

РЕАКЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ НА ВОЗДЕЙСТВИЕ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Боев В.М.¹, Кряжев Д.А.¹, Суменко В.В.¹, Кряжева Е.А.¹, Смолягин А.И.¹

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Российская Федерация

Статья написана на основе собственных исследований, анализа лабораторных данных ежегодных серологических исследований состояния поствакцинального иммунитета в индикаторных группах населения, анализа исследований проб питьевой воды и атмосферного воздуха, анализа данных заболеваемости злокачественными новообразованиями лимфоидной ткани. В статье отражена оценка суммарной антропогенной нагрузки и установлена связь между уровнем антропогенной нагрузки и реакцией иммунной системы и лимфоидной ткани. Установлены изменения иммунного статуса в виде снижения абсолютного и относительного содержания лимфоцитов (CD19+), иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+, иммуноглобулинов (IgA) и поствакцинальных антител на территориях с высокой антропогенной нагрузкой. У детей, проживающих на территориях с высокой антропогенной нагрузкой, установлено увеличение лимфоидной ткани - увеличение размеров селезенки. Длительная стимуляция ксенобиотиками органов лимфоидной ткани может приводить к возникновению отдаленных последствий в виде злокачественных новообразований. Определены приоритетные вещества в исследуемых объектах окружающей среды, которые в большей степени оказывают влияние на реакцию иммунной системы и лимфоидной ткани.

Ключевые слова: антропогенная нагрузка, иммунная система, злокачественные новообразования, лимфоидная ткань, коэффициент массы селезенки, поствакцинальный иммунитет, лимфомы.

REACTION OF THE IMMUNE SYSTEM AND LYMPHOID TISSUE ON THE IMPACT OF CHEMICAL FACTORS IN THE ENVIRONMENT

Boev V.M.¹, Kryazhev D.A.¹, Sumenko V.V.¹, Kryazheva E.A.¹, Smolyagin A.I.¹

¹Federal state budgetary educational institution of higher education "The Orenburg State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, the Russian Federation

The article is written on the basis of our own research, analysis of laboratory data of annual serological studies of the state of postvaccinal immunity in population indicator groups, analysis of drinking water and atmospheric air samples, analysis of the incidence of malignant tumors of lymphoid tissue. The article reflects the estimation of the total anthropogenic load and establishes the relationship between the level of anthropogenic load and the response of the immune system and lymphoid tissue. Immune status changes were observed in the form of decrease in absolute and relative lymphocyte count (CD19 +), immunoregulatory index CD4 + / CD8 +, immunoglobulins (IgA) and postvaccinal antibodies in areas with high anthropogenic load. Children growing in areas with high anthropogenic load have an increase in lymphoid tissue - an increase in the size of the spleen. Long-term stimulation of xenobiotics in organs of lymphoid tissue can lead to long-term consequences in the form of malignant neoplasms. Priority substances are determined in the investigated environmental objects, which have a greater effect on the response of the immune system and lymphoid tissue.

Keywords: anthropogenic load, immune system, malignant neoplasms, lymphoid tissue, mass index of spleen, postvaccinal immunity, lymphomas.

Иммунная система, являясь одной из важнейших гомеостатических систем, занимает центральное место в выработке адаптационной реакции на воздействие комплекса факторов окружающей среды. Убедительно доказано, что антропогенное воздействие ксенобиотиков на организм человека в первую очередь вызывает иммунный ответ и стимуляцию лимфатической ткани системы, поэтому особенно важным остается изучение иммунной системы на территориях с повышенной антропогенной нагрузкой [1-4].

Иммунная система является критической мишенью для целого ряда ксенобиотиков [2; 5]. Поражение органов иммунной системы и, как следствие, возникновение вторичного иммунодефицита происходит при воздействии вредных химических веществ, поступающих в организм из окружающей среды [2]. Изучение изменений при воздействии техногенных факторов в иммунном статусе и органах лимфоидной остается весьма актуальной проблемой. При этом иммунная система в детском возрасте наиболее уязвима и подвержена вредному воздействию вследствие функциональной незрелости органов и систем, что приводит к увеличению иммунодефицитных состояний у детей на территориях с повышенной техногенной нагрузкой. Селезенка, являясь самым крупным лимфоидным органом, отражает базовое состояние периферической иммунной системы [4-6].

Значительный интерес для ученых представляет изучение качественного и количественного состава форменных элементов в периферической крови как индикатора реакции организма на многофакторное влияние окружающей среды [3; 7].

Во взрослом возрасте при воздействии ксенобиотиков на организм происходит стимуляция лимфатической системы. Если стимуляция происходит длительно и регулярно, это может приводить не только к возникновению иммунодефицитных состояний, но и к возникновению отдаленных последствий, таких как злокачественные новообразования лимфоидной ткани. Анализ данных за последние 30 лет свидетельствует о повсеместном увеличении заболеваемости лимфомами [8].

По данным научных исследований, первичная заболеваемость злокачественными лимфомами в 1990-1999 гг. составляла $5,04 \pm 0,38$ случая на 100 тыс. населения (Боев В.М., Быстрых В.В., 2002). За 10 лет заболеваемость злокачественными лимфомами в Оренбургской области выросла в 2 раза. Онкологические заболевания лимфоидной ткани рассматриваются как индикаторные заболевания экологического неблагополучия [8].

Остается актуальным изучение количественных зависимостей специфических и неспецифических показателей здоровья от комбинированного и комплексного воздействия на организм человека многокомпонентного загрязнения окружающей среды на иммунную систему человека.

Цель исследования: определить особенности состояния иммунной системы и лимфоидной ткани у населения, проживающего на территориях с различной антропогенной нагрузкой.

Материалы и методы исследования. В научном исследовании были изучены данные Регионального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга (РИФ СГМ) ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Оренбургской области», министерства здравоохранения Оренбургской области, Государственных докладов «О состоянии

санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Оренбургской области 2005-2015 гг».

Всего было изучено 45 загрязняющих веществ в атмосферном воздухе, за которыми ведется наблюдение, в том числе 12 канцерогенов (формальдегид, бенз(а)пирен, бензол, этилбензол, хром, свинец, мышьяк, сажа, никель, кобальт, кадмий, бензин). Гигиеническая оценка питьевой воды проведена по концентрации 39 веществ, в том числе 17 канцерогенов (мышьяк, свинец, хром, бериллий, кадмий, 2,4 Д, бензапирен, бензол, хлороформ, тетрахлорметан, 1,2-дихлорэтан, тетрахлорэтилен, бромдихлорметан, дибромхлорметан, бромформ, трихлорэтилен, ДДТ). Всего изучено более 10 тыс. проб атмосферного воздуха и 13 тыс. проб питьевой воды.

Оценка неканцерогенных рисков здоровью населения проведена в соответствии с «Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания» Р 2.1.10.1920-04 (Новиков С.М. с соавт., 2004).

Суммарные уровни загрязнения были определены в соответствии с методическими рекомендациями «Комплексное определение антропогенной нагрузки на водные объекты, почву, атмосферный воздух в районах селитебного освоения» - № 01-19/17-17 от 26.02.96.

Оценка состояния иммунитета проводилась по материалам базы данных ежегодных серологических исследований по изучению состояния специфического иммунитета к инфекциям, управляемым специфическими средствами профилактики, в индикаторных группах населения по среднемноголетним (2005–2013 гг.). Всего исследовано 15 130 сывороток, из них 5 555 - на состояние поствакцинального иммунитета к кори, 2 855 - на состояние поствакцинального иммунитета к краснухе, 3 362 - на состояние поствакцинального иммунитета к дифтерии, 3 358 - на состояние поствакцинального иммунитета к столбняку.

Индикаторные группы населения составили лица с одинаковым числом прививок и сроком от момента проведения прививки: корь и краснуха - вакцинация в возрасте 1 год, ревакцинация в 6 лет, дифтерия и столбняк - вакцинация в возрасте 3; 4,5; 6 месяцев, ревакцинация в возрасте 1,5 года, 6 и 14 лет.

Исследование заболеваемости злокачественными новообразованиями населения проводилось на основании отчетных форм №7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» и №35 «Сведения о больных со злокачественными новообразованиями» за 2003-2013 гг.

Параллельно проведено обследование 2 406 детей в возрасте 1-15 лет 1-й и 2-й групп здоровья, проживающих на территориях с повышенной антропогенной нагрузкой (Оренбург (450), Новотроицк (223), Медногорск (337)) и г. Соль-Илецк (865), территория которого

представляет курортную зону. Ультразвуковое исследование выполнено по стандартной методике на ультразвуковых диагностических системах Mindray 8DC EXP (China). Всем детям рассчитан коэффициент массы селезенки по формуле: $KMC = 0,34l^2h \times 1000 / M$, где l - длина селезенки (см), h - толщина селезенки (см), M - масса тела (г) [8]. В исследование включались дети, проживающие с их родителями на данных территориях не менее 5 лет. Детям, проживающим в городах Оренбург, Новотроицк, проводилось исследование иммунного статуса с изучением клеточных и гуморальных параметров. Контролем явились региональные нормы показателей иммунного статуса детей.

На первом этапе с помощью статистического анализа определялось среднее значение (M) каждого оцениваемого признака и стандартная ошибка среднего (m). Корреляционный анализ позволил выявить между зависимыми и независимыми параметрами исследования направление связей, определить приоритетные вещества, влияющие на изученные показатели состояния иммунной системы. Статистическую достоверность различий оценивали по непарному t -критерию Стьюдента, вычислением χ^2 с использованием программы Excel 2010. Анализ данных осуществлялся при помощи пакета программ Statistica for Windows (10), а также в среде EXCEL-2010.

Результаты исследования и их обсуждение. При анализе загрязнителей атмосферного воздуха было установлено, что приоритетными загрязнителями для территории Оренбургской области являются сероводород, взвешенные вещества, диоксид азота и диоксид серы. Стоит отметить, что основной вклад в загрязнение сероводородом, фенолом, бензолом, марганцем, мышьяком и бензапиреном вносят сельские территории. Суммарный коэффициент загрязнения (K сум.) в целом по области составил - 2,4. Самые высокие значения этого коэффициента характерны для Медногорска (16,9), Новотроицка (10,8) и Оренбурга (12,5). При этом на исследуемых сельских территориях суммарный коэффициент загрязнения составил от 2,5 до 9,3.

Анализ химического загрязнения питьевой воды показал, что для Оренбургской области приоритетными загрязнителями являются железо, марганец, мышьяк, нитраты, сульфаты, хлориды, а также никель и кадмий. Установлено, что для питьевой воды в городе основной вклад в загрязнение вносят железо и марганец, в то время как в питьевой воде сельских территорий приоритетными веществами являются нитраты, хлориды, бериллий, кадмий.

В Медногорске суммарный показатель загрязнения атмосферного воздуха составил - 5,3, питьевой воды - 5,3, почвы - 6,3, в Новотроицке – соответственно 4,5, 2,6, 2,7, и в Соль-Илецке – 3,7, 3,8 и 1,7 соответственно. Таким образом, комплексный показатель загрязнения среды обитания (K сум.) в Медногорске (16,9) на 1,82 раза выше, чем в Соль-Илецке (9,3).

Суммарный индекс опасности (НИ) от веществ, содержащихся в атмосферном воздухе, для иммунной системы в Медногорске составил 1,66, в Новотроицке 2,16, в Соль-Илецком районе 0,97. Суммарный индекс (НИ) опасности от воздействия химических веществ, содержащихся в питьевой воде, для иммунной системы в Медногорске составил 0,86, в Новотроицке 0,49, в Соль-Илецком районе 0,17.

Установлено, что среднегрупповое значение коэффициента массы селезенки достоверно больше ($p < 0,05$) в Оренбурге (3,24), Медногорске (3,56), Новотроицке (3,34), чем в Соль-Илецке (2,83). Выявлено, что доля детей с увеличенным коэффициентом массы селезенки достоверно различна на анализируемых территориях. В Соль-Илецке количество детей, имеющих увеличение селезенки, составляет 9,8%, и это достоверно ($p \leq 0,05$) меньше, чем в Оренбурге (16,2%), Новотроицке (27,8%), Медногорске (31,8%), где почти треть исследуемых детей имеет увеличение самого крупного лимфоидного органа в организме. Следовательно, имеются различия КМС в зависимости от степени санитарно-гигиенического благополучия территорий постоянного проживания детей. Статистически значимые различия среднегруппового значения КМС, а также доли детей с увеличением селезенки свидетельствуют о существовании хронической антигенной стимуляции иммунной системы, обусловленной антропогенной нагрузкой.

При проведении анализа иммунологических показателей у детей, проживающих в промышленных городах, были выявлены однонаправленные изменения. Так, в Оренбурге достоверное снижение $CD4^+$ $0,63 \pm 0,05 \cdot 10^9$ (в контроле $1,12 \pm 0,2 \cdot 10^9$), соотношения $CD4^+/CD8^+$ $1,35 \pm 0,18$ (в контроле $2,3 \pm 0,03$), увеличение IgG $14,28 \pm 1,07$ г/л (в контроле $10,41 \pm 0,18$ г/л), в Новотроицке достоверное снижение $CD4$ $0,77 \pm 0,09 \cdot 10^9$ (в контроле $1,12 \pm 0,2 \cdot 10^9$), соотношения $CD4^+/CD8^+$ $1,53 \pm 0,14$ (в контроле $2,3 \pm 0,03$), в контроле ($1,4 \pm 0,3$), тенденция к снижению IgA $1,25 \pm 0,03$ г/л в контроле $1,27 \pm 0,02$ г/л. Дети с увеличенным коэффициентом массы селезенки имели изменения иммунограммы в виде достоверного ($p < 0,05$) снижения абсолютного и относительного содержания $CD19^+$ клеток, иммунорегуляторного индекса $CD4^+/CD8^+$ за счет снижения $CD4^+$ клеток.

Проведенные исследования поствакцинального иммунитета на территориях с высокой антропогенной нагрузкой свидетельствуют о его снижении. Так, в городах Новотроицк и Медногорск во всех возрастных группах состояние поствакцинального иммунитета находится на низком уровне с самым большим количеством реакций с отсутствием защитных титров к кори 6,43%, краснухе 5,67%, дифтерии 8,73%, столбняку 2,05%, при соответствующих показателях на территориях с низким уровнем загрязнения 2,72, 2,28, 3,82, 1,55% (Боев В.М., Кряжев, Д.А., 2016). Количество серонегативных реакций у населения моногородов к кори выше в 2,4 раза, к краснухе в 2,5 раза, к дифтерии в 2,3 раза, к столбняку

в 1,3 раза. По данным Государственного доклада о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в Оренбургской области в 2014-2015 гг., заболеваемость корью увеличилась в 2,6 раза и превысила среднероссийское значение в 2,3 раза. При изучении напряженности поствакцинального иммунитета в отдельных возрастных группах доля серонегативных лиц к кори составляет в индикаторной группе: 9-10 лет – 8,1%, 16-17 лет – 19,2%, 20-24 г. – 9,6%, 25-29 лет – 10,9%, 30-35 лет – 9,0%, 40-49 лет – 10,0% [9; 10]. Критерием эпидемиологического неблагополучия является количество серонегативных реакций у обследованных лиц менее 7%. Сложившаяся ситуация создает предпосылки для возникновения вспышек заболеваемости корью и требует срочного проведения профилактических мероприятий.

При длительном многокомпонентном воздействии ксенобиотиков и, как следствие, возникновении иммунодефицитных состояний может сформироваться реактивная гиперплазия лимфоидной ткани [1], что в свою очередь приводит к возникновению отдаленных последствий в виде злокачественных заболеваний [3; 6; 8].

Корреляционный анализ заболеваемости лимфомами с загрязнителями атмосферного воздуха установил достоверную статистически значимую связь со следующими канцерогенами: бензолом ($R=0,36$), хромом ($R=0,43$), кобальтом ($R=0,39$). Установлена достоверная статистически значимая связь с неканцерогенными веществами в атмосферном воздухе с сероводородом ($R=0,32$), углеводородом (C1-C5) ($R=0,37$), медью ($R=0,31$), марганцем ($R=0,59$). С остальными изученными загрязнителями установлена положительная статистически незначимая корреляционная связь.

Анализ корреляционных связей с показателями загрязнения питьевой воды установил, что заболеваемость лимфомами имеет прямую статистически значимую связь с бензапиреном ($R=0,36$), 2,4 Д ($R=0,34$) и ДДТ ($R=0,47$). Стоит отметить, что заболеваемость лимфомами имеет отрицательную достоверную связь с концентрацией в воде селена ($R=-0,31$). Было установлено, что заболеваемость лимфомами имеет прямую статистически значимую связь ($R=-0,36$) не только с канцерогенным риском для питьевой воды, но и с индексом опасности ($R=-0,39$), рассчитанном для питьевой воды.

Среднеобластное значение заболеваемости лимфомами составляет $9,89 \pm 0,41$ случая на 100 тыс. населения. При этом заболеваемость в Оренбурге составляет $13,6 \pm 1,1$ случая на 100 тыс. населения, в Медногорске $9,4 \pm 2$ на 100 тыс. населения, в Новотроицке $8,6 \pm 0,6$ на 100 тыс. населения. На исследуемых сельских территориях заболеваемость лимфомами составляет $6,2 \pm 1,9$ на 100 тыс. населения.

Временной промежуток, взятый для анализа загрязнителей окружающей среды и заболеваемости лимфомами, позволяет экстраполировать полученные результаты на всю популяцию населения, проживающего на территории Оренбургской области.

Заключение и выводы. Установлено, что коэффициент массы селезенки может являться критерием, характеризующим изменение иммунной системы на популяционном уровне, которое можно расценить как адаптивное на фоне техногенных факторов.

При проведении анализа иммунологических показателей у детей доказано снижение абсолютного и относительного содержания CD19+ клеток, иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+ за счет снижения CD4+ клеток и иммуноглобулинов (IgA) на территориях с высокой антропогенной нагрузкой.

Доказано достоверное снижение поствакцинального иммунитета на территориях с повышенной антропогенной нагрузкой. При этом Оренбургская область, по данным анализа напряженности иммунитета к кори, относится к территории эпидемиологического неблагополучия.

Хроническая постоянная стимуляция иммунной системы ксенобиотиками в питьевой воде и атмосферном воздухе приводит первоначально к снижению количества иммунных клеток, иммуноглобулинов, в том числе поствакцинальных антител, а органы лимфоидной ткани к компенсаторному разрастанию, что не исключает возникновения отдаленных последствий в виде злокачественных новообразований (лимфом).

Заболеваемость лимфомами имеет прямую достоверную связь с канцерогенными факторами в атмосферном воздухе (хром, бензол, кобальт) и питьевой воде (ДДТ, бензапирен, 2.4 Д). Заболеваемость лимфомами имеет обратную связь с концентрацией селена в питьевой воде, что, вероятно, связано с тем, что селен входит в состав антиоксидантной системы.

Связь заболеваемости лимфомами с неканцерогенными загрязнителями окружающей среды может указывать на то, что исследуемые загрязнители являются маркерами канцерогенов. К тому же сами загрязнители могут способствовать возникновению мутагенного эффекта путем угнетения апоптоза и репарационных механизмов. Проведенное исследование показывает необходимость более детального изучения связи загрязнителей окружающей среды с изменением в иммунной системе начиная уже с детского возраста. Необходима разработка мероприятий по оптимизации системы социально-гигиенического мониторинга в области определения приоритетных веществ, за которыми ведется многолетнее динамическое наблюдение. Вместе с тем необходима разработка плана профилактических мероприятий по снижению антропогенной нагрузки на население Оренбургской области.

Данные об установленных связях позволят разработать комплекс мероприятий по снижению негативного воздействия приоритетных факторов среды обитания на иммунную систему, а также обосновать принятие управленческих решений.

Список литературы

1. Кряжев Д.А. Комплексная оценка факторов среды обитания и состояния поствакцинального иммунитета / Д.А. Кряжев, М.В. Боев, Л.М. Тулина и др. // Гигиена и санитария. – 2016. - № (3) 95. - С. 229-233.
2. Зайцева Н.В. Оценка адаптационно-приспособительных реакций у детей в условиях хронического воздействия химических факторов среды обитания / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, Д.А. Кирьянова // Экология человека. - 2005. - № 9. - С. 29-31.
3. Лебеденко С.А. Оценка содержания микроэлементов в крови больных различными формами гемобластозов, проживающих на территории Оренбургской области / Лебеденко С.А., Ермолина Е.В., Боев В.М. // Российский иммунологический журнал. – 2014. - Т. 8. - № 3 (17). - С. 553-556.
4. Суменко В.В., Боев В.М., Пыков М.И., Лебедькова С.Е. Инновационный подход для разработки региональных показателей ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек у детей, проживающих на территориях с различной антропогенной нагрузкой: монография / В.В. Суменко, В.М. Боев, М.И. Пыков, С.Е. Лебедькова. – Оренбург - М.: ООО ИПК «Университет», 2015. - 108 с.
5. Боев В.М. Сравнительный анализ эхографических показателей селезенки здоровых детей, проживающих на территориях с различной антропогенной нагрузкой / В.М. Боев, И.Л. Карпенко, Л.А. Бархатова и др. // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. - № 1. - С. 19-21.
6. Возгомент О.В. Ультразвуковая оценка состояния периферических органов иммунной системы у детей в условиях различного техногенного воздействия: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.13. – М., 2015. – 44 с.
7. Скачкова М.А. Иммунный статус и состояние интерфероновой системы у школьников, проживающих в городах с различной антропогенной нагрузкой / М.А. Скачкова, М.В. Скачков, А.И. Смолягин и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2001. - № 4. - Т. 131. - С. 371-373.
8. Боев В.М. Распространенность и структура заболеваемости гемобластозами у жителей Оренбургской области / В.М. Боев, С.А. Лебеденко, Г.Б. Кучма, В.В. Быстрых // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. - № 4 (41). - С. 225.

9. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в Оренбургской области в 2014 [Электронный ресурс]. - URL: http://56.rospotrebnadzor.ru/docs/documents/gosdoklad_2014.pdf.
10. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в Оренбургской области в 2015 [Электронный ресурс]. - URL: http://56.rospotrebnadzor.ru/docs/documents/gosdoklad_2015.pdf.