – V. 48, № 2. – P. 127-139.
11. Decreased blood hepatitis B surface antibody levels linked to e-waste lead exposure in preschool children / X. Xu, X. Chen, J. Zhang [et al.] // *J. Hazard. Mater.* 2015. – V. 298. – P. 122-128.
12. Effect of cadmium on the expression levels of interleukin-1 α and interleukin-10 cytokines in human lung cells / C. Odewumi, L.M. Latinwo, A. Sinclair [et al.] // *Mol. Med. Rep.* 2015. – V. 12, № 5. – P. 6422-6426.
13. Elevated lead levels and adverse effects on natural killer cells in children from an electronic waste recycling area / J. Zhang, X. Huo, J. Cao [et al.] // *Environmental Pollution*. 2016. – V. 213. – P. 143-150.
14. Freitas M. Zinc, cadmium and nickel increase the activation of NF- κ B and the release of cytokines from THP-1 monocytic cells / M. Freitas, E. Fernandes // *Metallomics*. 2011. – V. 3, № 11. – P. 1238-1243.
15. Gestational Exposure to Perfluorooctane Sulfonate Suppresses Immune Function in B6C3F1 Mice / D.E. Keil, T. Mehlmann, L. Butterworth [et al.] // *Toxicol. Sci.* 2008. – V. 103, № 1. – P. 77-85.
16. Immunomodulatory Effects of Estradiol and Cadmium in Adult Female Rats / S. Pillet, D. Elia, M. Bernier [et al.] // *J. Toxicol. Sciences*. 2006. – V. 92, № 2 – P. 423-432.
17. Kasten-Jolly J. Lead modulation of macrophages causes multiorgan detrimental health effects / J. Kasten-Jolly, D. A. Lawrence // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2014. – V. 28. – № 8. – P. 355-372.
18. Kim J. Cadmium-induced apoptosis in murine macrophages is antagonized by antioxidants and caspase inhibitors / J. Kim, R.P. Sharma // *J. Toxicol. Environ. Health. A*. 2006. – V. 69, № 12. – P. 1181-1201.
19. Krueger W.S. Elevated blood lead and cadmium levels associated with chronic infections among non-smokers in a cross-sectional analysis of NHANES data / W.S. Krueger, T.J. Wade // *Environ. Health*. 2016. – V. 15. – P. 16-24.
20. Metallothionein-null mice are highly susceptible to the hematotoxic and immunotoxic effects of chronic CdCl₂ exposure / J. Liu, Y. Liu, S.S. Habeebu [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1999. – V. 159, № 2. – P. 98-108.
21. Mishra K.P. Lead exposure and its impact on immune system: a review / K.P. Mishra // *Toxicol. In Vitro*. 2009. – V. 23, № 6. – P. 969-972.
22. Ohsawa M. Heavy metal-induced immunotoxicity and its mechanisms / M. Ohsawa // *Yakugaku Zasshi*. 2009. – V. 129, № 3. – P. 305-319.

23. Potential health impacts of heavy metals on HIV-infected population in USA / X. Xu, H. Hu, A.B. Dailey [et al.] // PLoS One. 2013. – V. 8, № 9. – doi: 10.1371/journal.pone.0074288e74288.
24. Protective roles of selenium on nitric oxide-mediated apoptosis of immune organs induced by cadmium in chickens / M. Freitas, E. Fernandes // Biol. Trace. Elem. Res. 2014. – V. 159, № (1-3). – P. 199-209.
25. Pathak N. Influence of cadmium on murine thymocytes: potentiation of apoptosis and oxidative stress / N. Pathak, S. Khandelwal // Toxicol. Lett. 2006. – V. 165. – P. 121-132.
26. Prenatal cadmium exposure alters postnatal immune cell development and function / M.L. Hanson, I. Holaskova, M. Elliott [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2012. – V. 261, № 2. – P. 196-203.
27. Protective effects of selenium against cadmium induced hematological disturbances, immunosuppressive, oxidative stress and hepatorenal damage in rats / M.E. El-Boshy, E.F. Risha, F.M. Abdelhamid [et al.] // J. Trace. Elem. Med. Biol. 2015. – V. 29. – P. 104-110.
28. Razani-Boroujerdi S. Lead stimulates lymphocyte proliferation through enhanced T cell-B cell interaction / S. Razani-Boroujerdi, B. Edwards, M.L. Soporì // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999. – V. 288, № 2. – P. 714-719.
29. Sell S. Dietary cadmium may enhance the progression of hepatocellular tumors in hepatitis B transgenic mice / S. Sell, Z. Ilic // Carcinogenesis. 1994. – V. 15, № 9. – P. 2057-2060.
30. The immunomodulatory effect(s) of lead and cadmium on the cells of immune system in vitro / Z. Krocova, A. Macela, M. Kroca [et al.] // Toxicol. In Vitro. 2000. – V. 14, № 1. – P. 33-40.
31. The environmental pollutant cadmium promotes influenza virus replication in MDCK cells by altering their redox state / P. Checonì, R. Sgarbanti, I. Celestino [et al.] // Int. J. Mol. Sci. 2013. – V. 14, № 2. – P. 4148-4162.
32. The novel *Helicobacter pylori* CznABC metal efflux pump is required for cadmium, zinc, and nickel resistance, urease modulation, and gastric colonization / F.N. Stahler, S. Odenbreit, R. Haas [et al.] // Infect. Immun. 2006. – V. 74, № 7. – P. 3845-3852.
33. The in vitro immune modulation by cadmium depends on the way of cell activation / N.Y. Hemdan, F. Emmrich, U. Sack [et al.] // Toxicology. 2006. – V. 222, № (1-2) – P. 37-34.
34. Toxicity of oral cadmium intake: Impact on gut immunity / M. Ninkov, A. Popov-Aleksandrov, J. Demenesku [et al.] // Toxicol. Lett. 2015. – V. 237, № 2. – P. 89-99.
35. Thevenod F. Cadmium and cellular signaling cascades: Interactions between cell death and survival pathways / F. Thevenod, W.K. Lee // Arch. Toxicol. 2013. – V. 87, № 10. – P. 1743-1786.
36. Waterman S.J. Lead alters the immunogenicity of two neural proteins: a potential mechanism for the progression of lead-induced neurotoxicity / S.J. Waterman, H.A. el-Fawal, C.A. Snyder // Environ. Health Perspect. 1994. – V. 102, № 12. – P. 1052-1056.

УДК 612.017:661.852:661.848

ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ СВИНЦЮ І КАДМІЮ НА ОРГАНІЗМ

Островська С. С., Шаторна В. Ф.

Резюме. Свинець (Pb) і кадмій (Cd) змінюють імунний статус організму, впливають на процеси, що відіграють важливу роль у виникненні запальних реакцій, аутоімунних захворювань і в розвитку раку. Екологічний вплив Pb і Cd збільшує вразливість до хронічних інфекцій, сприяє виникненню хвороб і поглиблює тяжкість їх протікання. В цілому, надані в огляді дослідження наглядно демонструють той факт, що навіть низькі концентрації Pb та Cd мають негативний вплив на імунний гомеостаз в організмі людини, що особливо небезпечно для дітей, і що знаходить підтвердження в дослідках на тваринах.

Ключові слова: свинець, кадмій, вплив на імунну систему.

УДК 612.017:661.852:661.848

ИМУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ СВИНЦА И КАДМИЯ НА ОРГАНИЗМ

Островская С. С., Шаторная В. Ф.

Резюме. Свинец (Pb) и кадмий (Cd) изменяют иммунный статус организма, влияя на процессы, играющие важную роль в возникновении воспалительных реакций, аутоиммунных заболеваний и в развитии рака. Экологическое воздействие Pb и Cd увеличивает восприимчивость к хроническим инфекциям, способствуют возникновению болезней, усугубляет тяжесть их протекания. В целом, приведенные в данном обзоре исследования, наглядно демонстрируют тот факт, что даже низкие концентрации Pb и Cd оказывают негативное воздействие на иммунный гомеостаз в организме человека, что особенно опасно для детей и что находит подтверждение в экспериментах на животных.

Ключевые слова: свинец, кадмий, воздействие на иммунную систему.

UDC 612.017:661.852:661.848

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF LEAD AND CADMIUM IMPACT ON THE ORGANISM

Ostrovskaya S. S., Shatorna V. F.

Abstract. Lead (plumbum) (Pb) and cadmium (Cd) change the parameters of the immune system, leading to a deterioration of the innate and adaptive immunity, causing the decrease in the body's resistance to autoimmune disease, to infections and allergies. Immunomodulatory activity of Cd and Pb was proved in model systems in vivo and in vitro. The environmental impact of Pb and Cd increases the likelihood of exacerbation of chronic infections, contributes to the emergence of new diseases, aggravates their course. Oxidative stress induced by Cd increases the replication of influenza virus, increases the severity of symptoms and mortality when exposed to sublethal doses of viral infections. HIV-infected individuals contain higher blood levels of Cd. The content of Pb in the blood correlates with the herpes simplex virus type 2. Pb and Cd, in the lesion of the liver with Hepatitis B virus (HBV), enhance viral activity, Cd maintenance of homeostasis is crucial for the survival of *Helicobacter pylori* in the gastric environ-

ment and stimulates the progression of hepatocellular tumors in HBV-infected mice. Pb causes deregulation of production of proinflammatory cytokines TNF- α , IL-1 α , IL-6 in macrophages, reduces the phagocytosis and chemotaxis, adversely affects the production of nitric oxide (NO) and metabolism of eicosanoids, causes production of IFN- γ and IL-2 in Th1 lymphocytes. Cd induces synthesis of anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10 in Th2 lymphocytes. The immune system is very sensitive to the toxic effects of Pb, which affects the immune homeostasis in the human body, being extremely dangerous to children. Impact of Pb reduces the content of natural killer cells (NK), which are the main place of Pb influence on lymphocytes. By the example of Pb impact on lymphocytes, it was shown that heavy metals interact with the immune system in the antigen-nonspecific manner. Unlike with antigen activation on lymphocytes through the receptors, Pb causes their proliferation through signaling pathways related to the metabolism of Ca²⁺, aggravates the course of the nervous system diseases by enhancing the immunogenicity of neuronal proteins, as exemplified by myelin (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP). Immunostimulation, including induction of autoantibodies is the primary immunotoxic effect of Cd, which is related to activation of the polyclonal B-cells, this cause growing trend of autoimmune diseases in the industrialized countries. Even very low levels of Cd exposure during pregnancy lead to long-term harmful effects on the immune system of the offspring, and these effects in some or other degree are associated with the gender. The gastrointestinal tract is one of the main targets of Cd, its oral consumption leads to mucosal damage and inflammation, which is reflected in the increase in the content of pro-inflammatory cytokines TNF- α , IL-1 β , IFN- γ and IL-17. Cd is able to influence the production of cytokines through activation of the transcription nuclear κ B (NF- κ B) factor, which clearly plays a decisive role in the development of inflammatory processes. The thymus is a target organ for Cd. After its action phenotype and rate of lymphocyte proliferation changes, oxidative stress and apoptosis in T-, B-lymphocytes and macrophages develops. However, Cd impact can cause weight reduction or atrophy of the thymus, as indicated in animal experiments. A protective role of selenium (Se) in hematological and immunosuppressive disorders caused by Cd is widely investigated. Se causes a protective effect in the induced Cd NO-mediated apoptosis in cells of immune organs, reducing their death. Overall, the results of the studies presented in this review clearly show that Pb and Cd in a large extent modulate immune system function.

Keywords: lead, cadmium, effects on the immune system.

Рецензент — проф. Скрипник І. М.

Стаття надійшла 10.03.2017 року

УДК 614.24 – 057

Рубцов Р. В., Ковальчук Т. А.

ХРОНИЧЕСКОЕ ОБСТРУКТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЛЕГКИХ У РАБОЧИХ ГОРНОРУДНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ (ЭТИОЛОГИЯ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ): ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

ГУ «Украинский научно-исследовательский институт
промышленной медицины» (г. Кривой Рог)

anna_prihodko_1983@mail.ru

Данная работа является фрагментом НИР ГУ «УКРНИИПРОММЕД» «Профилактика профессиональных заболеваний у рабочих промышленных предприятий», № государственной регистрации 0115U002124.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) остается наиболее важной проблемой современного здравоохранения. Являясь одной из основных причин заболеваемости, смертности и преждевременной утраты трудоспособности, ХОЗЛ остается существенной медико-социальной и экономической проблемой в большинстве промышленно развитых стран мира [1,16,18,22].

Оценивая ХОЗЛ как болезненное состояние, характеризующееся не полностью обратимой бронхиальной обструкцией, следует обратить особое внимание на то, что оно является реакцией организма (легких) на раздражающие частицы и газы. Как следствие этого возникает атипичная воспалительная реакция в воздухоносных путях и паренхиме [7,18,25].

Реализацией этих сложных и многогранных изменений является развитие эмфиземы, частично обратимой бронхиальной обструкции, что в конечном итоге реализуется в виде формирования и прогрессирования хронической легочной недостаточности [1,2,6,18].

Эпидемиологические исследования демонстрируют определенную связь развития ХОЗЛ с социально-экономическим состоянием человека, его образованностью, интеллектом, способностью осознать факторы риска развития болезни, материальную и психологическую готовность избегать их патогенного действия [11,16,18,22].

Следует признать, что ХОЗЛ является, в большинстве случаев, болезнью второй половины жизни, возникая после 40 лет [23]. Эпидемиологические исследования указывают на значительную распространенность болезни среди мужчин, однако в тех регионах, где произошло существенное увеличение числа курящих женщин, эти различия стираются [20,23]. Важно отметить, что только у 15-