

УДК 612.017:615.9

## НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ БИОАККУМУЛИРУЮЩИХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

**Застенская И.А., Чашинская Т.В., Кочубинский В.В., Пивень Н.В., Орлова Е.Е., Лухверчик Л.Н.**

*Республиканский научно-практический центр гигиены  
Министерство здравоохранения Республики Беларусь*

**Ключевые слова:** иммунитет, хроническое воздействие химических веществ, экспериментальные исследования, тяжелые металлы, полихлорированные бифенилы

Проблемы химической безопасности окружающей среды и жизни человека из вопроса сугубо академического переросли в социально значимую проблему, актуальную для населения Республики Беларусь. В настоящее время не вызывает сомнения высокая чувствительность системы иммунитета ко многим химическим соединениям [1, 2, 3]. Считается, что состояние иммунной системы – один из наиболее чувствительных показателей влияния ксенобиотика на организм – и методы его оценки являются информативными и тогда, когда никакими другими тестами выявить неблагоприятное воздействие токсиканта не удастся. Как правило, токсический компонент оказывает воздействие одновременно на разные показатели иммунной системы. Это обусловлено наличием множественных коррелятивных связей между отдельными компартментами системы, при которых изменение в одном звене отражается на функционировании всех остальных. Необходимость изучения состояния иммунной системы диктуется, прежде всего, ее важностью для поддержания генетического постоянства организма и риском возникновения патологических состояний инфекционной и неинфекционной природы при нарушении функционирования иммунной системы [4, 5, 6, 7]. В исследованиях на животных подтверждаются наблюдения, полученные и при анализе ситуации при экспонировании человека о взаимосвязи между угнетением иммунитета

под воздействием химических веществ и повышением риска развития онкологических заболеваний, роста инфекционных болезней. Следует отметить, что нормирование химических веществ, как правило, проводится без детализированной оценки их влияния на иммунную систему на разных этапах воздействия и при различных концентрациях, хотя развитие ряда заболеваний, как это доказано в настоящее время, связано с нарушением функционирования системы иммунитета, включая классический пример экологически обусловленных болезней – аллергий различного генеза.

В связи с изложенным представлялось актуальным изучить влияние различных химических веществ, для которых характерны иммунотоксические эффекты, в дозах, ниже или на уровне предельно допустимых суточных. В случае обнаружения токсических эффектов при длительном воздействии в низких дозах возможно говорить о нарушениях системы иммунитета даже при концентрациях, ниже ПДК, и возможности развития нозологических форм заболеваний.

Экспериментальные исследования по затравке животных проводили на 150 белых крысах-самцах линии Wistar (14 групп) в течение 9 месяцев. При запуске эксперимента возраст крысят составлял 1 месяц, что значит, что их рост, развитие и половое созревание происходило на фоне влияния добавляемых в рацион химических веществ: тяжелые металлы (свинец,

кадмий, хром), цинк, полихлорированные бифенилы (ПХБ-28, 52, 101, 138, 153, 180, 209), диоксины (ТХДД) и смесь перечисленных химических веществ. Контрольная группа содержалась в тех же условиях и получала аналогичный рацион питания, но без затравки. Проводился контроль концентраций химических веществ в рационе питания. Затравку животных проводили в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения методом, максимально приближенным к естественному – с пищей. Жирорастворимые химические вещества (ПХБ, ТХДД) вводили в рацион растворенными в растительном (подсолнечном) масле, водорастворимые (ацетат свинца, хлорид кадмия, дихромат калия, сульфит цинка) – в водном растворе. Химикаты добавляли в пищу (творог, кашу, тертую морковь) с индивидуальным контролем поедания корма каждым животным. Дозы определяли в пересчете на вес животного: металлы в пересчете на ион металла – кадмий – 0.3 мкг/сутки, свинец – 1.3 мкг/сутки, хром – 0.6 мкг/сутки, цинк – 40 мкг/сутки; ПХБ – 20 нг/кг/сутки, ПХДД – 4 нг/кг/сутки.

По окончании эксперимента животных декапитуировали и отбирали нативную кровь с добавлением гепарина в дозе 0,02 мл/1 мл крови в стерильных условиях для проведения МТТ-теста. В плазме крови (с ЭДТА) методом ИФА определяли отдельные показатели, характеризующие функционирование иммунной системы (иммуноглобулинов А и G, интерферона - g, интерлейкина – 2)

Анализ результатов по оценке функциональной активности лимфоцитов периферической крови животных различных экспериментальных групп в условиях МТТ-теста показал, что у лабораторных животных имеют место значимые различия (снижение) с контрольной группой при воздействии ПХБ - 28, ПХБ -153 и ПХБ - 209, а также диоксинов, хрома, цинка и смеси химических веществ. При этом говорить о суммации эффекта при влиянии смеси исследуемых химических веществ

не представляется возможным, что подтверждает данные других исследователей о механизмах воздействия смесей химических веществ.

Кроме того, у экспериментальных животных имеет место снижение КонА-индуцированной пролиферативной активности иммуноцитов периферической крови по сравнению со спонтанной пролиферацией, что может быть следствием подавления функциональной активности этих клеток под воздействием химических веществ. Наиболее выражен этот эффект при воздействии диоксинов, ПХБ-28 и свинца.

Оценка концентрации иммуноглобулинов G и A (IgG и IgA) методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови лабораторных животных из различных экспериментальных групп показала существенные изменения их количества. У животных, подвергшихся воздействию ПХБ 28, 52, 101 и 138, отмечается тенденция к снижению уровня IgG, а в группах животных, получавших ПХБ 153, 180 и 209, концентрация IgG была снижена в 1,4; 1,8; 1,7 раза соответственно по сравнению с контрольной группой. В группах животных, получавших тяжелые металлы, диоксины и смеси изучаемых химикатов выявлено резкое угнетение синтеза IgG. Количество изучаемых иммуноглобулинов у обследованных животных было снижено в 5 раз по сравнению с контрольной группой.

В концентрации IgA в плазме животных, получавших ПХБ с различной молекулярной массой, существенных отличий по сравнению с контрольной группой не выявлено. У животных, подвергшихся действию тяжелых металлов, выявлено значительное снижение концентрации IgA по сравнению с контрольной группой. Так, у животных, получавших диоксин, смесь, Zn и Cr уровень IgA почти в 8 раз ниже, чем в контрольной группе, а у особей, получавших Cd и Pb – в 10 раз.

Анализ полученных результатов указывает на развитие у лабораторных животных иммуносупрессивного состояния,

вызванного воздействием экзогенных иммуносупрессантов, таких как ПХБ, тяжелые металлы, диоксин. Результатом их воздействия стало резкое угнетение антителосинтезирующей функции иммунной системы, и, как следствие, снижение эффективности гуморального иммунитета.

В группах животных, подвергавшихся воздействию диоксина и ПХБ 52, отмечается тенденция к повышению уровня IFN- $\gamma$  по сравнению с контрольной группой, а в группах животных, подвергавшихся воздействию хрома и ПХБ 138 – тенденция к снижению этого цитокина по сравнению с контролем. Воздействие диоксина и смеси (ПХБ, ТМ), вызывает повышение уровня ИЛ-2 по сравнению с контрольной группой в плазме животных (на уровне тенденции), а в группах животных, подвергавшихся воздействию кадмия, ПХБ 28, ПХБ 52, ПХБ 101, ПХБ 138, ПХБ 153, ПХБ 180 и ПХБ 209 – тенденция к снижению этого цитокина по сравнению с контролем.

Таким образом, на основе проведенных исследований возможно сделать следующие **выводы**:

- при хроническом воздействии биоаккумулирующих химических веществ отрицательное воздействие проявляется даже при экспозиции к низким дозам (допустимая суточная доза для человека);
- КоА – индицированная пролиферация иммунных клеток отличается, что свидетельствует о дискоординации и разной направленности изменений под влиянием провоцирующего агента; аналогичные изменения могут наблюдаться при внедрении инфекционного агента в результате дисадаптации иммунных функций организма под влиянием химических веществ;
- статистически значимые изменения различных показателей функционирования иммунной системы выявлены в той или иной степени при действии всех изучаемых химических веществ;
- эффект суммации при воздействии

смеси изучаемых химикатов не обнаружен;

- иммуноглобулины G и A могут служить биологическими маркерами нарушения функционирования иммунной системы при одновременном контроле концентрации исследуемых химических веществ, в частности, тяжелых металлов, ПХБ и ПХДД; при этом для влияния ПХБ характерны изменения иммуноглобулина G, а для тяжелых металлов и диоксина – иммуноглобулина A, что, вероятно, обусловлено различными механизмами токсического действия на иммунную систему;
- изменения концентрации интерферона и интерлейкина-2 не носят системного характера и статистически не значимы;
- обнаруженные эффекты под влиянием ПХБ обосновывают необходимость их нормирования в широком спектре продуктов питания животного происхождения (а не только в рыбе и рыбных продуктах).

#### Литература

1. Забродский, П.Ф. Влияние полихлорированных дибензо-*p*-диоксинов на систему иммунитета / П.Ф. Забродский // Токсиколог. вестн. – 1998. - № 2. – С. 20 - 23.
2. Касохов, Т.Б. Вторичная иммунная и интерфероновая недостаточность у детей при экотоксическом воздействии свинца, кадмия, цинка: автореф. дис. ... д-ра мед наук : 14.00.09 / Т. Б. Касохов; Северо-Осетин. гос. мед. акад. - М.: [б. и.], 1999. - 35 с.
3. Никитина, Т.Р. Иммунодиагностические критерии диоксиновой интоксикации: автореф. дис. ... канд. мед наук: 14.00.36 / Т. Р. Никитина / Ин-т экологии и генетики микроорганизмов. - Пермь : [б. и.], 1998. - 21 с.
4. Павловская, Н.А. Свинец, ртуть, никель: ранняя диагностика токсического действия на организм / Н.А. Павловская, В.А. Кирьков, С.И. Савельев; под ред. А.И. Потапова. – Липецк :

- Инфол, 2002. - 240 с.
5. Хаитов, Р.М. Экологическая иммунология / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, Х.И. Истамов. – М., 1995. – 220 с.
  6. Иммунодефицитные состояния / под ред. В.С.Смирнова, И.С.Фрейдлин. – СПб.: Фолиант, 2000. – 568 с.
  7. Brockett, S. Developing the Environment and Health information system. Epidemiology. – 2006. - № 17. – S. 76.

**Резюме**

**ДЕЯКІ ХАРАКТЕРИСТИКИ СИСТЕМИ ІМУНІТЕТУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ДІЇ БІОАККУМУЛІРУЮЩИХ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН**

*Застенська І.А., Чашинська Т.В., Кочубінський В.В., Півень Н.В., Орлова Е.Е., Лухверчик Л.Н.*

Показано, що при хронічній дії біоаккумуляючих хімічних речовин негативна дія виявляється навіть при експозиції низькими дозами (допустима добова доза для людини); статистично значущі зміни різних показників функціонування імунної системи виявлені в тому або іншому ступені при дії всіх хімічних речовин, що вивчаються; ефект суммації при дії суміші хімікатів, що вивчаються, не виявлений; імуноглобуліни G і A можуть служити біологічними маркерами порушення функціонування імунної системи при одночасному контролі концентрації досліджуваних хімічних речовин, зокрема, важких металів, ПХБ і ПХДД; при цьому для впливу ПХБ характерні зміни імуноглобуліну G, а для важких металів і діоксину – імуноглобуліну A, що, ймовірно, обумовлено різними механізмами токсичної дії на імунну систему; - зміни концентрації інтерферону і інтерлейкіна-2 не носять системного характеру і статистично не значущі; виявлені ефекти під впливом ПХБ обґрунтовують необхідність їх нормування в широкому спектрі продуктів харчування тваринного походження (а не тільки в рибі і рибних продуктах).

*Ключевые слова: иммунитет, хроническое воздействие химических веществ, экспериментальные исследования, тя-*

*желые металлы, полихлорированные бифенилы*

**Summary**

**SOME CHARACTERISTICS OF IMMUNITY SYSTEM AT CHRONIC INFLUENCE OF BIOACCUMULATING CHEMICAL SUBSTANCES**

*Zastenskaya I.A., Chashinskaya T.V., Kochubinsky V.V., Piven N.V., Orlova E.E., Lukhverchik L.N.*

It is shown, that at chronic influence of bioaccumulating chemical substances negative influence is shown even at an exposition to low doses (an admissible daily dose for the person); statistically significant changes of various indicators of functioning of immune system are revealed to some extent at action of all investigated chemical substances; the effect of summation at influence of a mix of investigated chemicals is not found out; antibodies G and A can serve as biological markers of infringement of functioning of immune system at the simultaneous control of concentration of investigated chemical substances, in particular, heavy metals, PCB and PCDD; thus for influence PCB changes of antibody G, and for heavy metals and dioxine - an antibody are characteristic And, that, possibly, is caused by various mechanisms of toxic action on immune system; - changes of concentration of interferon and interleukyne-2 do not carry system character and statistically are not significant; The found out effects under influence PCB prove necessity of their rationing for a wide spectrum of a foodstuff of an animal origin (and not just in fish and fish products).

**Keywords:** *immunity, chronic effect of chemical matters, experimental researches, heavy metals, chlorinated biphenyls*

*Впервые поступила в редакцию 16.06.2010 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*