

ОЦЕНКА МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВИБРАЦИИ НА РАБОЧИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск

Цель исследования – выявление изменений концентраций про- и противовоспалительных цитокинов в зависимости от степени выраженности нарушений здоровья у рабочих. Под наблюдением находились работающие в условиях воздействия производственной вибрации (стажированные работники без признаков нарушений здоровья, пациенты с вибрационной болезнью (ВБ) и пациенты с ВБ в отдаленном периоде). Установлено усугубление дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов с нарастанием тяжести патологического процесса. Выявлены однонаправленные изменения показателей у лиц с различной степенью выраженности нарушений здоровья, характеризующиеся снижением сывороточных концентраций TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-10, по-видимому, обусловленным угнетением функциональной активности как T-хелперов 1-го типа, так и T-хелперов 2 типа. Определение медиаторов иммунного ответа у работников виброопасных профессий может служить маркером скрининговой оценки ранних нарушений здоровья и тяжести клинического течения ВБ.

Ключевые слова: пациенты с вибрационной болезнью; стажированные рабочие; про- и противовоспалительные цитокины.

Для цитирования: Бодиенкова Г.М., Курчевенко С.И. Оценка медиаторов воспаления при воздействии вибрации на рабочих в зависимости от выраженности патологического процесса. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(5): 460-462. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-5-460-462>

Bodienkova G.M., Kurchevenko S.I.

ASSESSMENT OF INFLAMMATION MEDIATORS UNDER EXPOSURE TO THE VIBRATION IN EMPLOYEES IN DEPENDENCE ON PRONOUNCEMENT OF THE PATHOLOGICAL PROCESS

East-Siberian Institution of Medico-Ecological Researches, Angarsk, 665827, Russian Federation

The aim of the study was to identify changes in concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines, depending on the severity of health disorders in workers. Under observation there were employees working in conditions of the occupational vibration (experienced workers with a long-term working period without signs of the disorders of health, patients with the vibration-induced disease (VID) and patients with VID at the remote period). There was established the aggravation of the imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines with an increase in the severity of the pathological process. There were identified unidirectional changes of indices in patients with various degree of the severity of the health disorder characterized by a decrease in serum concentrations of TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-10. This is apparently due to the inhibition of the functional activity as T helper type 1 and T helper type 2. The determination of mediators of the immune response in employees of vibration hazard occupations may serve as a marker for the early screening assessment of health problems and the severity of the clinical course of the VID.

Key words: patients with the vibration-induced disease (VID); workers with a long-term working period; pro- and anti-inflammatory cytokines.

For citation: Bodienkova G.M., Kurchevenko S.I. Assessment of inflammation mediators under exposure to the vibration in employees in dependence on pronouncement of the pathological process. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2017; 96(5): 460-462. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-5-460-462>

For correspondence: *Bodienkova Galina M.*, MD, PhD, DSci., professor, head of the laboratory of immune-biochemical and molecular-genetic investigations of the East-Siberian Institution of Medico-Ecological Researches, Angarsk, 665827, Russian Federation. E-mail: immun11@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: 09 March 2016

Accepted: 04 October 2016

Введение

Вибрационная болезнь (ВБ) – профессиональное заболевание, отличающееся полиморфностью клинической симптоматики и особенностью течения. В последние годы при изучении патогенеза ВБ большое внимание уделяется изменениям иммунной системы [1, 2]. Иммунная система – одна из крупнейших интегративных систем организма, которая, обладая уникальными свойствами саморегуляции и самоуправления, поддерживает многочисленные анатомо-функциональные связи с другими системами организма и обеспечивает гомеостаз путем специфиче-

ского распознавания и обезвреживания чужеродного материала [3]. Одна из ключевых, в том числе и регуляторных, ролей в иммунном ответе отводится системе цитокинов, которые являются «наиболее важной и универсальной в функциональном отношении группой гуморальных факторов системы иммунитета» [4]. Согласно данным литературы, одним из основных патогенетических звеньев в развитии ВБ служит секреция цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF α) и интерлейкин-10 (IL-10) [5, 6]. Известно, что в развитии любого воспалительного процесса существенное значение имеет цитокиновый профиль, т. е. количество и спектр вырабатываемых цитокинов [7–9]. Они осуществляют регуляцию клеток, участвующих в воспалении, последние в свою очередь вырабатывают цитокины, что приводит к формированию патогенетического «порочного круга». При этом изменяется характер взаимодействия между клетками иммунной системы, эндотелием сосудов, гладкомышечными клетками, тромбоцитами и др. [10]. Цитокины регулируют

Для корреспонденции: *Бодиенкова Галина Михайловна*, д-р мед. наук, проф., зав. лаб. иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск. E-mail: immun11@yandex.ru

развитие адекватного ответа на повреждение, обеспечивают его локализацию, удаление и восстановление поврежденных тканей. При массивном повреждении и несостоятельности местных защитных реакций синтез цитокинов резко возрастает. Они попадают в циркуляцию, влияют на работу органов и систем, участвующих в регуляции гомеостаза, и вовлекают их в единую защитную реакцию организма [11].

Целью нашего исследования являлось изучение изменений концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в зависимости от степени выраженности нарушений здоровья у рабочих при воздействии производственной вибрации.

Материал и методы

Исследование цитокинового статуса проведено у рабочих на предприятии авиационной промышленности. В настоящее исследование включены 79 мужчин, работающих в условиях воздействия вибрации и проходивших стационарное обследование и/или лечение в неврологическом отделении клиники института ФГНБУ ВСИМЭИ. Все обследованные разделены на группы. В первую группу включены 29 стажированных работников без признаков нарушения здоровья и средним стажем работы с вибрацией $9,9 \pm 0,6$ года (средний возраст – $35,8 \pm 1,2$ года). Во вторую – 28 пациентов с установленным диагнозом ВБ, стажем работы – $24,2 \pm 1,92$ года (средний возраст – $48,9 \pm 1,77$ года). В третью группу – 22 пациента с ВБ в отдаленном периоде развития патологии, стаж работы – $29,1 \pm 0,21$ года (средний возраст – $51,9 \pm 1,6$ года). Диагноз был поставлен на основании классификационных критериев болезней и состояний, согласно МКБ 10-го пересмотра. В контрольную группу включен 21 условно здоровый мужчина, сопоставимый по возрасту и общему трудовому стажу, не имеющий в профессиональном маршруте контакта с локальной вибрацией.

Объектом исследования служила сывороточная венозная кровь. Количественное определение цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, INF- γ , TNF α) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем производства Вектор-Бест (г. Новосибирск) в соответствии с прилагаемой к набору инструкцией.

Полученные данные обрабатывали с использованием прикладного рабочего пакета статистического анализа «Statistica 6.0». Определяли следующие параметры описательной статистики: средняя арифметическая (M), ошибка средней (m). При сравнении двух выборок применяли t -критерий Стьюдента (p). Различия показателей при $p < 0,05$ считали достоверными.

Работа не ущемляет права и не подвергает опасности благополучие обследованных рабочих в соответствии с требованиями биомедицинской этики, утвержденными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000). Исследования выполнены с согласия пациентов в клинике института.

Результаты и обсуждение

Известно, что TNF α является мощным индуктором воспалительного ответа и ключевым регулятором врожденного иммунитета. В результате исследований у стажированных рабочих без выявленных при обследовании признаков нарушений здоровья от воздействия вибрации установлено снижение (в 14,4 раза) уровня TNF α относительно контрольной группы и группы пациентов с ВБ в отдаленном периоде (в 8,4 раза) (см. таблицу).

Стоит отметить, что в группе стажированных рабочих выявлено более выраженное снижение TNF α до $0,17 \pm 0,12$ пг/мл по сравнению с группой пациентов с ВБ в отдаленном периоде ($1,44 \pm 0,21$ пг/мл; $p = 0,000001$). Снижение активности TNF α подрывает защитные механизмы путем ослабления синергизма TNF α и INF- γ [12–14]. Важнейшей функцией INF- γ является его участие в опосредовании взаимосвязей между лимфоцитами и макрофагами и регуляции соотношения клеточной и гуморальной составляющих иммунного ответа [15]. Секретция INF- γ , основного маркера Th1-типа иммунного ответа, у стажированных рабочих, пациентов с ВБ и пациентов с ВБ в отдаленном периоде снижалась до $0,01 \pm 0,001$; $0,01 \pm 0,001$ и

Содержание цитокинов в сыворотке крови обследованных рабочих, контактирующих с вибрацией, $M \pm m$

Показатель, пг/мл	Стажированные рабочие без признаков нарушений здоровья от воздействия вибрации, $n = 29$	Пациенты с ВБ, $n = 28$	Пациенты с ВБ в отдаленном периоде, $n = 22$	Контроль, $n = 21$
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
IL-1 β	$2,57 \pm 0,91$	$2,44 \pm 1,21$	$1,08 \pm 0,6$	$1,15 \pm 0,36$
IL-4	$0,27 \pm 0,15$ ♦	$0,32 \pm 0,19$ ♦	$0,24 \pm 0,14$ ♦	$10,01 \pm 3,04$
IL-8	$40,4 \pm 5,18$ ♦*	$43,91 \pm 9,95$ ♦	$8,75 \pm 2,23$ ♦♦	$3,01 \pm 0,56$
IL-10	$5,18 \pm 1,28$ *	$5,34 \pm 1,26$	$1,48 \pm 0,57$ ♦♦	$7,65 \pm 3,45$
TNF α	$0,17 \pm 0,12$ ♦*	$2,00 \pm 1,97$	$1,44 \pm 0,21$ ♦♦	$2,45 \pm 0,68$
INF- γ	$0,01 \pm 0,001$ ♦	$0,01 \pm 0,001$ ♦	$0,95 \pm 0,76$ ♦	$4,79 \pm 2,35$

Примечание. ♦ – различия по сравнению с контрольной группой; * – различия между 1-й и 3-й группами; ♦♦ – различия между 2-й и 3-й группами; статистически значимы при $p < 0,05$.

$0,95$ пг/мл соответственно по сравнению с контрольной группой (в контроле $4,79$ пг/мл; $p < 0,001$). Зная, что ключевыми цитокинами адаптивного клеточного и гуморального иммунного ответа остаются INF- γ и IL-4 как главные медиаторы Th1 и Th2 соответственно [15, 16], нами был исследован уровень IL-4. Снижение концентрации IL-4 как в 1-й ($0,27 \pm 0,15$ пг/мл), во 2-й ($0,32 \pm 0,19$ пг/мл) и 3-й ($0,24 \pm 0,14$ пг/мл) группах обследованных относительно контрольной группы ($10,01 \pm 3,04$ пг/мл; $p < 0,001$) свидетельствует об иммуносупрессии Th1/Th2-профиля иммунной защиты при развитии патологического процесса, вызванного воздействием профессиональной вибрации. Кроме того, исследование другого противовоспалительного цитокина IL-10 у пациентов с ВБ показало достоверное снижение его до $1,48 \pm 0,57$ пг/мл относительно контрольной группы ($7,65 \pm 3,45$ пг/мл; $p < 0,001$) и стажированных пациентов ($5,18 \pm 1,28$ пг/мл; $p < 0,05$). Наши данные согласуются с проведенными ранее экспериментальными исследованиями на белых крысах [17], в которых было выявлено снижение IL-10 на всех сроках (15-й, 30-й, 60-й и 120-й дни) воздействия вибрации промышленной частоты.

Повышение уровня IL-8 в кровотоке у стажированных рабочих до $40,4 \pm 5,18$ пг/мл, пациентов с ВБ до $43,91 \pm 9,95$ пг/мл и пациентов в отдаленном периоде ВБ до $8,75 \pm 2,23$ пг/мл против контроля ($3,01 \pm 0,56$ пг/мл; $p < 0,05$) приводит к цитокин-опосредованному повреждению тканей, способствуя хронизации процесса и деструкции тканей [18]. Стоит отметить, что среднее содержание IL-1 β во всех исследованных группах ($2,57 \pm 0,91$; $2,44 \pm 1,21$; и $1,08 \pm 0,62$ пг/мл соответственно) оставалось в пределах референсных значений.

Заключение

Таким образом, при оценке изменений медиаторов иммунного ответа у рабочих, контактирующих с производственной вибрацией, выявлены однонаправленные изменения, характеризующиеся снижением уровней TNF α , INF- γ , IL-4, IL-10 при угнетении функциональной активности как Т-хелперов 1-го типа, опосредующих активацию клеточного иммунитета, так и недостаточной активности Т-хелперов 2-го типа, обеспечивающих усиление продукции иммуноглобулинов В-лимфоцитами. Выявленные изменения про- и противовоспалительных цитокинов свидетельствуют об усугублении их дисбаланса с нарастанием тяжести патологического процесса. При этом у пациентов с ВБ изменения цитокинового баланса более выражены по сравнению со стажированными рабочими без признаков нарушения здоровья. Полученные данные свидетельствуют о том, что определение медиаторов иммунного ответа у работников виброопасных профессий может способствовать скрининговому распознаванию ранних нарушений здоровья и тяжести клинического течения ВБ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература (п.п. 10–12, 14–15, 17 см. References)

1. Новицкий В.В., Стрелис А.К., Уразова О.И., Ткаченко С.Б., Филинчук О.В., Пирогова Н.П. и др. К вопросу о патологии иммунитета при туберкулезе легких. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2008; (1): 15–8.
2. Ярилин А.А. *Иммунология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
3. Бодиенкова Г.М., Лизарев А.В., Иванская Т.И. Иммунопатогенез вибрационной болезни. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2006; (3): 72–7.
4. Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В., Царева О.Е. Закономерности изменения цитокинового профиля крови при хроническом лимфолейкозе различной степени тяжести. *Фундаментальные исследования*. 2011; (10-1): 65–9.
5. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Хорева М.В., Соколова Е.В. *Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа*. М.: РГМУ; 2001.
6. Бодиенкова Г.М., Курчевенко С.И., Иванова Ю.В., Боклаженко Е.В. Закономерности изменений цитокинового профиля при воздействии нейротоксикантов на работающих. *Цитокины и воспаление*. 2012; 9(3): 44.
7. Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В., Курчевенко С.И., Иванова Ю.В., Алексеев Р.Ю., Кротова О.Н. Роль цитокинов в развитии профессиональных нейроинтоксикаций у работающих на различных стадиях патологического процесса. *Фундаментальные исследования*. 2010; (11): 22–6.
8. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. *Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства*. Киев: Наукова думка; 1998.
9. Кашаева Л.Н., Карзакова Л.М., Саперова В.Н. Изучение цитокинового статуса при церебральном инсульте. *Иммунология*. 2005; (3): 161–4.
13. Турдибеков Х.И., Умарова А.А., Хайтова Н.М., Арипова Т.У., Петрова Т.А. Изучение сывороточного уровня иммунорегуляторных медиаторов при различных вариантах бронхиальной астмы с тяжелым течением. *Иммунология*. 2008; 29(6): 354–61.
16. Курчевенко С.И., Бодиенкова Г.М. Оценка цитокинового профиля у экспериментальных животных в зависимости от продолжительности воздействия вибрации. *Сибирский медицинский журнал*. 2013; 116(1): 104–6.
18. Литовская А.В., Егорова И.В. Состояние иммунной системы работающих в условиях влияния биологического, химического и физического факторов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2000; (2): 8–11.
- sis of vibration disease. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2006; (3): 72–7. (in Russian)
4. Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V., Tsareva O.E. Laws of change of blood cytokine profile in chronic lymphocytic leukemia varying severity. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011; (10-1): 65–9. (in Russian)
5. Koval'chuk L.V., Gankovskaya L.V., Khoreva M.V., Sokolova E.V. The system of cytokines, complement, and modern methods of immunoassay. Moscow: RGMU; 2001. (in Russian)
6. Bodienkova G.M., Kurchevenko S.I., Ivanova Yu.V., Boklazhenko E.V. Patterns of changes in cytokine profiles when exposed to neurotoxicants at work. *Tsitokiny i vospalenie*. 2012; 9(3): 44. (in Russian)
7. Bodienkova G.M., Boklazhenko E.V., Kurchevenko S.I., Ivanova Yu.V., Alekseev R.Yu., Krotova O.N. The role of cytokines in the development of professional neurointoxications at working at different stages of the pathologic process. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2010; (11): 22–6. (in Russian)
8. Vozianov A.F., Butenko A.K., Zak K.P. *Tsitokiny. Cytokines. Biological and Antitumor Properties [Tsitokiny. Biologicheskie i protivopukhovevye svoystva]*. Kiev: Naukova dumka; 1998. (in Russian)
9. Kashaeva L.N., Karzakova L.M., Saperova V.N. The study of cytokine status in cerebral stroke. *Immunologiya*. 2005; (3): 161–4. (in Russian)
10. Ray J.C., Wang J., Chan J., Kirschner D.E. The timing of TNF and IFN-gamma signaling affects macrophage activation strategies during Mycobacterium tuberculosis infection. *J. Theor. Biol.* 2008; 252(1): 24–38.
11. Wallis R.S. Reactivation of latent tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon gamma. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2007; 12(1): 16–21.
12. Antoniu S.A. Targeting the TNF-alpha pathway in sarcoidosis. *Expert. Opin. Ther. Targets*. 2010; 14(1): 21–9.
13. Turdibekov Kh.I., Umarova A.A., Khaitova N.M., Aripova T.U., Petrova T.A. The study of serum immunoregulatory mediators in different variants of bronchial asthma with severe. *Immunologiya*. 2008; 29(6): 354–61. (in Russian)
14. Bregenholt S., Berche P., Brombacher F., Di Santo J. Conventional alpha beta T cells are sufficient for innate and adaptive immunity against enteric Listeria monocytogenes. *J. Immunol.* 2001; 166 (3): 1871–6. (in Russian)
15. Fallon P., Jolin H., Smith P., Emson C.L., Townsend M.J., Fallon R., et al. IL-4 induces characteristic Th2 responses even in the combined absence of IL-5, IL-9 and IL-13. *Immunity*. 2002; 17(1): 7–17.
16. Kurchevenko S.I., Bodienkova G.M. Evaluation of the cytokine profile in experimental animals, depending on the duration of exposure to vibration. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 116(1): 104–6. (in Russian)
17. Cheng S.S., Kunkel S.L. The Evolving Role of the Neutrophil in Chemokine Networks. *Chem. Immunol. Allergy*. 2003; 83: 81–94.
18. Litovskaya A.V., Egorova I.V. Immune system operating under the influence of biological, chemical and physical factors. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2000; (2): 8–11. (in Russian)

Поступила 09.03.16
Принята к печати 04.10.16

References

1. Novitskiy V.V., Strelis A.K., Urazova O.I., Tkachenko S.B., Filinyuk O.V., Pirogova N.P., et al. On the question of disease immunity in pulmonary tuberculosis. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2008; (1): 15–8. (in Russian)
2. Yarilin A.A. *Immunology [Immunologiya]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (in Russian)
3. Bodienkova G.M., Lizarev A.V., Ivanskaya T.I. Immunopathogene-