

Харахорина Р.А., Долгих О.В., Лыхина Т.С.

Влияние техногенных химических факторов на особенности иммунной регуляции и продукцию медиаторов у детей с аллергическими заболеваниями

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, г. Пермь

Kharakhorina R.A., Dolgikh O.V., Lykhina T.S.

Effect of technogeneus chemical factors on the features of immune regulation and production of mediators in children with allergic diseases

Резюме

Целью исследования явился анализ особенностей иммунной регуляции и продукции медиаторов у детей с аллергическими заболеваниями в условиях влияния формальдегида, марганца и хрома. Установлено модулирующее влияние химических соединений в превышающих референтные значения концентрациях на регуляцию иммунного ответа и выработку специфических медиаторов. Так, у детей в условиях гаптенной контаминации биосред выявлены иммунные нарушения, характеризующиеся нарушением цитокиновой регуляции и смещением Th1/Th2 баланса в сторону Th2-типа ответа на гаптен. Развитие специфической сенсибилизации при этом идет с одновременной активацией сывороточных реакиновых иммуноглобулинов (общий IgE, аллергенспецифические IgE к формальдегиду, марганцу и хрому) и метаболитов арахидоновой кислоты – лейкотриенов C4/D4/E4.

Ключевые слова: формальдегид, марганец, хром, цитокины, лейкотриены, аллергенспецифический IgE

Summary

The aim of the study is assessment of immune regulation features and production of mediators in children with allergic diseases affected by formaldehyde, manganese and chromium. We have found the modeling effect of high concentrations of chemical compounds on the immune regulation and production of specific mediators. The immune damages in children with hapten contamination of biological media have been detected. They are characterized by damages of cytokine regulation and a shift of the Th1/Th2 balance in the immune system towards the Th2 response. The development of the specific sensitization is concurrent with activation of reagin immunoglobulins (total IgE, allergen-specific IgE to formaldehyde, manganese and chromium) and metabolites of arachidonic acid - leukotrienes C4/D4/E4.

Keywords: formaldehyde, manganese, chromium, cytokines, leukotrienes, allergen-specific IgE

Введение

Информация последних лет свидетельствует о стремительном росте техногенно-зависимой патологии. Особое значение в этих условиях приобретает воздействие на организм вредных химических факторов, в частности, тяжелых металлов и органических соединений [1]. Иммунная система – сложный многокомпонентный механизм, представляющий собой совокупность клеток, находящихся в разном морфофункциональном состоянии. В связи с этим она обладает высокой чувствительностью к воздействию различных техногенных факторов [2]. Известно, что длительная антигенная стимуляция низкомолекулярными химическими соединениями может привести к искажению регуляторных механизмов и фор-

мированию иммунных нарушений, которые в свою очередь проявляются гаптенной сенсибилизацией организма и развитием аллергических заболеваний [3]. Актуальным при этом является исследование дисбаланса Th1- и Th2-лимфоцитов, тенденцией которого является преобладание Th2-типа регуляции иммунного ответа в условиях комбинированной техногенной экспозиции.

Цель исследования – анализ особенностей иммунной регуляции и продукции медиаторов у детей с аллергическими заболеваниями в условиях влияния формальдегида, марганца и хрома.

Всего в обследовании приняли участие 88 детей с аллергическими заболеваниями, проживающих на территории Пермского края, средний возраст которых составил

6,3±1,4 лет. В зависимости от содержания химических соединений в крови дети были разделены на две группы. В основную обследуемую группу вошли 66 детей с повышенным содержанием формальдегида, марганца и хрома в крови. Группа сравнения включала 22 ребенка с допустимым содержанием исследуемых соединений. Основная исследуемая группа и группа сравнения были сопоставимы по полу, возрасту и соматической заболеваемости.

Исследование биосред (цельная кровь) на содержание металлов (марганец, хром) выполнено методом атомно-абсорбционного анализа. Определение формальдегида выполнялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Концентрацию сывороточных реактивных иммуноглобулинов (общий IgE, аллергенспецифические IgE к формальдегиду, марганцу и хрому), цитокинов (IL-4, IL-8, TNF-α, INF-γ) и лейкотриенов (ЛТ) C4/D4/E4 определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем фирм «Хема-Медика» (Россия), «Euroimmun» (Германия), «Вектор-Бест» (Новосибирск) и «Neogen Corporation» (США) на микропланшетном анализаторе Elx808IU «Bio-Tek Instruments» (США). Для количественного определения ЛТ предварительно проводили процедуру их экстракции из плазмы крови. Для этого подготовленный образец плазмы крови элюировали через колонку C18 Sep-Pak «Waters Corporation» (США). Остаток эйкозаноидов смывали 2 мл метанола, который в дальнейшем выпаривали с помощью модульного концентратора DUO «piVac» (США).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Microsoft Office, Microsoft Excel и дополнительной программы статистического анализа Statistica 6.0. Достоверность различий между группами считали значимыми при $p < 0,05$.

В результате оценки уровня контаминации биосред (цельная кровь) установлено, что содержание формальдегида, марганца и хрома в основной обследуемой группе превышает содержание исследуемых гаптен в группе сравнения в 5,4; 2,6 и 2,2 раза соответственно достоверно ($p < 0,05$).

В качестве маркера реактивного механизма аллергических реакций использовали уровень содержания иммуноглобулина Е (IgE). Нами выявлена тенденция к увеличению содержания общего IgE в основной обследуемой группе по отношению к группе сравнения (табл. 1). Для доказательства участия химических соединений (формальдегид, марганец, хром) в развитии сенсibili-

зации у детей определена концентрация специфических антител к исследуемому гаптену. Обнаружено, что IgE специфический к формальдегиду в основной обследуемой группе детей достоверно ($p < 0,05$) в 4,3 раза превысил IgE специфический к формальдегиду в группе сравнения. При определении специфических IgE-антител к марганцу и хрому у детей основной обследуемой группы обнаружено достоверное ($p < 0,05$) увеличение исследуемых показателей в 14,2 и 2,6 раз соответственно по отношению к группе сравнения (табл. 1).

При количественной оценке ЛТ C4/D4/E4, установлено достоверное ($p < 0,05$) повышение в 2,0 раза их содержания в основной исследуемой группе детей по сравнению с группой сравнения (табл. 1).

Для изучения механизмов, принимающих участие в регуляции иммунного ответа при контаминантной нагрузке, исследована концентрация ключевых цитокинов в сыворотке крови обследуемых детей. Обнаружено повышение в 2,4 раза фонового содержания провоспалительного IL-8 и достоверное ($p < 0,05$) увеличение содержания противовоспалительного IL-4 у детей основной обследуемой группы по отношению к группе сравнения. При этом отмечено снижение продукции TNF-α и INF-γ в 1,2 и 1,5 раз соответственно. Согласно литературным данным IL-4 стимулирует дифференцировку Th2-лимфоцитов и ингибирует продукцию INF-γ – основного маркера активированных Т-лимфоцитов Th1-типа. Соотношение в сыворотке крови провоспалительных и противовоспалительных цитокинов служит показателем активности воспалительного процесса, а соотношение INF-γ и IL-4 свидетельствует о преобладании Т-лимфоцитов Th1 или Th2-типа [4,5]. Выявленная в нашем исследовании преимущественная секреция IL-4 и IL-8 при сниженных уровнях TNF-α и INF-γ свидетельствует о дисбалансе в экспрессии цитокинов и предполагает при этом наличие доминирующей активации Th2-лимфоцитов при снижении активности лимфоцитов Th1-типа.

Заключение

Таким образом, выявлены иммунные нарушения у детей с аллергическими заболеваниями в условиях контаминации биосред формальдегидом, марганцем и хромом. Иммунный ответ при этом характеризуется нарушением цитокиновой регуляции и смещением Th1/Th2 баланса в сторону Th2-типа ответа на гаптен по критерию повышения синтеза IL-4 и IL-8 при одновременном угнетении продукции TNF-α и INF-γ. Развитие специфической сенсibilизации при этом идет с одновременной активацией

Таблица 1. Содержание реактивов и лейкотриенов C4/D4/E4 в крови обследуемых детей

Показатель	Группа сравнения (n=22)	Основная обследуемая группа (n=66)
IgE общий, МЕ/мл	232,44±50,41	256,55±78,37
IgE специфический к формальдегиду, МЕ/мл	0,60±0,29	2,60±1,18*
IgE специфический к марганцу, МЕ/мл	0,13±0,05	1,84±0,48*
IgE специфический к хрому, МЕ/мл	0,44±0,17	1,15±0,49*
Лейкотриены C ₄ /D ₄ /E ₄ , пг/мл	253,4±79,0	506,7±52,0*

Примечание * - разница достоверна по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$).

сывороточных реактивных иммуноглобулинов (общий IgE, аллергенспецифические IgE к формальдегиду, марганцу и хрому) и метаболитов арахидоновой кислоты – лейкотриенов C4/D4/E4 (с кратностью превышения 2,0 по отношению к группе сравнения).■

Харахорина Р.А., младший научный сотрудник лаборатории аллергологии и иммунологии ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления риска-

ми здоровью населения», г. Пермь; Долгих О.В., д.м.н., проф., зав. отделом иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь; Лыхина Т.С., зав. лабораторией аллергологии и иммунологии ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь; Ответственный за ведение переписки – Харахорина Р.А., 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82, тел.: 8 (904) 84 31 067. E-mail: itkinina.regina@yandex.ru

Литература:

1. Винокуров М.Г., Юринская М.М., Садикова Д.Г. Действие ионов ртути на респираторный взрыв и регуляцию апоптоза нейтрофилов человека // Цитокины и воспаление. 2002; 1/2: 8.
2. Макарова В.И., Макаров А.И. Роль цитокинов в реализации воспалительной реакции // Экология человека. 2008; 05: 31-35.
3. Долгих О.В., Кеворков Н.Н. Особенности функционального состояния иммунной системы в условиях воздействия низкомолекулярных химических соединений // Медицинская иммунология. 2002; 4/3: 473-476.
4. Долгих О.В., Зайцева Н.В., Дианова Д.Г. Цитокиновый статус аппаратчиков производства активированных углей // Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах: матер. науч.-практ. конф. 2010: 344-346.
5. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. 1997; 5: 7-14.