

# Особливості формування системної запальної відповіді у пацієнтів з мікросатурнізмом

**О.О. Карлова**

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

У статті наведені дані про зміни цитокинового профілю інтерлейкінів 1, 2, 4, 6, 8, 10, фактора некрозу пухлин  $\alpha$ , молекул міжклітинної адгезії sICAM-1, VCAM та ендотеліну-1 при мікросатурнізмі залежно від ступеня експозиції свинцем.

**Ключові слова:** свинець, цитокіни, мікросатурнізм, імунозапальна реакція, молекула міжклітинної адгезії.

Відомо, що одним з ранніх та чутливих показників несприятливого впливу на організм людини чинників навколишнього середовища малої інтенсивності, зокрема свинцю, є зміни в імунній системі. Є багато повідомлень про результати проведених клінічних та експериментальних досліджень, в яких автори відзначають імуноотоксичну дію важких металів (свинець, кадмій, марганець, ртуть) у відносно низьких концентраціях, що віддзеркалюється на зниженні неспецифічної резистентності організму і його стійкості до інфекцій, на змінах у показниках клітинного і гуморального імунітету, що в подальшому може призвести до виникнення алергійних, онкологічних та аутоімунних захворювань [1, 2, 4–6]. Негативний вплив тривалого контакту людини з низькими концентраціями важких металів, навіть у відносно малих концентраціях (нижче за ГДК), підтверджують результати досліджень останніх років, проведених у промислових регіонах країн Європи, Росії, України, який спричинює зниження імунологічної реактивності організму, призводить до сенсibilізації організму. Автори цих досліджень наголошують, що зміни в імунній відповіді призводять до формування вторинного імунодефіциту, спричинюючи зростання рівня захворюваності інфекційними, алергійними та онкологічними хворобами, виникнення артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу [7, 8, 10, 18, 19, 21, 24]. Порушення в системі імунітету характеризується вираженою аутоімунною активністю, яка проявляється наявністю в плазмі крові Т-лімфоцитів і макрофагів, локальної або системної запальної відповіді. Запальний локальний і системний процеси завжди супроводжуються ознаками аутоімунних реакцій, які виникають у відповідь на появу аутоантигенних властивостей у модифікованих ліпопротеїнів низької і дуже низької щільності. Встановлено, що імунне запалення, порушуючи синтез і катаболізм ліпопротеїнів низької щільності, негативно впливає на атерогенез [7, 8, 11, 19–21].

У свою чергу, проникнення в артеріальну стінку Т-лімфоцитів і моноцитів проявляється вже на ранніх етапах розвитку атеросклерозу, що підтверджує провідну роль змін у клітинному імунітеті в розвитку атеросклеротичної бляшки. Зазначений компонент патогенезу атеросклерозу проявляється насамперед порушенням функції судинного ендотелію. Є загально визнаним той факт, що серед численних функціональних ендотеліальних дисфункцій важливу роль відіграють порушення синтезу оксиду азоту (NO) ендотелієм. Доведена провідна роль NO у розвитку кардіоваскулярних захворювань: NO є активним медіатором багатьох функціональних і метаболічних порушень, здатних ініціювати

ти або стримувати виникнення і розвиток атеросклерозу. Так, при зниженні синтезу NO ендотеліальними тканинами порушується функція ендотелію, що проявляється пригніченням проліферації і міграції гладеньком'язових клітин, підвищенням адгезії тромбоцитів, що зрештою ініціює виникнення і розвиток атеросклерозу.

Слід зазначити, що на сучасному етапі розвитку медицини досить ретельно вивчена проблема негативного впливу на людину важких металів у цілому та свинцю зокрема, систематизовані знання про негативний вплив та зміни у гомеостатичних функціях організму, що виникають під впливом гострої або хронічної інтоксикації зазначених чинників. Проте існують поодинокі повідомлення про результати досліджень негативного впливу на функціональний стан систем гомеостазу людини, що виникає в умовах мікросатурнізму. Нез'ясованим залишається питання щодо ризиків виникнення та формування системного запалення у патогенезі інтоксикації у пацієнтів з мікросатурнізмом; не встановлена діагностична та прогностична значущість імунологічних маркерів імунозапальної реакції, зокрема прозапальних цитокинів, які впливають на характер, глибину і тривалість імунозапального процесу. Невивченим залишається питання стратифікації прогнозу ризиків виникнення захворювання з урахуванням рівня показників імунозапальної реакції [18, 20, 21].

Цілком є зрозумілим, що вирішення зазначених вище питань повинно привести до обґрунтування концептуальної програми заходів профілактики та лікування пацієнтів з мікросатурнізмом, підвищення показників якості їхнього життя. Саме дослідження змін в системі імунітету у пацієнтів з мікросатурнізмом і стало метою даної роботи.

**Мета дослідження:** вивчення причинно-наслідкових зв'язків між змінами у системі цитокинової регуляції та мікросатурнізмом шляхом визначення рівня про- та проти-запальних інтерлейкінів (ІЛ) залежно від концентрації свинцю в крові.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі ДПСМСЧ №18 МОЗ України м. Києва проведено дослідження у 189 пацієнтів, що працюють на свинцевонебезпечному виробництві. Критеріями залучення пацієнтів до дослідження були наявність у крові свинцю та копропорфіринів у сечі. Залежно від рівня ксенобіотика у крові пацієнти були розподілені на 3 основні групи. До I групи увійшли 49 осіб з максимальною концентрацією свинцю у крові на рівні  $2,07 \pm 0,018$  мкмоль/л; до II групи – з  $1,96 \pm 0,065$  мкмоль/л (36 осіб); до III групи – з  $1,75 \pm 0,073$  мкмоль/л (47 осіб). Усі обстежені пацієнти основних груп були особами чоловічої статі. Середній вік пацієнтів I групи склав  $53,5 \pm 1,3$  року; II групи –  $39,9 \pm 1,8$  року; III групи –  $40,3 \pm 1,4$  року. Усім хворим проводили визначення рівня копропорфірину в сечі.

У контрольну групу увійшли 57 практично здорових осіб, чоловіки за статтю. Середній вік осіб контрольної групи склав  $44,7 \pm 1,5$  року.

Рівень прозапальних цитокінів: ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, 2, 4, 6, 8, 10 у сироватці крові, sICAM-1, VCAM, ЕД-1 у хворих з мікросатурнізмом

Показатель	Одиниці виміру	Основні групи			Контрольна група, n=57
		I група, n=49	II група, n=36	III група, n=47	
ФНП- $\alpha$	пг/мл	20,8 $\pm$ 0,33*	21,7 $\pm$ 0,44*	33,7 $\pm$ 0,4*	24,2 $\pm$ 0,90
ІЛ-1	пг/мл	22,5 $\pm$ 0,14*	29,7 $\pm$ 0,33*	39,2 $\pm$ 0,5*	26,0 $\pm$ 0,71
ІЛ-2	пг/мл	10,06 $\pm$ 0,11*	10,5 $\pm$ 0,26*	16,4 $\pm$ 0,4*	12,75 $\pm$ 0,78
ІЛ-4	пг/мл	29,5 $\pm$ 0,18*	30,03 $\pm$ 0,29*	38,4 $\pm$ 0,72*	32,71 $\pm$ 0,89
ІЛ-6	пг/мл	67,9 $\pm$ 0,63*	53,5 $\pm$ 0,52*	43,2 $\pm$ 0,49	42,7 $\pm$ 1,25
ІЛ-8	пг/мл	43,1 $\pm$ 0,48*	50,1 $\pm$ 0,44	61,4 $\pm$ 0,63*	50,22 $\pm$ 0,97
ІЛ-10	пг/мл	77,15 $\pm$ 1,22*	72,10 $\pm$ 1,02*	65,22 $\pm$ 1,54	68,3 $\pm$ 0,97
ЕД-1	пг/мл	5,1 $\pm$ 0,04*	2,02 $\pm$ 0,05*	0,33 $\pm$ 0,05	0,22 $\pm$ 0,09
VCAM	пг/мл	2008 $\pm$ 34,59*	1804,1 $\pm$ 22,29*	1711,05 $\pm$ 29,5	1693 $\pm$ 34,5
sICAM-1	пг/мл	525 $\pm$ 17,37*	417,3 $\pm$ 17,3*	421,4 $\pm$ 12,8*	400,0 $\pm$ 27,7

Примітка: \* – вірогідні відмінності показників у хворих основної та контрольної груп ( $p < 0,05$ ).

Усім пацієнтам основних та контрольної груп, крім загальноприйнятих клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, були визначені рівні ІЛ-1, 2, 4, 6, 8, 10, ендотеліну-1 (ЕД-1), VCAM та sICAM-1. Для визначення вмісту ІЛ та фактора некрозу пухлин (ФНП) використовували імуноферментні тест-системи ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteus» (Франція), набори «ProCon» (Росія). Для визначення sICAM-1 використовували імуноферментну тест-систему «Diacclone» (Франція). Тестування проводили за методикою виробника.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерної статистичної програми SPSS for Windows 10.0.5. Розраховували середні арифметичні значення кожного із показників (M), їхнє середнє квадратичне відхилення ( $\delta$ ). Оцінювання достовірності результатів передбачало визначення середньої похибки середньої арифметичної (m). Відмінності між показниками, що порівнювалися, вважали вірогідними, якщо значення ймовірності було більшим або рівним 95% ( $p < 0,05$ ). Показники, які були отримані на різних етапах, порівнювали з такими в контрольній групі, між собою, а також з початковими даними.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані у результаті дослідження дані наведені у таблиці.

У результаті проведених досліджень встановлено, що у пацієнтів I групи визначається зниження у 1,16 разу вмісту ФНП порівняно з таким у здорових осіб ( $p < 0,05$ ). При цьому спостерігається зниження у 1,13 разу концентрації в периферичній крові прозапального цитокіну ІЛ-1 порівняно з таким у здорових осіб ( $p < 0,05$ ) та зниження у 1,16 разу вмісту ІЛ-8 відносно референтних значень ( $p < 0,05$ ). Рівень ІЛ-4 був вірогідно знижений у 1,1 разу.

Встановлено вірогідне перевищення вмісту молекул клітинної адгезії VCAM (адгезивна молекула судинних клітин) у 1,18 разу та sICAM-1 (адгезивна молекула ендотеліальних клітин) у 1,3 разу порівняно з такими в здорових осіб.

Показники вмісту ІЛ-6 та ІЛ-10 вірогідно перевищували значення у здорових осіб, відповідно у 1,59 та 1,13 разу. Встановлено вірогідне підвищення вмісту вазоконстрикторного цитокіну – ЕД-1 відносно значень у здорових осіб.

У пацієнтів II групи спостерігалось вірогідне перевищення вмісту ФНП відносно значень у здорових осіб у 1,11 разу. При цьому встановлено підвищення в 1,14 разу вмісту ІЛ-1 відносно значень у здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Визначено зниження вмісту ІЛ-2 в 1,21 разу та ІЛ-4 в 1,08 разу відповідно до значень у здорових осіб ( $p < 0,05$ ). При визначенні вмісту ІЛ-6 встановлено його значне підвищення відносно референтних значень у 1,25 разу ( $p < 0,05$ ) відповідно. Встановлено підвищення в 1,05 разу вмісту ІЛ-10 відносно значень у здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Показники вмісту ІЛ-8 залишалися в межах значень здорових осіб.

Визначено підвищення вмісту VCAM та sICAM-1 відносно до референтних значень в 1,06 разу та 1,04 разу відповідно, а також підвищення в 9,18 разу концентрації ЕД-1 відносно референтних значень ( $p < 0,05$ ).

У хворих III групи встановлено, що показники вмісту ФНП перевищували в 1,39 разу показники у здорових осіб ( $p < 0,05$ ). При цьому спостерігали перевищення вмісту ІЛ-1 та ІЛ-2 відносно значень референтної групи в 1,15 та 1,28 разу відповідно ( $p < 0,05$ ). Показник ІЛ-6 вірогідно перевищував показники у групі контролю в 1,17 разу. ІЛ-8 перевищував показники норми у 1,22 разу. У пацієнтів цієї групи рівень ІЛ-6 та ІЛ-10 відносно референтних значень не перевищував показники норми. Показники вмісту ЕД-1 не перевищували показники норми ( $p < 0,05$ ). Визначена тенденція до підвищення VCAM та вірогідне перевищення рівня sICAM-1 відносно референтних значень у 1,05 разу.

Отримані результати дозволяють стверджувати про зміни у цитокіновому профілі, що відбуваються під впливом малих доз свинцю, та формування системної запальної відповіді, яка має різний ступінь вираженості залежно від ступеня експозиції малими дозами ксенобіотика.

Так, у пацієнтів III групи в умовах експозиції малими дозами свинцю відбувалася стимуляція синтезу прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, 2, 8 на фоні перевищення рівня протизапального цитокіну-4. При цьому рівень прозапального цитокіну-6 не перевищував нормальні показники. Зазначені зміни відбувалися за умов відсутності проявів активації ендотеліальних факторів – ЕД-1 та молекули VCAM. Із судинних факторів першою реагувала молекула міжклітинної адгезії sICAM-1.

У пацієнтів II групи на фоні експозиції середніх доз свинцю встановлено дисбаланс у системі цитокінової відповіді,

який характеризувався зниженням рівня деяких прозапальних цитокинів, а саме ФНП та ІЛ-2,4, на фоні перевищення рівня протизапального цитокину-10. При цьому слід зазначити, що встановлений ефект пригнічення ІЛ-4 рівня прозапальних цитокинів-1 та 8 асоціюється зі зниженим рівнем ІЛ-8 аж до нормальних значень. У пацієнтів цієї групи відбувається активація системи судинного компонента за рахунок підвищення молекул клітинної адгезії VCAM та sICAM-1.

Отримані зміни цитокинового профілю у пацієнтів І групи свідчать про зниження рівня прозапальних цитокинів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1,2 на фоні підвищення рівня протизапальних цитокинів ІЛ-10. Рівень ІЛ-4 у пацієнтів І групи виявився зниженим, що, можливо, пов'язано з його інгібувальною дією на рівень ІЛ-2 та ІЛ-8. Отримані результати співпадають з літературними даними.

### ВИСНОВКИ

1. У всіх основних досліджуваних групах хворих встановлено порушення у системі коопераційної взаємодії цитокинового каскаду.

2. У пацієнтів І групи, з найбільшими концентраціями свинцю в крові, порушення цитокинової регуляції асоціювалися зі зниженням прозапальних ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1,2 та підвищенням протизапальних цитокинів ІЛ-10 на фоні підвищення рівня молекул міжклітинної адгезії VCAM та sICAM-1.

3. У пацієнтів ІІІ групи, з найменшими концентраціями свинцю в крові, порушення цитокинової регуляції асоціювалися

з перевищенням рівня прозапальних цитокинів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1,2,8 та протизапального цитокину ІЛ-4 на фоні незміненого рівня протизапальних цитокинів, що свідчить про формування системної запальної відповіді у даній категорії хворих.

### Особенности формирования системного воспалительного ответа у пациентов с микросатурнизмом

Е.А. Карлова

В статье приведены данные об изменениях профиля интерлейкинов 1, 2, 4, 6, 8, 10, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , молекул межклеточной адгезии sICAM-1, VCAM и эндотелина-1 при микросатурнизме в зависимости от степени экспозиции свинцом.

**Ключевые слова:** свинец, цитокины, микросатурнизм, иммуновоспалительная реакция, молекула межклеточной адгезии.

### Features of formation the systemic inflammatory response in patients with microsaturism

АВТОР

Presented changes of cytokine profile of interleukins 1, 2, 4, 6, 8, 10, tumor necrosis factor- $\alpha$ , molecules of intercellular adhesion sICAM-1, VCAM and endothelin -1 in microsaturism depending on the level of exposure lead.

**Key words:** Lead, cytokines, microsaturism, immunoinflammatory reaction, molecule of intercellular adhesion.

### Сведения об авторе

Карлова Елена Александровна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т. Шевченко, 13; тел.: (044) 234-40-62

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Ахметзянова Э.Х., Бакиров А.Б. Роль свинца в формировании артериальной гипертензии (обзор литературы) // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – № 5. – С. 17–22.
- Влияние соединений тяжелых металлов из окружающей среды на состояние иммунной системы у механизаторов сельского хозяйства / В.А. Стежка, Н.Н. Дмитруха, Т.Н. Покровская, Т.А. Билько, Л.Г. Александрова, И.Н. Андрусишина, Е.Г. Лампека // Довкілля та здоров'я. – 2002. – № 1. – С. 6–11.
- Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противовоспалительные свойства / А.Ф. Возианов, А.К. Бутенко, К.П. Зак. – К.: Наук. думка, 1998. – 317 с.
- Дмитруха Н.М. Характеристика адаптационных реакций организма у працюючих, експонованих важкими металами / Н.М. Дмитруха, Т.О. Билько, Т.К. Короленко // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – 2007. – Т. 143, ч. 1. – С. 41–44.
- Дмитруха Н.М. Дослідження стану імунної системи у працюючих, експонованих свинцем / Н.М. Дмитруха, Т.К. Короленко, І.М. Андрусишина // Український журнал з проблем медицини праці. – 2006. – № 2. – С. 31–37.
- Дмитруха Н.М. Стан імунної системи організму працівників типографії, експонованих важкими металами в умовах виробництва / Н.М. Дмитруха // Гигиена труда. – 2004. – Вып. 35. – С. 119–128.
- Зербіно Д.Д., Соломечук Т.М. Свинцев: ураження судинної системи // Укр. кардіологічний журнал. – 1996. – № 2. – С. 56–58.
- Ишемическая болезнь сердца / Под ред. И.Е. Ганелиной. – М.: Медицина, 2006. – 450 с.
- Корбакова А.И., Скорина Н.С., Молодкина Н.Н. и др. Свинец и его действие на организм (обзор литературы) // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 5. – С. 29–34.
- Лимфоциты. Методы / Под ред. Дж. Клауса. – М.: Мир, 1990. – С. 310–326.
- Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза // Терапевт. архив. – 2002. – № 5. – С. 80–85.
- Роль иммунного воспаления в развитии гипертонической болезни / Н.В. Рутковская, Е.С. Селезнева, С.А. Смакотина // Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертонии: Материалы конференции. – М., 2008. – С. 25.
- Сепиашвили Р.И. Введение в иммунологию // Цхалтубо–Кутаиси, 1987. – 230 с.
- Сорокіна О.Ю., Козинець Г.П. Нутритивна підтримка пацієнтів у критичному стані / Науково-методичний посібник. – К.: Бізнес-інтелект, 2009. – 163 с.
- Спорт и иммунитет / Под ред. В.А. Таймазова. – СПб: «Олимп СПб», 2003. – 200 с.
- Трахтенберг И.М. Роль эндотелия в механизмах развития вазотоксических эффектов свинца / И.М. Трахтенберг, С.П. Луговской // Журнал АМН України. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 63–74.
- Трахтенберг И.М. Основные итоги экспериментального изучения кардиотоксического действия вредных веществ // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1986. – № 12. – С. 43–48.
- Функция эндотелия у больных гипертонической болезнью с нарушением сна / Н.Н. Тришкина, И.Н. Сизова, С.А. Смакотина // Вест. Кузбасского научного центра // Актуальные вопросы здравоохранения. – 2008. – № 7. – С. 107–110.
- Цитокининдуцирующая активность мононуклеаров периферической крови у больных со стабильной и нестабильной стенокардией / М.И. Лугай, Т.И. Гавриленко, Е.М. Корнилина, Л.В. Якушко // Укр. кардіол. журнал. – 2002. – № 5. – С. 14–17.
- Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
- Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7–14.
- Dmytrukha N. State of immune system in workers occupationally exposed to heavy metals / N. Dmytrukha, T. Korolenko, K. Kozlov // In book of 27 International Symposium «Industrial Toxicology 2007», Bratislava, 2007. – P. 27.
- McCord J., Fridovich I. A quantitative test for superoxide radicals produced in biological systems // Biochemistry journal. – 1982. – 203, № 3. – P. 551–558.
- Dmytrukha N. The state of nervous and immune system in occupationally lead exposed persons / N. Dmytrukha, Yu. Melnik // In book «Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health», Proceeding from 8-th International Symposium/ Edited by Roberto Lucchini and Lorenzo Alessio, 2002. – P. 223–227.
- Ukkola O. Operative risk factors in the metabolic syndrome: is it lipids and high blood pressure or are there direct vascular effects of insulin resistance and obesity? // Curr Cardiol Rep., 2006, 8(6), p. 427–432.

Статья поступила в редакцию 11.09.2013