

## ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В УСЛОВИЯХ АЭРОГЕННОЙ ЭКСПОЗИЦИИ АЛЮМИНИЕМ

© 2019 г. Ю. А. Челакова, М. А. Гусельников

*E-mail: oleg@fcrisk.ru*

*ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь, Россия*

Поступила: 22.05.2019. Принята: 29.06.2019

Выполнено диагностическое обследование 78 человек, постоянно проживающих в зоне негативного влияния выбросов предприятия по производству алюминия. Группу контроля составили 52 человека. Обследование взрослого населения позволило выявить наличие изменений со стороны иммунной системы: прослеживается снижение фагоцитарной активности клеток и дефицит IgG по отношению к норме и контролю; наблюдается достоверное повышение показателей относительного и абсолютного содержания CD4<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup> Т-лимфоцитов, гиперпродукция антиапоптотического фактора Bcl-2, и снижение значений активационных маркеров CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>. Одновременно с этим выявлен достоверно повышенный по сравнению с возрастной нормой и группой контроля уровень специфической сенсибилизации организма к алюминию по критерию иммуноглобулина класса G. Таким образом, у взрослого населения, проживающего в условиях аэрогенного загрязнения алюминием, установлены изменения клеточной иммунной регуляции, выражающиеся в дисбалансе рецепторного аппарата иммуноцитов и внутриклеточных факторов транскрипции, ассоциированные с повышением специфической сенсибилизации организма к алюминию, что характеризует замедление процессов клеточной гибели и формирование гаптеносредованных пролиферативных реакций.

**Ключевые слова:** иммунорегуляция, сенсибилизация, алюминий

DOI: 10.31857/S102872210007276-8

**Адрес:** 614045, Пермь, ул. Монастырская, 82, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Долгих Олег Владимирович. Тел.: +7(342)2363930.

**E-mail:** oleg@fcrisk.ru

**Авторы:**

**Челакова Ю. А.**, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и аллергологии ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь, Россия;

**Гусельников М. А.**, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и аллергологии ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь, Россия.

### ВВЕДЕНИЕ

Алюминий относится к иммунотоксичным элементам, он способен кумулироваться и подавлять функцию макрофагов, Т- и В-лимфоцитов [1, 2]. При этом он вызывает не только супрессию клеточных реакций, но и митогенный эффект лимфоцитов [3, 4]. Кроме того, алюми-

ний может вызывать аллергию, что обусловлено супрессивным влиянием этого микроэлемента на мутаген-опосредованный иммунный ответ [5]. В то же время алюминий способствует обострению целого ряда аутоиммунных заболеваний [6].

**Целью** работы является оценка особенностей показателей иммунной регуляции у взрослого населения, проживающего в зоне внешнесредового загрязнения воздуха алюминием.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При углубленном изучении состояния здоровья взрослого населения выполнено иммунологическое диагностическое обследование 78 человек, постоянно проживающих в зоне аэрогенной экспозиции алюминием. Группу контроля составили 52 человека, которые проживают на «условно чистой» территории.

Определение в сыворотке крови иммуноглобулинов классов G, A, M проводили при помо-

щи реакции радиальной иммунодиффузии по Манчини («Микроген», Россия). Метод основан на специфическом связывании антитела с антигеном.

Исследование фагоцитарной активности клеток проводили с использованием в качестве объектов фагоцитоза формализированных эритроцитов барана.

Изменение содержания специфического к поллютанту (алюминию) иммуноглобулина класса G (IgG) определяли в аллергосорбентном тесте с ферментной меткой. Идентифицировали специфические реагены с использованием конъюгированных с пероксидазой антител.

Фенотипирование лимфоцитов проводили на проточном цитометре FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson» с использованием универсальной программы CellQuest.PrO. Определение популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, CD127<sup>-</sup>) проводили методом мембранной иммунофлуоресценции с использованием панели меченых моноклональных антител к мембранным CD-рецепторам («Becton Dickinson», США), при этом регистрировали суммарно не менее 10 000 событий.

Определение уровня экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 проводили с использованием соответствующих МКАТ («Becton Dickinson», США) и одновременным проведением процедуры отрицательного изотипического контроля.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft® Office Excel 2003 и пакета прикладных программ Statistica 6.0. (StatSoft, США). Данные обрабаты-

вали методом вариационной статистики с расчетом среднего арифметического, его стандартной ошибки. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента, оценку зависимостей между признаками с помощью корреляционно-регрессионного анализа, критерия Фишера и коэффициента детерминации (R<sup>2</sup>). Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные признаки представлены как M±m (среднее арифметическое ± ошибка среднего). Достоверность отличий между группами считали значимыми при p<0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-лабораторные исследования состояния здоровья взрослого населения подтверждают наличие патологических изменений со стороны иммунной системы (Таблица 1). Сравнительный анализ с показателями физиологической нормы и контрольной группы позволил установить, что в группе наблюдения прослеживаются достоверные изменения врожденного клеточного иммунитета — достоверное снижение фагоцитарного числа по отношению к норме и контролю у взрослого населения (74,4% и 75,6% соответственно) (p<0,05). Также, отмечается понижение показателей абсолютного фагоцитоза у 14,1% наблюдаемой группы и процента фагоцитоза у 33,3% наблюдаемой группы относительно группы контроля (p<0,05).

При помощи методического приема оценки отношения шансов были установлены достоверные изменения иммунологических тестов при

**Таблица 1.** Иммунологические показатели взрослого населения в условиях аэрогенного воздействия алюминия

Показатель	Референтный интервал	Группа наблюдения (n=78) M±m	Группа сравнения (n=52) M±m
Процент фагоцитоза, %	35–60	38,321±1,652**	45,905±6,184
Фагоцитарное число, у.е.	0,8–1,2	0,694±0,04*/**	0,981±0,177
Абсолютный фагоцитоз, 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup>	0,964–2,988	1,426±0,1**	1,897±0,359
IgG, г/дм <sup>3</sup>	10–18	11,619±0,416**	16,229±1,077
Bcl-2, %	1–1,5	2,813±0,919*/**	1,017±0,427
CD127-лимфоциты, абс., 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup>	0,015–0,04	0,082±0,026*/**	0,043±0,026
CD127-лимфоциты, отн., %	0,8–1,2	4,005±0,943*/**	1,704±0,711
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>-</sup> -лимфоциты, отн., %	13–24	9,097±2,37*/**	5,143±1,677
CD3 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> -лимфоциты, абс., 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup>	0,63–0,97	0,477±0,094*/**	0,285±0,055
CD3 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> -лимфоциты, отн., %	39–49	24,71±3,546*/**	13,143±2,33

**Примечание:** \* — разница достоверна относительно референтного интервала (p<0,05); \*\* — разница достоверна относительно группы сравнения (p<0,05).

**Таблица 2.** Особенности специфической сенсибилизации у взрослого населения в условиях аэрогенного воздействия алюминия

Показатель	Физиологическая норма	Группа наблюдения (n=78), M±m	Группа сравнения (n=52), M±m
IgG спец. к алюминию, у.е.	0–0,1	0,196±0,037*/**	0,063±0,032

**Примечание:** \* – разница достоверна относительно референтного интервала ( $p < 0,05$ ); \*\* – разница достоверна относительно группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

возрастании концентрации алюминия в биологических средах. Так, наблюдается снижение относительного абсолютного фагоцитоз, фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса при увеличении концентрации алюминия в крови ( $R_2=0,15–0,77$  при  $p < 0,05$ ) и моче ( $R_2=0,12–0,28$  при  $p < 0,05$ ).

Установлены разнонаправленные изменения содержания сывороточных иммуноглобулинов классов А, М и G с преимущественным дефицитом иммуноглобулина класса G (IgG) по отношению к группе контроля в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ).

Анализ отношения шансов изменения показателей гуморального иммунитета при возрастании концентрации алюминия в биологических средах позволил установить достоверное ( $p < 0,05$ ) понижение концентрации IgG и IgM при увеличении концентрации алюминия в крови ( $R_2=0,26–0,92$  при  $p < 0,05$ ) и в моче ( $R_2=0,23–0,43$  при  $p < 0,05$ ).

Наблюдаются достоверные отклонения показателей CD-иммунограммы относительно нормы: у 64% и 87% обследуемых выявлено достоверное повышение показателей относительного и абсолютного (соответственно) содержания T-регуляторных лимфоцитов (CD127<sup>-</sup>), отвечающих за супрессию иммунного ответа, и повышение антиапоптотического фактора Bcl-2, одновременно с этим снижены значения активационных маркеров CD95<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup>.

Тем не менее, у группы наблюдения показан достоверный рост антиапоптотического белка Bcl-2, CD127-лимфоцитов, а также активационных клеточных маркеров – рецепторы клеточной смерти CD95<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup> ( $p < 0,05$ ) по отношению к группе контроля – в 2,8, 2,4, 1,9, 1,8 раз соответственно.

Использование методического приема оценки отношения шансов изменения иммунологических тестов при возрастании концентрации алюминия в биологических средах позволило установить достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение CD95<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, Bcl-2, CD127<sup>-</sup> при увеличении концентрации алюминия в моче ( $R_2=0,15–0,49$  при  $p < 0,05$ ).

Одновременно у 65% взрослых выявлен повышенный по сравнению с возрастной нормой уровень специфической сенсибилизации организма к алюминию по критерию иммуноглобулина класса G. Также в 3,1 раза достоверно повышен уровень специфической сенсибилизации к алюминию по критерию IgG по отношению к группе контроля ( $p < 0,05$ ) (Таблица 2).

Анализ отношения шансов изменения показателей гуморального иммунитета при возрастании концентрации алюминия в биологических средах позволил установить достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение общей сенсибилизации (по критерию IgE общего) при увеличении концентрации алюминия в моче ( $R_2=0,06–0,25$  при  $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам клинико-лабораторных исследований состояния здоровья взрослого населения, экспонированного алюминием, выявлены нарушения клеточного звена иммунитета, выражающиеся в изменении фагоцитарной активности клеток, защитных общих иммуноглобулинов, CD-маркеров (CD127<sup>-</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>) и антиапоптотического белка Bcl-2. Так, у взрослого населения, проживающего в условиях аэрогенного загрязнения алюминием, установлены изменения клеточной иммунной регуляции, выражающиеся в дисбалансе рецепторного аппарата иммуноцитов и внутриклеточных факторов транскрипции, ассоциированные с повышением специфической сенсибилизации организма к алюминию, что характеризует замедление процессов клеточной гибели и формирование гаптеносредованных пролиферативных реакций, что подтверждает наличие патологических изменений со стороны иммунной системы.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, у взрослого населения, проживающего в условиях аэрогенной экспозиции алюминием, были выявлены нарушения клеточного звена иммунитета, выражающиеся

в снижении фагоцитарной активности клеток, дефиците защитных общих иммуноглобулинов класса G, активации супрессорных T-клеточных рецепторов CD127<sup>-</sup>, повышении содержания антиапоптотического белка Bcl-2, активационного фактора CD25<sup>+</sup> и рецептора клеточной смерти CD95<sup>+</sup>, на фоне специфической сенсibilизации организма к алюминию.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Долгих О. В., Кривцов А. В., Бубнова О. А. Иммуногенетические показатели у работающих в условиях сочетанного воздействия пыли и производственного шума. Российский иммунологический журнал 2015, 9(18), 2(1), 551–553. [Dolgikh O. V., Krivtsov A. V., Boubnova O. A. Immune and genetic changes in workers exposed to industrial noise and dust. Russian Journal of Immunology 2015, 9(18), 2(1), 551–553].
2. Онищенко Г. Г., Зайцева Н. В., Землянова М. А. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических факторов. «Книжный формат», Пермь, 2011, 532. [Onishchenko G. G., Zaitseva N. V., Zemlyanova M. A. Identification of health effects caused by environmental chemical exposure. «Knizhnyy format», Perm, 2011, 532].
3. Сынзыныс Б. И., Шарецкий А. Н., Харламова О. В. Иммунотоксичность хлористого алюминия. Гигиена и санитария 2004, 4, 70–72. [Synzynys B. I., Sharetskii A. N., Kharlamova O. V. Immunotoxicity of aluminum chloride. Hygiene and sanitation 2004, 4, 70–72].
4. Golub M. S., Takeuchi P. T., Gershvin M. E., Yoshida S. H. Influence of dietary aluminum on cytokine production by mitogen-stimulated spleen cells from swiss webster mice. Immunofarmacology and Immunotoxicology 1993, 15(5), 605–619.
5. Клиническая иммунология и аллергология / ред. А. В. Караулов. МИА, Москва, 2002, 651. [Clinical immunology and allergology / edited by A. V. Karaulov. MIA, Moscow, 2002, 651].
6. Литовская А. В., Егорова И. В. Состояние иммунной системы работающих в условиях влияния биологического, химического и физического. Медицина труда и промышленная экология 2000, 2, 80–83. [Litovskaya A. V., Egorova I. V. Immune system operating under the influence of biological, chemical and physical factors. Occupational Health and Industrial Ecology 2000, 2, 80–83].

### PECULIARITIES OF IMMUNOREGULATION IN ADULTS LIVING UNDER AEROGENIC EXPOSURE TO ALUMINIUM

© 2019 J. A. Chelakova, M. A. Guselnikov

E-mail: oleg@fcrisk.ru

FBUN Federal Research Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russia

Received: 22.05.2019. Accepted: 29.06.2019

A diagnostic examination of 78 people living permanently under the negative impact of emissions resulted from enterprise producing aluminum was carried out. The control group consisted of 52 people. Examination of the adult population revealed changes in the immune system: there is a decrease in the phagocytic activity of cells and IgG deficiency in relation to the norm and control; a significant increase in the relative and absolute level of CD4<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup> T lymphocytes was observed. What is more, we have seen hyperproduction of antiapoptotic factor Bcl-2 and a decrease in the values of activation markers CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>. At the same time, the level of specific sensitization of the organism to aluminum according to the criterion of immunoglobulin of G class was significantly heightened in comparison with the age norm and the control group. Thus, in adults living under arogenic exposure to aluminum, changes in cellular immunoregulation characterized by the imbalance of the receptor apparatus of immunocytes and intracellular transcription factors associated with increased specific sensitization of the body to aluminum, which results in slowing of cell death and the formation of hapten-mediated proliferative reactions, were determined.

*Key words:* immunoregulation, sensitization, aluminum

#### Authors:

**Chelakova J. A.**, Junior researcher of the laboratory of immunology and allergology FBFSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”, Perm, Russia;

**Guselnikov M. A.**, Junior researcher of the laboratory of immunology and allergology FBFSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”, Perm, Russia.

614045 Perm, Monastyrskaya St. 82, FBFSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”, Dolgikh Oleg Vladimirovich. Phone: +7(342)2363930, E-mail: oleg@fcrisk.ru