

## ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ НЕЙРОТРОПНЫХ АНТИТЕЛ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПАРОВ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ РТУТИ

Бодиенкова Г.М.<sup>1,2</sup>, Боклаженко Е.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», Ангарск, e-mail: [immun11@yandex.ru](mailto:immun11@yandex.ru);

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение ВО «Национальный исследовательский иркутский государственный технический университет», Иркутск

---

Проведено изучение в связанной выборке изменений в содержании нейротропных ауто-антител (АТ) у рабочих с начальными проявлениями нейроинтоксикации ртутью и пациентов с хронической ртутной интоксикацией (ХРИ) в динамике через 5 лет после прекращения контакта с ртутью. Показано, что у рабочих с начальными проявлениями нейроинтоксикации сохраняются высокие значения показателей ауто-АТ практически ко всем изучаемым антигенам, а у пациентов с ХРИ происходит увеличение концентрации ауто-АТ к специфическому белку аксонов (NF-200) и снижение ауто-АТ к белкам S-100 и GFAP, относительно первого обследования. Длительность повышения концентрации нейротропных ауто-АТ имеет прогностическое значение для оценки степени тяжести течения профессиональной ртутной интоксикации, что свидетельствует о патологических изменениях в нейронах и глии. Выявление ауто-АТ к белкам NF-200, GFAP и к S-100 может служить дополнительным маркером диагностики нейродегенеративного процесса.

---

Ключевые слова: пары металлической ртути, ртутная интоксикация, нейротропные антитела.

## DYNAMICS OF CHANGES NEUROTROPIC ANTIBODIES INDUCED BY EXPOSURE TO VAPORS OF METALLIC MERCURY

Bodienkova G.M.<sup>1,2</sup>, Boklazhenko E.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Scientific Institution «East-Siberian Institution of Mediko-Ecological Researches», Angarsk, e-mail: [immun11@yandex.ru](mailto:immun11@yandex.ru);

<sup>2</sup>Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Irkutsk National Research Technical University» Irkutsk, Russian Federation

---

A study in the connected sample changes in the content of neurotropic auto-antibodies (AB) workers with initial manifestations neurointoxication mercury and patients with chronic mercury intoxication (CRI) in the dynamics of 5 years after cessation of exposure to mercury. It has been shown that workers with initial manifestations neurointoxication remain high values autoantibodies indexes for almost all the investigated antigens, and in patients with CRI is an increase in the concentration of autoantibodies to a specific protein axons (NF-200) and a decrease of auto-antibodies to protein S-100 and GFAP, relative to the first survey. Duration of increasing the concentration of neurotrophic autoantibodies has a predictive value for assessing the severity of occupational mercury poisoning, indicating that the pathological changes in neurons and glia. Detection of autoantibodies to the protein NF-200, GFAP and S-100 can serve as an additional marker for diagnosing a neurodegenerative process.

---

Keywords: pair of metallic mercury, mercury intoxication, neurotropic antibodies.

В современный период пересматриваются взгляды на биологическое предназначение иммунной системы, в частности на участие ее в регуляции естественного аутоиммунитета. Лабораторные исследования, в ходе которых у пациентов определяется сывороточное содержание десятков отдельных ауто-АТ (например, ауто-АТ к ДНК, кардиолипину, бета-2-гликопротеину и др.), проводятся во всем мире. Роль нейротропных ауто-АТ в патогенезе различных заболеваний нервной системы установлена многими авторами [5,7-9].

Миллионы больных в мире страдают хроническими нейродегенеративными заболеваниями (НДЗ) (болезни Паркинсона и Альцгеймера, хорея Гентингтона,

гиперпролактинемия и др.), которые, несмотря на лечение, заканчиваются инвалидизацией и летальным исходом. Известно, что интоксикация ртутью также сопровождается процессами нейродегенерации. Нейродегенеративные заболевания представляют собой разнородную группу со сложным и до конца не ясным патогенезом. Ключевым звеном патогенеза НДЗ является дегенерация специфических нейронов, что со временем приводит к нарушению функций, в регуляции которых они участвуют [8]. Известно, что нарушения в той или иной системе или органе вследствие регуляторных расстройств являются патологией регуляции. Благодаря взаимосвязям нервной и иммунной систем, их патология имеет свои особенности, которые заключаются в том, что патологические изменения могут появляться не только вследствие прямого действия патогенного агента на ту или иную систему, но и опосредованно через изменения другой интегративной системы [4].

В формировании иммунной дисфункции и повреждении ткани мозга важную роль играют аутоиммунные реакции с направленностью к антигенам нервной ткани. Нейродегенеративный процесс в мозге запускается эндогенными токсическими факторами, причем одни из них неспецифичны и оказывают токсическое влияние на многие популяции нейронов, а другие специфичны, т.е. обладают высоким сродством к определенной популяции нейронов [10]. Результаты предыдущих наших исследований позволили выяснить изменения иммунологических показателей и вовлеченность аутоиммунных реакций в процессы регуляции нервной системы посредством выработки ауто-АТ к определенным структурам нервной ткани у работников химических производств, подвергающихся воздействию нейротоксикантов различной этиологии. При этом наиболее выраженные изменения установлены при воздействии на работающих паров металлической ртути [2, 1]. Однако патогенетическая роль и диагностическая значимость ауто-АТ к белкам мозга и рецепторам нейромедиаторов нуждаются в дальнейшем изучении. Как известно, аномально избыточная продукция ауто-АТ, будучи в большинстве случаев вторичным явлением, отражает первичные аномалии со стороны соответствующих антигенов (например, при развитии локальных воспалительных процессов, аномалиях экспрессии и секреции соответствующих продуктов). При этом повышенная продукция ауто-АТ направлена на активацию клиренса и утилизацию избытка таких продуктов и является саногенной. Существенно реже наблюдается первичное, т.е. не обусловленное нуждами организма, патогенное повышение продукции определенных ауто-АТ, которые выступают инструментами иммунометаболических нарушений разной степени выраженности, вплоть до аутодеструктивных реакций [5].

В связи с вышеизложенным **цель** работы заключалась в изучении изменений показателей ауто-антител к нейротропным белкам у рабочих с различной степенью

выраженности нейройнтотоксикации в динамике через 5 лет после контактного периода с парами металлической ртути.

### **Материалы и методы**

Проведено проспективное лабораторно-иммунологическое обследование работающих в контакте с парами металлической ртути в динамике через 5 лет (2008 г. – первое, 2013 г. – второе обследование), которые находились на обследовании и лечении в клинике института. Из них: 7 стажированных работников (возраст  $47,05 \pm 1,24$  года и средним стажем работы –  $19,18 \pm 1,08$  лет), основным клиническим синдромом которых было астеническое (эмоционально-лабильное) расстройство (начальные проявления нейройнтотоксикации) и 20 пациентов с установленным диагнозом ХРИ (возраст –  $53,38 \pm 0,82$  лет, стаж –  $15,62 \pm 0,8$  лет), характеризующейся токсической энцефалопатией умеренной степени выраженности, основными проявлениями которой являлись органическое эмоционально-лабильное расстройство, органическое расстройство личности с когнитивными и эмоционально-волевыми нарушениями. Эти же пациенты были повторно обследованы через 5 лет и уже не имели контакта с парами металлической ртути в связи с закрытием производства. Диагнозы были установлены врачами клиники на основании классификационных критериев болезней и состояний МКБ 10-ого пересмотра. Контрольную группу «условно здоровых» мужчин в количестве 25 человек составили лица сопоставимых по возрасту и общему трудовому стажу, не имеющие в профессиональном маршруте контакта с веществами нейротоксического действия.

Методом иммуноферментного анализа с помощью стандартных тест-систем группы ЭЛИ-Нейро-Тест (МИЦ «Иммункулус» г. Москва, Россия) согласно инструкции оценивали сывороточное содержание нейротропных АТ класса IgG, направленных к следующим белкам нервной ткани: нейрофиламентному протеину-200 (NF-200), глиальному фибриллярному кислому белку (GFAP), белку S-100, основному белку миелина (ОБМ), вольтажзависимому Са-каналу (В-зав.Са-канал), глутаматным рецепторам (Глу-Р), дофаминовым рецепторам (ДА-Р), ГАМК-рецепторам (ГАМК-Р), серотониновым рецепторам (Сер-Р), холинорецепторам (Хол-Р), ДНК,  $\beta 2$  гликопротеину (Б2ГП). Технология позволяет анализировать изменения профилей сывороточной иммунореактивности, зависящей от избирательных изменений содержания тех или иных ауто-АТ [6].

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 в среде Windows. Для показателей рассчитывалась медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). Достоверность различий оценивалась с использованием параметрических и непараметрических критериев –

Стьюдента (при нормальном распределении) и Манна – Уитни с учетом поправки Бонферони (при отличающемся от нормального распределения).

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

### Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ (табл.1) уровней ауто-АТ у лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации и пациентов с ХРИ, по сравнению с группой контроля, показал достоверное возрастание практически всего спектра изучаемых ауто-АТ, как при первом, так и при втором обследованиях, что может свидетельствовать об изменениях, происходящих в нервной системе. Поскольку известно, что как повышенные, так и пониженные уровни ауто-АТ к нервной ткани имеют диагностическое значение.

Таблица 1

Изменение уровней ауто-АТ в сыворотке крови у лиц, экспонированных ртутью, в динамике в зависимости от степени выраженности нейроинтоксикации Me(Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>)

Ауто-АТ к	Контроль (n=25)	Начальные проявления нейроинтоксикации (n=7)		ХРИ (n=20)	
		1 обследование (1)	2 обследование (2)	1 обследование (3)	2 обследование (4)
NF-200 (y.e.)	0,202 (0,164-0,259)	0,296(0,257-0,392) ▲	0,390(0,283-0,653) ▲	0,298(0,244-0,390) ▲	0,309(0,253-0,389) * <sub>3-4</sub> ▲
GFAP (y.e.)	0,249 (0,209-0,363)	0,254(0,231-0,450) ▲	0,415(0,305-0,450) ▲	0,296(0,243-0,435) ▲	0,253(0,219-0,359) * <sub>3-4</sub>
S-100 (y.e.)	0,234 (0,184-0,303)	0,722(0,494-1,096) ▲	0,373(0,241-1,096) ▲	0,667(0,485-0,927) ▲	0,559(0,383-0,783) * <sub>3-4</sub> ▲
ОБМ (y.e.)	0,153 (0,118-0,177)	0,237(0,196-0,265) ▲	0,162(0,141-0,209) ▲	0,261(0,232-0,304) ▲	0,231(0,178-0,318) ▲
В-зав. Са-канал (y.e.)	0,152 (0,119-0,196)	0,196(0,157-0,329) ▲	0,272(0,222-0,344) ▲	0,272(0,240-0,322) ▲	0,241(0,206-0,303) ▲
Хол-Р (y.e.)	0,176 (0,140-0,224)	0,234(0,217-0,395) ▲	0,390(0,269-0,637) ▲	0,265(0,253-0,345) ▲	0,282(0,233-0,332) ▲
Глу-Р (y.e.)	0,189 (0,145-0,219)	0,259(0,224-0,374) ▲	0,308(0,284-0,544) ▲	0,310(0,249-0,391) ▲	0,308(0,262-0,368) ▲
ГАМК-Р	0,192 (0,138-	0,266(0,232-	0,321(0,284-	0,324(0,257-	0,320(0,247-

(y.e.)	0,259)	0,373) ▲	0,621) ▲	0,418) ▲	0,366) ▲
DA-P (y.e.)	0,186 (0,153- 0,250)	0,295(0,232- 0,397) ▲	0,303(0,293- 0,632) ▲	0,362(0,266- 0,439) ▲	0,279(0,218- 0,417) ▲
Сер-P (y.e.)	0,244 (0,202- 0,303)	0,349(0,328- 0,513) ▲	0,380(0,315- 0,482) ▲	0,445(0,333- 0,538) ▲	0,408(0,323- 0,502) ▲
ДНК (y.e.)	0,145 (0,121- 0,168)	0,189(0,147- 0,331) ▲	0,283(0,257- 0,421) ▲	0,268(0,235- 0,354) ▲	0,230(0,160- 0,318) ▲
B2GP (y.e.)	0,148 (0,118- 0,188)	0,226(0,183- 0,240) ▲	0,269(0,174- 0,352) ▲	0,253(0,221- 0,282) ▲	0,219(0,174- 0,263) ▲

Примечание: \* – различия между группами; ▲ – по сравнению с контролем статистически значимы при  $p < 0,05$ .

Повторное обследование через 5 лет лиц, у которых ранее диагностировали начальные проявления нейроинтоксикации, показало, что средние уровни ауто-АТ к регуляторным белкам нервной ткани оставались на прежнем уровне и не изменялись достоверно относительно первого обследования. Не исключено, что это свидетельствует о сохраняющихся нейрохимических изменениях в нервной ткани.

Обращает на себя внимание тот факт, что обследование лиц с ХРИ, ранее работающих в контакте с парами металлической ртути, по прошествии 5-ти лет показало достоверное возрастание сывороточных концентраций ауто-АТ к NF-200 относительно первого обследования. Следует отметить, что NF-200 специфический белок аксонов и отклонения содержания ауто-АТ к NF-200 в сторону повышения с высокой долей вероятности могут указывать на дегенеративные изменения в аксонах, включая их миелиновые оболочки (демиелинизация). Наши результаты согласуются с другими авторами, которые также наблюдали повышение ауто-АТ к NF-200 при заболеваниях, которые сопровождаются нейродегенеративными процессами (шизофрении, нейросифилисе, эпилепсии) [5,9,7].

Кроме того, при повторном обследовании установлено снижение ауто-АТ к белку S-100 у пациентов с ХРИ относительно первого обследования. Ранее нами было зарегистрировано повышение ауто-АТ к белку S-100 у работающих в контакте с ртутью без клинических проявлений и снижение исследуемых антител с нарастанием тяжести патологического процесса (ХРИ) [3]. Белок S-100 – Са – зависимый регулятор множества функций (регуляция апоптоза, регуляция нейрогенеза, трофический фактор серотонинергических нейронов). Концентрация белков S-100 в мозге в 100.000 раз превышает содержание в других тканях и составляет до 90 % растворимой фракции белков

нервных клеток. В мозге белок S-100 синтезируются глиальными клетками, 90 % этих белков сосредоточено в астроцитах. В клетке белки S-100 локализуются в цитоплазме, и, в меньшей степени, – в синаптической мембране и хроматине. В зависимости от концентрации белки S-100 оказывают трофическое или токсическое действие на нейроны и глиальные клетки. Они выступают как медиаторы во взаимодействии глиии и нейронов и в целом, в качестве одного из узловых молекулярных компонентов сложных внутриклеточных систем, обеспечивающих функциональный гомеостаз клеток мозга, появление антител к белку S-100 является признаком изменений в ЦНС, связанных с эмоциональными нарушениями, а также отражает деструктивные изменения нервной ткани [5, 6]. В этой связи выявленное нами снижение сывороточной концентрации ауто-АТ к белку S-100 подтверждает и убедительно свидетельствует о прогрессировании изменений в нервной системе.

А также, у лиц с ХРИ при повторном обследовании наблюдалось снижение ауто-АТ к GFAP. GFAP – это специфический белок астроцитов, изменение антител к нему может сопровождать пролиферативные процессы в астроцитарной глии (глиоз). Глиоз может быть представлен широким спектром изменений – от активации астроцитов, характеризующейся обратимыми изменениями в экспрессии генов и гипертрофией клеток с сохранением интактной структуры ткани до необратимого формирования глиального рубца и изменением тканевых структур [5]. Что также свидетельствует об усугублении изменений в мозге у пациентов с ХРИ.

### **Заключение**

Проведенное исследование выявило у обследованных лиц с нейроинтоксикацией ртутью существенные аномалии профилей ауто-АТ-молекул, обеспечивающих гомеостатическую регуляцию и сопряженность функционирования нервной и иммунной систем. У значительного числа пациентов было выявлено повышение уровней ауто-АТ относительно контроля, которое может отражать начальные проявления изменений в нервной системе. Выявленное нами продолжающееся повышение концентрации ауто-АТ к NF-200 в динамике у пациентов с ХРИ свидетельствует о роли данного нейротрофина в формировании деструктивных процессов в тканях головного, спинного мозга и периферической нервной системы.

Следует высказать предположение о том, что патологические процессы в астроцитах у пациентов с нейроинтоксикацией ртутью связаны с иммунными изменениями, что подтверждается результатами настоящего исследования на основании изменения уровня ауто-АТ к S-100 и к GFAP. Наши данные согласуются с исследованиями других авторов, отмечающих также изменения в содержании этих белков при других заболеваниях нервной системы [5,9,7]. Полученные данные дают основание полагать, что антитела к NF-200, S-100

и GFAP играют важную роль в патогенезе ХРИ и свидетельствуют об аутоиммунном процессе в белом веществе головного мозга и развитии воспалительного процесса в нервной ткани, что усугубляет клиническую картину болезни. Циркулирующие антитела к антигенам мозга в сыворотке, вероятно, могут отражать деструктивные процессы, как в ткани мозга, так и в ГЭБ.

Таким образом, результаты обследования рабочих в динамике свидетельствуют о нарастании патологических изменений в нервной системе и подтверждают развитие процессов нейродегенерации, несмотря на то, что при повторном обследовании лица уже не работали в контакте с парами металлической ртути. Выявление АТ к белкам NF-200, к S-100 и к GFAP может служить маркером прогрессирования хронического нейродегенеративного процесса при ртутной интоксикации. Знание закономерностей динамики изменений в иммунной системе позволит повысить эффективность оценки и прогноза течения нейроинтоксикации, степени адаптируемости рабочих к факторам производственной среды. А своевременная диагностика нейродегенеративного процесса на ранних этапах способна замедлить темп развития патологического процесса и улучшить качество жизни пациентов.

#### Список литературы

1. Бодиенкова Г.М. Особенности иммунологической реактивности работающих в условиях воздействия различных нейротоксикантов // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 8. – С. 1- 6.
2. Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В. Роль нейротропных антител в формировании неврологических нарушений у работников химических производств // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 3, Ч 2. – С. 9-13.
3. Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В., Катаманова Е.В. Клиническое значение регуляторных аутоантител в развитии нейроинтоксикации парами металлической ртути // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 2 (84). – Ч 1. – С. 20-23.
4. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сепиашвили Р.И. Нейроиммунопатология. Руководство. – М., 2003. – 438 с.
5. Орлова В.А., Михайлова И.И., Минутко В.Л., Симонова А.В. Аномалии уровней сывороточных аутоантител к антигенам нервной ткани у больных шизофренией: мультипараметрическая иммунологическая оценка // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25. – № 4. – С. 45-53.
6. Полетаев А.Б. Новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека (иммунохимический скрининг как основа стратегии перехода от

лечебной к профилактической медицине): Методические рекомендации для врачей. – М., 2010. – 64 с.

7. Расулова Х.А., Азизова Р.Б. Естественные нейротропные аутоантитела в сыворотке крови больных, страдающих эпилепсией // Вестник РАМН. – 2014. – № 5-6. – С.111–116.

8. Угрюмов М.В. Новые представления о патогенезе, диагностике и лечении нейродегенеративных заболеваний // Вестник Российской АМН. – 2010. – № 8. – С. 6–19.

9. Ульяновцев Ю.Ю., Лосева О.К., Жиангерова О.В. Аутоантитела к белкам нервной системы у больных нейросифилисом // Сборник статей молодых специалистов департамента здравоохранения города Москвы. – 2014. – Вып. № 3. – С. 6-10.

10. Petrucelli L., Dickson D.W. Neuropathology of Parkinson's disease. In: Nass R., Przedbrski S., eds. Parkinson's disease: Molecular and therapeutic insights from model systems. Amsterdam: Elsevier, 2008: 35-48.