

Показатели гомоцистеина и особенности иммунного статуса у лиц, работающих на химическом производстве

Радзивил Т.Т.¹, Крат И.В.², Орадовская И.В.³

Parameters of homocystein and features of the immune status in persons working in the chemical industry

Radzivil T.T., Krat I.V., Oradovskaya I.V.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² Центральная медико-санитарная часть № 81, ЗАТО Северск

³ ГИЦ — Институт иммунологии ФМБА, г. Москва

© Радзивил Т.Т., Крат И.В., Орадовская И.В.

Исследование посвящено изучению показателей иммунного статуса и гомоцистеина у лиц, работающих на химическом производстве. Выявлены лабораторные признаки активации иммунной системы, повышенные показатели клеточного и гуморального иммунитета. У мужчин в возрасте 56—65 лет с гипертонической болезнью выявлена умеренная гомоцистеинемия. Гомоцистеин является независимым фактором риска заболеваний коронарных, церебральных и периферических сосудов.

Ключевые слова: гомоцистеин, иммунная система, лимфоциты, субпопуляции лимфоцитов.

The indices of the immune status and homocystein in persons working in the chemical industry are studied. As a result, the laboratory indications of activation of the immune system are revealed, as well as the increased activity of cellular and humoral immunity. Moderate homocysteinemia is found among men aging of 56—65 with an idiopathic hypertension. Homocystein appears to be an independent risk factor of coronary, cerebral and peripheral vessels diseases.

Key words: homocystein, immune system, lymphocytes, subpopulations of lymphocytes.

УДК 612.017.1:613.63:612.015.348

Введение

Иммунная система является одной из самых чувствительных в организме человека к воздействию различных вредных агентов физической, химической и биологической природы. Интегрируя реакции всех систем организма на безграничное число экзогенных и эндогенных факторов, иммунная система тем самым поддерживает стабильность внутренней среды, без которого невозможно существование здорового индивидуума в постоянно меняющихся условиях внешнего мира.

Иммунная система человека, обеспечивающая гомеостаз и генетическое постоянство, тонко реагирует на поступление в организм промышленных токсических веществ практически любого класса. Поэтому в большинстве случаев для оценки воздействия различных неблагоприятных экологических факторов на организм человека используются показатели иммунитета, которые позволяют выявить нарушения в то время,

когда другими методами обнаружить их еще не удастся. Клинико-иммунологический мониторинг состояния определенной группы лиц позволяет определить воздействие неблагоприятных факторов, которые на начальном этапе вызывают развитие только транзиторных иммуномодуляций, проявляющихся минимальной клинической симптоматикой. Изменения показателей в группе обследуемых дают возможность формировать группы риска развития иммунопатологии, отражающего состояние различных звеньев иммунитета в момент исследования. При этом следует учитывать, что понятие иммунологического статуса — это фенотипическая категория, отражающая состояние иммунной системы, формирующейся в конкретных условиях окружающей среды, т.е. находящаяся в тесной взаимосвязи с промышленно-производственными, бытовыми факторами, особенностями географического расположения региона [1, 2, 7—10].

Значительное место в структуре заболеваемости занимают сердечно-сосудистые патологии, и в первую очередь ишемическая болезнь сердца. Многочисленные данные свидетельствуют, что помимо давно установленных факторов риска ССЗ (артериальная гипертония, сахарный диабет, курение и т.д.) потенциальную роль в его патогенезе могут играть и менее охарактеризованные факторы, такие как воспалительный процесс в стенке сосуда, нарушение гомоцистеинового обмена [3, 5, 6, 12]. Повышение уровня гомоцистеина можно рассматривать как независимый фактор риска раннего развития атеросклероза и тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий, как маркер летального исхода [14]. Внедрение в практику скрининговых методов определения уровня гомоцистеина в плазме крови будет способствовать ранней диагностике, лечению и профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Цель работы — изучить показатели клеточного и гуморального иммунитета, а также основного атерогенного фактора гомоцистеина у лиц, страдающих гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца и работающих в условиях влияния на организм различных химических факторов.

Материал и методы

Исследования проведены у 120 работников Сибирского химического комбината, расположенного в Томской области, в возрасте от 45 до 65 лет, у которых диагностирована гипертоническая болезнь в сочетании с ишемической болезнью сердца. Весь исследуемый контингент был разделен на четыре группы в зависимости от пола и возраста. Первую группу составили женщины в возрасте от 45 до 55 лет, вторую — женщины в возрасте от 56 до 65 лет. Третья группа сформирована из мужчин, возраст которых составил от 45 до 55 лет, четвертая — из мужчин в возрасте от 56 до 65 лет. Для сравнения в качестве контрольной группы использовались показатели иммунного статуса кадровых доноров в количестве 85 человек, из них 25 женщин и 60 мужчин в возрасте от 45 до 65 лет. На момент обследования лица контрольной группы были клинически здоровы, не имели отягощенного индивидуального и семейного анамнеза. Первоначально контрольную группу разделили по половому признаку и по возрасту. Статистической значимости различий средних значений показателей иммунного статуса у

мужчин и женщин контрольной группы не выявлено, поэтому в дальнейшем для статистической обработки использовались показатели средних значений всей группы доноров. Материалом для исследования явилась венозная кровь.

Исследование иммунного статуса включало определение показателей клеточного и гуморального иммунитета. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови определяли на лазерном проточном цитометре «Beckman Coulter EPICS XL» (США) с использованием моноклональных антител, конъюгированных с флуорохромами двойной метки против молекул CD3⁺/CD19⁺, CD3⁺/CD4⁺, CD3⁺/CD8⁺, CD3⁺/HLA-DR⁺, CD3⁺/CD16⁺-56⁺ фирмы «Immunotech» (Чехия). Образцы крови были приготовлены с использованием автоматической станции пробоподготовки «Immuno TQ-Prep» (США). Содержание в сыворотке основных классов иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини.

Концентрацию гомоцистеина в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов фирмы «Axis-Shield Diagnostics Ltd» (Великобритания).

Уровень статистической значимости различий оценивали с помощью критерия Стьюдента. Рассчитывали среднее значение *M* и ошибку среднего *m*.

Результаты и обсуждение

Данные собственных исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели иммунного статуса у женщин — работниц Сибирского химического комбината разного возраста

Показатель	Доноры (n = 85)	Возраст, лет	
		45—55 (n = 58)	56—65 (n = 23)
Лейкоциты, абс.	5,04 ± 0,13	5,51 ± 0,17*	5,47 ± 0,13 *
Лимфоциты, %	38,36 ± 0,35	41,91 ± 0,43*	43,22 ± 0,56 **
CD3 ⁺ , %	58,85 ± 0,49	70,56 ± 0,39*	70,09 ± 1,06 **
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , %	39,51 ± 0,51	45,89 ± 0,43**	46,46 ± 0,65 **
CD3 ⁺ /CD8 ⁺ , %	21,23 ± 0,47	23,81 ± 0,48 *	21,81 ± 0,43
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ , %	1,99 ± 0,04	2,09 ± 0,06	2,42 ± 0,09
CD3 ⁺ /HLA-DR ⁺ , %	3,14 ± 0,29	6,13 ± 0,29 **	7,24 ± 0,26**
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ -56 ⁺ , %	8,01 ± 0,39	14,52 ± 0,49 **	16,64 ± 0,58**
CD3 ⁺ /CD19 ⁺ , %	10,72 ± 0,35	13,64 ± 0,35*	12,93 ± 0,43*
IgA, г/л	2,05 ± 0,15	1,89 ± 0,12 *	1,71 ± 0,38*
IgM, г/л	0,93 ± 0,03	0,94 ± 0,03	0,91 ± 0,04*
IgG, г/л	11,59 ± 0,24	16,86 ± 0,67 **	15,20 ± 0,21**

* Показатели статистически значимо отличаются от таковых в контрольной группе на уровне статистической значимости $p < 0,05$.

** Показатели статистически значимо отличаются от таковых в контрольной группе на уровне статистической значимости $p < 0,01$.

Анализ иммунного статуса обследованных женщин показал, что у работников производства по отношению к группе сравнения — здоровых доноров, не работающих на основном предприятии, средние значения лейкоцитов находятся в диапазоне физиологически нормальных значений. Средние значения процентного содержания лимфоцитов в группе здоровых доноров находятся на верхней границе референтных значений, в группах персонала комбината превышают показатели группы сравнения. Средние показатели основных Т-клеточных маркеров ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$) в обследованных группах также соответствуют физиологически нормальным значениям. В первой группе количество лимфоцитов $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ достоверно выше по сравнению с контрольной группой. У обследованных женщин разных возрастных групп наблюдается повышенное процентное содержание (в 2 раза) натуральных киллеров ($CD3^+/CD16^+-56^+$) по сравнению с показателями здоровых доноров. Обнаружено статистически значимое увеличение содержания активированных лимфоцитов — $HLA-DR^+$ и В-лимфоцитов по сравнению с контрольной группой. В группе женщин в возрасте от 56 до 65 лет показатель цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$) статистически не отличается от аналогичного показателя в контрольной группе. Не выявлено статистически значимых отклонений иммунорегуляторного индекса в обеих группах. При исследовании уровня функционирования гуморального звена иммунной системы установлено, что концентрация IgA статистически значимо снижена у работников химического комбината по сравнению с контрольной группой. Одновременно с этим происходит возрастание концентрации IgG в этих же группах обследованных.

В группах мужчин разного возраста также выявлены повышенные значения регуляторных популяций Т-клеточного звена иммунитета по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Обнаружены изменения концентрации IgA и IgG. С возрастом отмечено достоверное снижение уровня IgA и значительное повышение показателя IgG по сравнению с контрольной группой.

Как уже было отмечено выше, у всех обследованных диагностирована ишемическая болезнь сердца в

сочетании с гипертонической болезнью. Последнее заболевание является фактором, способствующим прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний. Среди многочисленных факторов риска развития ССЗ в настоящее время большое внимание уделяется гомоцистеину. Помимо негативного влияния на сосудорасширяющую функцию эндотелия гомоцистеин вызывает изменения в стенке сосудов, характерные для атеросклероза, а также усиливает адгезию тромбоцитов.

Таблица 2

Показатели иммунного статуса у мужчин — работников Сибирского химического комбината разного возраста

Показатель	Доноры (n = 85)	Возраст, лет	
		45—55 (n = 23)	56—65 (n = 16)
Лейкоциты, абс.	5,04 ± 0,13	5,61 ± 0,14 *	5,78 ± 0,12 *
Лимфоциты, %	38,36 ± 0,35	42,65 ± 0,81 *	43,13 ± 0,56 **
CD3 ⁺ , %	58,85 ± 0,49	69,29 ± 0,72 **	73,97 ± 0,98 **
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , %	39,51 ± 0,51	43,63 ± 0,63 *	44,17 ± 0,81 **
CD3 ⁺ /CD8 ⁺ , %	21,23 ± 0,47	26,99 ± 0,47 **	29,51 ± 0,43 **
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ , %	1,99 ± 0,04	1,84 ± 0,09	1,78 ± 0,08
CD3 ⁺ /HLA-DR ⁺ , %	3,14 ± 0,29	5,84 ± 0,56 **	6,71 ± 0,54**
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ -56 ⁺ , %	8,01 ± 0,39	16,04 ± 0,58**	15,37 ± 0,23**
CD3 ⁺ /CD19 ⁺ , %	10,72 ± 0,35	12,84 ± 0,49 *	11,34 ± 0,35
IgA, г/л	2,05 ± 0,15	1,88 ± 0,17 *	1,61 ± 0,16*
IgM, г/л	0,93 ± 0,03	0,89 ± 0,07	0,96 ± 0,05
IgG, г/л	11,59 ± 0,24	16,33 ± 0,34 **	18,86 ± 0,87**

* Показатели статистически значимо отличаются от таковых в группе доноров на уровне статистической значимости $p < 0,01$.

** Показатели статистически значимо отличаются от таковых в группе доноров на уровне статистической значимости $p < 0,001$.

Результаты большого количества исследований подтверждают, что у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями часто обнаруживается гипергомоцистеинемия и что, вероятно, между повышением уровня гомоцистеина и заболеваниями сосудов существует причинная связь. Содержание общего гомоцистеина в плазме крови здорового человека находится в диапазоне 5—15 мкмоль/л, но до настоящего времени не существует единого мнения о том, каков референтный интервал уровней гомоцистеина в различных возрастных группах, так как на уровень этого параметра сильно влияют не только нарушения обмена витаминов, но и вредные привычки, характер питания, возрастные особенности изменения обмена веществ и др. Согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов уровень гомоцистеина в 10 мкмоль/л следует считать пограничным у лиц с наличием факторов риска [3, 5, 6, 12]. Однако в настоящей работе в качестве погранично-

го значения использован уровень гомоцистеина, равный 15 мкмоль/л. Гипергомоцистеинемия диагностируется в случае превышения указанного уровня. При концентрации гомоцистеина в плазме крови 15—30 мкмоль/л степень гомоцистеинемии считали умеренной. В течение жизни средний уровень гомоцистеина увеличивается на 3—5 мкмоль/л у представителей обоих полов.

В ходе исследования также определялось содержание гомоцистеина у разных групп обследованных (рис. 1). Повышенную концентрацию гомоцистеина имели 11 (19,0%) женщин в возрасте 45—55 лет.

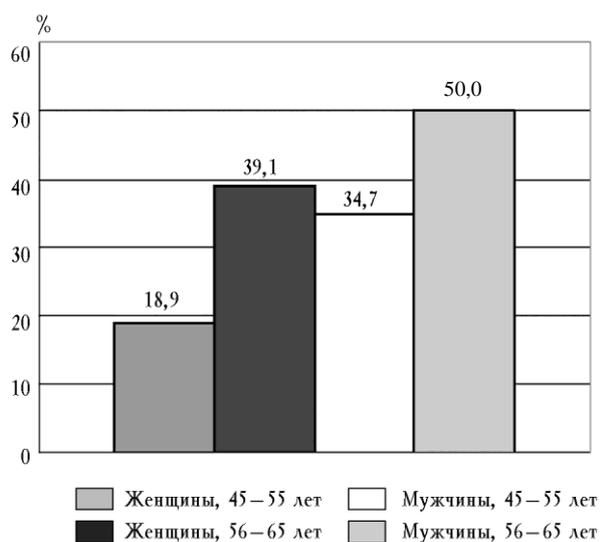


Рис. 1. Показатели гомоцистеина в обследуемых группах

Среди мужчин этой возрастной категории повышенная концентрация гомоцистеина обнаружена у 8 (34,7%) из общего числа обследованных. У 33 человек (27,5%) выявлен умеренно повышенный (более 15 мкмоль/л) уровень гомоцистеина. Концентрация гомоцистеина свыше 30 мкмоль/л (средний уровень повышения) наблюдалась у 3 человек. У 50% мужчин в возрасте от 56 до 65 лет концентрация гомоцистеина повышена. Уровень его составил 21,8 мкмоль/л (рис. 2). Количество женщин в возрасте 56—65 лет, имеющих концентрацию гомоцистеина выше нормальных значений, составило 39,1%. У женщин по сравнению с мужчинами той же возрастной категории отмечен более низкий уровень гомоцистеина (рис. 2), что может быть обусловлено различиями в питании, а также связано с гормональными различиями [12]. Последнее утверждение основано на факте существования отрицательной корреляционной связи между кон-

центрациями эстрадиола и гомоцистеина у женщин в постменопаузе [14]. У женщин до менопаузы риск развития сердечно-сосудистых заболеваний невелик, но он также связан с концентрацией гомоцистеина в плазме крови [13]. Наименьший процент (18,9%) женщин, имеющих гипергомоцистеинемия, отмечен в группе женщин от 45 до 55 лет. Разница в содержании гомоцистеина в возрастной группе 45—55 лет у мужчин и женщин составила 2 мкмоль/л, средние концентрации отмечены на уровне 15,08 и 13,07 соответственно. В возрасте 56—65 лет указанные различия у мужчин и женщин составили 8,33 мкмоль/л. Концентрация гомоцистеина у мужчин данной возрастной категории в 1,6 раза выше, чем у женщин.

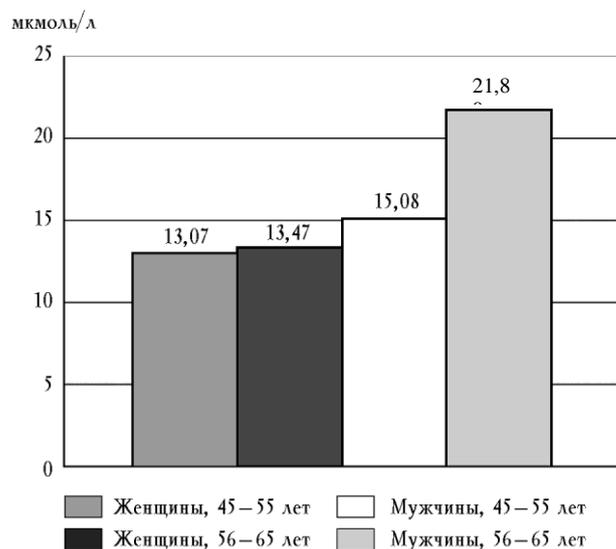


Рис. 2. Средние значения гомоцистеина в группах обследованных

Наиболее высокий показатель уровня гомоцистеина (21,8 мкмоль/л) определен в группе обследуемых мужчин в возрасте от 56 до 65 лет.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что у работников Сибирского химического комбината имеют место лабораторные признаки активации иммунной системы. Это выражается в повышении содержания IgG и основных показателей клеточного иммунитета по сравнению с контрольной группой практически здоровых доноров. Наряду с этим выявлено достоверное снижение значения IgA. Подобные нарушения функционирования иммунной системы

могут происходить при воздействии совокупности различных неблагоприятных факторов, а также предполагать развитие нового и (или) обострение уже имеющегося заболевания. Выявление особенностей иммунного портрета населения имеет значение для разработки мероприятий, направленных на минимизацию влияния окружающей среды и коррекцию иммунного статуса с целью профилактики развития иммунопатологических синдромов.

Кроме этого, в ходе выполнения работы установлена умеренная гипергомоцистеинемия у мужчин в возрасте от 56 до 65 лет, работающих на химическом предприятии.

Литература

1. *Бастрон А.С., Зурочка А.В., Долгушин И.И.* Социальный мониторинг состояния здоровья больных иммунопатологией // *Мед. иммунология.* 2003. Т. 5. № 3—4. С. 372 — 373.
2. *Давыдов Н.С., Панков В.А.* Изменения иммунного статуса при патогенном действии производственных факторов физической природы // *Мед. иммунология.* 2003. Т. 5. № 3—4. С. 374.
3. *Дербенева С.А., Погожева А.В.* Гипергомоцистеинемия как фактор коронарного риска // *Вопр. питания.* 2003. № 5. С. 43—45.
4. *Зурочка А.В., Рябова Л.В., Бастрон А.С.* Три этапа клинико-иммунологического мониторингования // *Клинич. лаб. диагностика.* 2005. № 9. С. 43.
5. *Коган-Понамерев М.Я.* Почему вреден гомоцистеин? // *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2004. Т. 10. № 1. С. 45—50.
6. *Козлова Т.В.* Гипергомоцистеинемия как клиническое проявление риска тромбозов // *Клинич. медицина.* 2005. № 2. С. 9—12.
7. *Коленчукова О.А., Аكوпова Ю.С., Савченко А.А.* Оценка иммунного статуса у лиц, проживающих в различных экологических зонах // *Мед. иммунология.* 2003. Т. 5. № 3—4. С. 377.
8. *Начарова Е.П., Петленко С.В., Жекалов А.Н. и др.* Оценка функциональной активности клеточного иммунитета у лиц, подвергающихся хроническому воздействию промышленных токсичных отходов // *Мед. иммунология.* 2003. Т. 5. № 3—4. С. 378.
9. *Новикова Л.В., Ферапонтова Е.В.* Структура заболеваемости и характер иммунологического нарушения у населения, проживающего на экологически неблагоприятной территории // *Мед. иммунология.* 2002. Т. 4. № 2. С. 333.
10. *Петленко С.В., Начарова Е.П., Жекалов А.Н. и др.* Влияние хронической интоксикации промышленными ксенобиотиками на состояние гуморального иммунитета // *Мед. иммунология.* 2003. Т. 5. № 3—4. С. 382.
11. *Хубутия М.Ш., Шевченко О.П.* Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата. М., 2004. 271 с.
12. *Jacques P.F., Boston A.G., Wilson P.W.F. et al.* Determinants of plasma total homocystein concentration in the Framingham Offspring cjhjrt // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. № 73. P. 613—621.
13. *Knekt P., Reunanen A., Alfthan G. et al.* Hyperhomocysteinemia: A risk factor for a consequence of coronary heart disease? // *Archives of Internal Medicine.* 2001. № 161. P. 1589—1594.
14. *Kong S.S., Wong P.W.K., Molinow M.R.* Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease // *Annu Rev. Nutr.* 1992. № 12. P. 279—298.

Поступила в редакцию 17.07.2006 г.