

## РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ НЕЙРОИНТОКСИКАЦИЙ У РАБОТАЮЩИХ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

**Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В., Курчевенко С.И.,  
Иванова Ю.В., Алексеев Р.Ю., Кротова О.Н.**

*Ангарский филиал УРАМН ВСНЦ ЭЧ СО РАМН – НИИ  
медицины труда и экологии человека, Ангарск  
e-mail: imt@irmail.ru*

Проведено обследование 513 мужчин, работающих в условиях воздействия нейротропных веществ различной химической природы (паров металлической ртути, хлорированных углеводов), и пациентов с хронической ртутной интоксикацией различной степени выраженности. Показано, что у здоровых работающих в процессах иммунорегуляции вне зависимости от воздействующего фактора преобладают провоспалительные реакции различной степени выраженности. Гиперпродукция IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF $\alpha$  на ранних этапах развития профессиональной нейроинтоксикации свидетельствует о напряжении компенсаторно-приспособительных механизмов. Снижение сыровоточных концентраций про- и противовоспалительных цитокинов с нарастанием тяжести клинических проявлений свидетельствует о дисрегуляции в системе иммунитета, что, по-видимому, способствует поддержанию патологического процесса и прогрессивного течения нейроинтоксикации.

Ключевые слова: цитокины, работающие, нейротоксиканты, хроническая ртутная интоксикация

В современной литературе большое внимание уделяется роли цитокинов в патогенезе различных заболеваний. Цитокиновая сеть является саморегулирующей системой, нарушение которой приводит к избыточному или недостаточному синтезу определяемых цитокинов, что, в свою очередь, может вызвать развитие разнообразных патологических процессов, составляющих основу широкого спектра заболеваний человека. Провоспалительные цитокины оказывают влияние практически на все органы и системы организма, участвующие в регуляции системы гомеостаза [3,4]. Вместе с тем роль изменений цитокинового статуса в формировании и прогрессивном течении профессиональных нейроинтоксикаций является неизученной.

В предыдущих исследованиях нами показано, что развитие профессиональных нейроинтоксикаций (хроническая ртутная интоксикация, токсическая энцефалопатия в отдаленном периоде интоксикации комплексом токсических веществ) характеризуется

прогрессивным течением, сопровождается нарушением системного иммунитета. Общей закономерностью развития иммунопатологического процесса является нарушение процессов активации лимфоцитов (снижение содержания в периферической крови CD3, CD4, CD8, CD16 и увеличение CD25, CD95, HLA-DR). Заслуживает внимания тот факт, что у стажированных рабочих «групп риска» также наблюдается возрастание (хотя менее выраженное по сравнению с рабочими с нейроинтоксикацией) лимфоцитов, несущих CD95 и HLA-DR. По-видимому, не исключено, что повышение плотности их на лимфоцитах обуславливает аномально высокую чувствительность к антигенам собственных тканей и производственной среды. Доказана вовлеченность и аутоиммунных процессов в развитие профессиональных поражений нервной системы у работающих [2]. К настоящему моменту многими авторами при ряде заболеваний ЦНС показана важная роль в запуске воспалительных и аутоим-

мунных реакций сенсibilизированных к мозговым антигенам Т-лимфоцитов и синтезирующих ими цитокинов, факторов некроза опухоли, интерферонов [1]. Известно, что регуляция иммунных и воспалительных реакций осуществляется с помощью цитокинов, которые, с одной стороны, выполняют защитные функции, а с другой – участвуют в патогенезе различных заболеваний.

Целью данной работы является изучение роли нарушений цитокиновой регуляции в формировании профессиональных поражений нервной системы у работающих.

#### Материалы и методы исследования

Проведено лабораторно-иммунологическое обследование 133 мужчин, работающих на производстве «Саянскхимпласт» в условиях воздействия ртути, 185 мужчин в производстве винилхлорида и 195 мужчин, работающих в производстве эпихлоргидрина на предприятии «УсольеХимпром». В том числе 63 рабочих со стажем работы в контакте с ртутью более 10 лет и/или наличием изменений в психоэмоциональной сфере и/или неврологических расстройств, установленных врачами клиники института в ходе медицинского осмотра («группа риска»). Средний возраст обследуемых –  $45,2 \pm 0,9$  лет, стаж –  $17,8 \pm 0,9$  лет. Также обследованы 9 пациентов с впервые установленной хронической ртутной интоксикацией (возраст –  $45,8 \pm 2,9$  лет, стаж –  $15,7 \pm 1,7$  лет) и 36 пациентов в отдаленном периоде профессиональной хронической ртутной интоксикации, которые ранее работали в контакте с ртутью. В клинической картине пациентов указанной группы (возраст –  $49,2 \pm 1,2$  лет, стаж –  $14,7 \pm 1,1$ ) доминирует энцефалопатия, основным проявлением которой являются психические расстройства (чаще в виде органического астенического расстройства или органического расстройства личности с когнитивными и эмоционально-волевыми нарушениями различной степени выраженности). Характер патологии мозга верифицировали в клинике института с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии, ультразвуковой доплерогра-

фии, электро-энцефалографии и других методов исследования.

Содержание в сыворотке крови IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-4, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$  определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем НПО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург).

Полученные данные подвергали стандартной статистической обработке с использованием пакета прикладных программ «STATISTIKA 6.0». В случае большого объема выборки и близкого к нормальному распределения рассчитывали среднее значение ( $M$ ), стандартную ошибку ( $\pm m$ ); данные в таблицах представляли в виде  $M \pm m$ . Оценку различий средних значений проводили параметрическим методом с использованием t-критерия Стьюдента. Оценку различных данных, полученных при анализе выборок малого объема, проводили с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

#### Результаты исследования

В результате исследований установлено (рис.1) выраженное усиление продукции провоспалительного IL-1 $\beta$  у работающих в контакте с ртутью в 3,6 раза, эпихлоргидрином – в 9,96 раза, винилхлоридом – в 5,5 раз.

Средний уровень IL-6 имел тенденцию к возрастанию у работающих в условиях воздействия хлорированных углеводородов. При этом установлены разнонаправленные изменения сывороточных концентраций TNF $\alpha$ . У работающих в контакте с винилхлоридом наблюдалось усиление продукции, в то время как у работающих при сочетанном воздействии хлорированных углеводородов – его выраженное достоверное снижение. В последние годы особый интерес вызывает роль TNF $\alpha$  в развитии иммунного воспаления. Биологическая активность TNF $\alpha$  реализуется через трансмембранные рецепторы 1-го типа, которые экспрессируются на лейкоцитах, эндотелии и др. TNF $\alpha$  участвует в регуляции медиаторов воспаления, стимулирует синтез супероксидных радикалов, стимулирует рост новых сосудов, повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера [4]. Что касается противо-

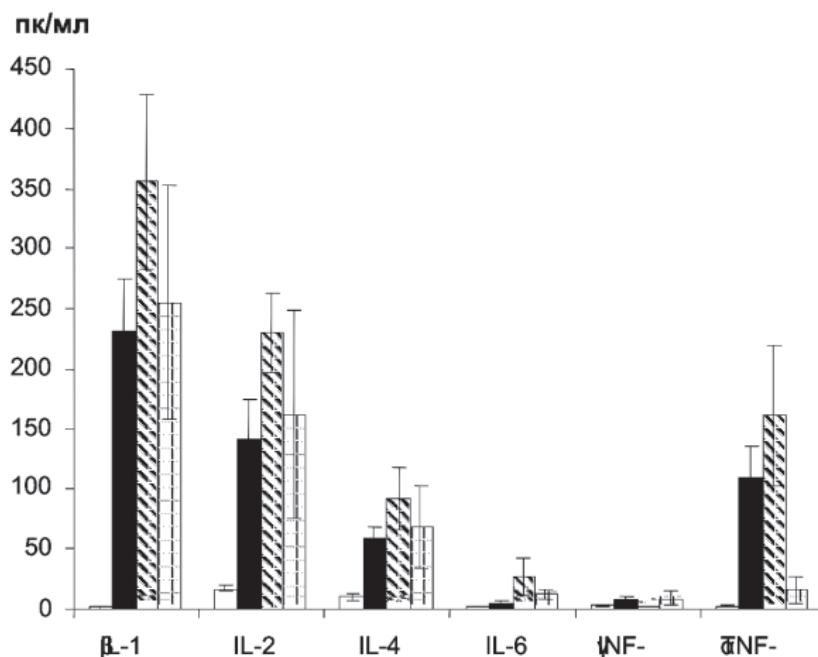


Рис. 1. Сравнительная оценка средних показателей цитокинового статуса у работающих в контакте с нейротоксикантами



воспалительных цитокинов, то ожидаемого компенсаторного усиления продукции IL-4 не наблюдалось. Следует учесть, что IL-4 принимает участие в ограничении воспалительного ответа, подавляя секрецию провоспалительных цитокинов и регулируя, таким образом, тяжесть повреждения тканей. Особого внимания заслуживает факт достоверного снижения INF $\gamma$  во всех группах обследуемых относительно группы контроля. Причем наиболее выраженное снижение отмечено у работающих в производстве винилхлорида. Наблюдаемое снижение INF $\gamma$  на фоне повышенной продукции провоспалительных цитокинов может способствовать иммунологической гипосупрессии. Анализ средних значений сывороточных концентраций цитокинов у работающих показал провоспалительную направленность изменений различной степени выраженности указанных показателей вне зависимости от воздействующего фактора. Изучение измене-

ний цитокинового баланса в зависимости от стадии течения патологического процесса позволило установить, что развитие профессиональных поражений нервной системы сопровождалось изменением динамики и взаимосвязи провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (рис. 2).

У работающих с начальными проявлениями нейроинтоксикации от воздействия ртути (вегетативная дисфункция, астенические расстройства и их сочетание) выявлено достоверное возрастание содержания провоспалительных цитокинов: IL-1 $\beta$  (до  $225,21 \pm 103,8$  пг/мл против  $1,15 \pm 0,36$  пг/мл в контроле;  $p = 0,0001$ ), IL-2 (до  $117,6 \pm 68,7$  пг/мл против  $17,5 \pm 2,6$  пг/мл в контроле;  $p = 0,001$ ) и ярко выраженная тенденция к увеличению сывороточных концентраций IL-6 (до  $21,4 \pm 10,2$  пг/мл против  $1,6 \pm 0,35$  пг/мл в контроле;  $p = 0,8$ ) и TNF $\alpha$  (до  $92,8 \pm 54,3$  пг/мл против  $2,45 \pm 0,9$  пг/мл в контроле;  $p = 0,2$ ).

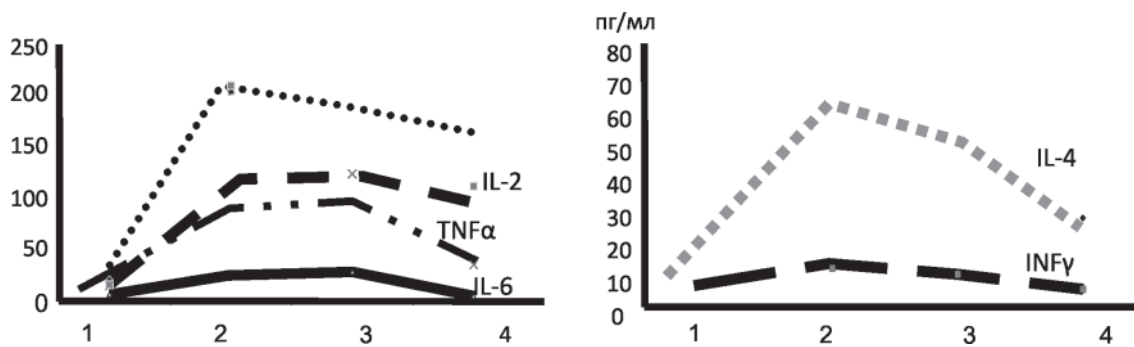


Рис. 2. Баланс иммунорегуляторных цитокинов на разных стадиях патологического процесса: 1 – контроль; 2 – начальные проявления нейроинтоксикации (вегетативные, астенические расстройства); 3 – впервые установленная хроническая ртутная интоксикация; 4 – хроническая ртутная интоксикация в отдаленном постконтактном периоде

У пациентов с впервые выявленной нейроинтоксикацией отмечена тенденция к снижению провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-2, IL-1 $\beta$ ). Вместе с тем уровень TNF $\alpha$  продолжает возрастать. Содержание его у пациентов с впервые установленной хронической ртутной интоксикацией составило  $129,8 \pm 68,3$  пг/мл ( $p = 0,005$ ). С нарастанием тяжести патологического процесса выявлена тенденция к снижению IL-2 (до  $98,3 \pm 22,3$  пг/мл;  $p = 0,1$ ), IL-6 (до  $5,03 \pm 2,4$  пг/мл;  $p = 0,8$ ) и TNF $\alpha$  (до  $63,3 \pm 25,4$  пг/мл;  $p = 0,5$ ) относительно лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации и впервые установленной хронической ртутной интоксикацией. Обращает на себя внимание снижение более чем в 2 раза противовоспалительного IL-4 до  $27,07 \pm 6,20$  пг/мл относительно группы работающих с начальными проявлениями нейроинтоксикации.

### Выводы

Таким образом, у здоровых работающих в процессах иммунорегуляции вне зависимости от воздействующего нейротропного фактора (паров металлической ртути и хлорированных углеводов) превалируют провоспалительные реакции различной степени выраженности. Гиперпродукция IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF $\alpha$  на ранних

этапах развития профессиональной нейроинтоксикации свидетельствует о напряжении компенсаторно-приспособительных механизмов. В процессе развития профессиональных поражений нервной системы меняются динамика и взаимосвязь про- и противовоспалительных цитокинов. Снижение сывороточных концентраций указанных цитокинов с нарастанием тяжести клинических проявлений свидетельствует о дисрегуляции в системе иммунитета, что, по-видимому, способствует поддержанию патологического процесса и прогрессивному течению нейроинтоксикации. Выявленные изменения цитокинового профиля у здоровых работающих и пациентов с различной степенью выраженности профессиональной нейроинтоксикации подтверждают важную роль про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе хронической ртутной интоксикации.

### Список литературы

1. Абдурасулова И.Н., Тарасова Е.А., Житнухин Ю.Л. и др. Участие цитокинов и нейропептидов в процессе развития ЭАЭ // Медицинская иммунология. – 2003. – Т.5, №3–4. – С.188.
2. Бодиенкова Г.М. Нейроиммунологические механизмы формирования

профессиональных поражений нервной системы // Пат. физ. и эксп. тер. – 2009. – №3. – С.6–9.

3. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической

практике // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т.3, №2. – С.20-33.

4. Степченко М.А. Цитокиновый статус у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с истинной полицитемией // Иммунология. – 2007. – №1. – С. 19–22.

## CYTOKINE ROLE IN DEVELOPMENT OF OCCUPATIONAL INJURIES IN NERVOUS SYSTEM OF EMPLOYEES

**Bodienkova G.M., Boklazhenko E.V., Kurchevenko S.I., Ivanova Yu.V.,  
Alexeyev R.Yu., Krotova O.N.**

*Institute of Occupational Health & Human Ecology, ESSC HE SB RAMS*

*e-mail: [imt@irmail.ru](mailto:imt@irmail.ru)*

513 men working under conditions of exposure to the neurotropic substances of different chemical nature (metallic mercury vapours, chlorinated hydrocarbons) as well as the patients with chronic mercury intoxication with a different manifestation degree have been examined. The pro-inflammatory responses of the different expression degree were found to prevail in the healthy employees in the immunoregulation process out of the dependence on the factor exposed. The hyperproduction of IL-1 $\beta$ , IL-2, THF $\alpha$  at the early stages of the development of the occupational neurointoxication may testify the strain of the compensatory-adaptive mechanisms. The reduction in the serum concentrations of the pro- and antiinflammatory cytokines with the increase in the severity of the clinical manifestations may testify the disregulation in the immune system which seems to promote keeping the pathological process and the progradient course of the neurointoxication.

Key words: cytokines, employees, neurotoxicants, chronic mercury intoxication