УДК 613.632-612.017.1

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОНТАКТА С ХЛОРИСТЫМ МЕТИЛЕНОМ НА АУТОИММУННУЮ ТОЛЕРАНТНОСТЬ РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Варшамов Л.А., Безрукова Г.А., Спирин В.Ф.

ФГУН «Саратовский НИИ сельской гигиены Роспотребнадзора», Саратов niigssar@rol.ru

Получены новые данные о нарастании титров аутоантител, специфичных к ткани печени, почек, желудка, кишечника, легких и сердца у работающих в условиях пролонгированного контакта с парами хлористого метилена. Показано, что производственный контакт с хлористым метиленом (свыше 3 лет) в концентрации, не превышающей предельно допустимую, снижает естественную толерантность организма работников химического предприятия к тканям собственных внутренних органов, в первую очередь, печени и почек. Результаты исследования позволяют рекомендовать определение титра аутоантител к тканям печени и почек для ранней диагностики гепаторенального синдрома.

Ключевые слова: хлористый метилен, работники химического предприятия, противоорганные антитела

Снижение общей резистентности организма к факторам окружающей среды характеризуется совокупностью развития симптомокомплексов, формирующих дезадаптационный синдром, важное место среди которых принадлежит иммунным процессам [6]. Если ранее обнаружение в кровотоке антител к собственным структурам организма считалось признаком аутоиммунного заболевания [8], то в настоящее время получены данные о нарастании уровня некоторых аутоантител при онкологических, инфекционных, аллергических заболеваниях [5, 9, 10]. Показано увеличение содержания аутоантител при психоэмоциональном стрессе, физических нагрузках, перегрузках, в период полового созревания, при нормальном течении беременности и климаксе, у лиц пожилого и старческого возраста; установлена регуляторная роль аутоантител в процессах утилизации продуктов некробиоза через активизацию системы комплемента и пролиферацию системы моноцитов [7].

В эксперименте и ряде санитарно-эпидемиологических исследований доказано, что сенсибилизация организма химическими аллергенами и токсикантами также может сопровождаться потерей естественной иммунологической толерантности к собственным тканям и структурам организма, в первую очередь, органам-мишеням [1, 3]. Однако до настоящего времени один из ключевых вопросов этой проблемы — обоснование значимости для организма приобретенных изменений иммунологической реактивности и подбор информативных показателей иммунологического критерия вредности для гигиенической регламентации факторов окружающей среды, в том числе производственной, остается актуальным [3].

В предшествующих исследованиях нами на примере работников химического предприятия было показано, что в процессе пролонгированного производственного контакта с хлористым метиленом (свыше 5 лет) в концентрации, не превышающей предельно допустимую, у работающих на фоне снижения неспецифической резистентности и формирования адаптационного синдрома отмечалось развитие токсического поражения печеночной паренхимы с выраженными нарушениями белоксинтезирующей и дезинтоксикационной функции печени [2].

Цель исследования. Учитывая, что хлористый метилен (XM) обладает политропным действием (с преимущественным гепатотропным эффектом) на организм млекопитающих и человека, в целях дальнейшего изучения механизмов формирования состояния химического дистресса было проведено исследование влияния производственного контакта с XM на естественную иммунологическую толерантность работников химического производства к аутологичным структурам организма.

Материалы и методы

В рамках углубленного медицинского осмотра было обследовано 134 работника химического предприятия в возрасте от 19 до 30 лет. Группу наблюдения составили 109 человек со стажем работы в контакте с XM от полугода до 7 лет. Группа сравнения была представлена 25 практически здоровыми лицами, не имевшими в анамнезе хронических заболеваний, контакта с токсикантами и неблагоприятными производственными факторами.

Для изучения влияния длительности производственного контакта с XM на ауто-иммунную толерантность работников химического предприятия в группе наблюдения дополнительно были выделены 4 «стажевые» подгруппы: со стажем работы в контакте с токсикантом от 6 месяцев до 1 года, от 1 до 3 лет, от 3 до 5 лет и свыше 5 лет.

О сенсибилизирующем действии ХМ на организм работающих судили по уровням сывороточных аутоантител к тканям легких, сердца, селезенки, печени, желудка, кишечника и почек, которые определяли микрометодом в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) с использованием приоритетных противоорганных эритроцитарных диагностикумов (Step-test) [11]. За величину титра сыворотки принимали ее максимальное разведение, при котором определялась полноценная гемагглютинация. Специфичность положительного результата, полученного с помощью РПГА, проверялась трехкомпонентной реакцией торможения пассивной гемагглютинации.

Для оценки динамики аутоиммунных процессов использовали два показателя:

уровень аутоиммунитета (процент лиц, у которых были выявлены органные аутоантитела) и напряженность коллективного аутоиммунитета (средняя величина геометрического титра аутоантител, выраженного через двоичный логарифм, в расчете на число обследованных).

Результаты исследования и их обсуждение

Немногочисленные научные публикации, касающиеся исследования содержания аутоантител у практически здоровых людей, свидетельствуют, что в условиях физиологической нормы в кровотоке отсутствуют противоорганные антитела (АТ) или их титр невелик (1:4-1:8), а значения реципрокных разведений, в которых они определяются, не превышают величины $3 \log 2 [4, 12]$.

Результаты определения противоорганных АТ у лиц, составивших группу сравнения, показали (табл. 1 и 2), что среди практически здоровых лиц, не контактирующих с ХМ в процессе своей трудовой деятельности, аутоантитела к ткани печени были выявлены только у 1 работника, к тканям желудка — у 2 и тканям легких — у 1 в диапазоне разведения 1:2 — 1:4, что указывало на высокую естественную иммунную толерантность этого контингента обследованных.

У работников, вошедших в группу наблюдения, тканевые противоорганные антитела выявлялись значительно чаще и в более высоких разведениях, при этом уровень аутоиммунитета и его напряженность находились в прямой зависимости от стажа работы в контакте с XM (табл. 1, 2). Наиболее выраженный сенсибилизирующий эффект XM проявлял в отношении тканей печени.

Результаты сравнительного исследования аутоиммунной толерантности работников различных стажевых подгрупп наблюдения показали, что даже при стаже работы в контакте с XM от 6 месяцев до одного года аутоантитела к тканям печени определялись у 16% обследованных, а при стаже свыше 5 лет — диагностировались у всех работающих во вредных условиях труда.

При этом средняя геометрическая титра (СГТ) антител находилась в тесной корре-

Таблица 1
Влияние длительности производственного контакта с хлористым метиленом на частоту выявления противоорганных антител у работников химического предприятия

I							
Длительность	Группа сравнения						
до 1 года n = 25	от 1 до 3 лет n = 28	от 3 до 5 лет n = 36	более 5 лет n = 20	n = 25			
Процент выявления аутоантител к тканям печени							
16,0	28,6	44,4	100,0	4,0			
Процент выявления аутоантител к тканям почки							
0	7,1	11,1	30,0	0			
Процент выявления аутоантител к тканям сердца							
0	3,6	5,5	10,0	0			
Процент выявления аутоантител к тканям легких							
4,0	3,6	5,5	10,0	4,0			
Процент выявления аутоантител к тканям желудка							
4,0	7,1	11,1	10,0	8,0			
Процент выявления аутоантител к тканям кишечника							
0	0	0	10,0	0			

ляционной зависимости со стажем работы в контакте с этим промышленным токси-кантом (r=+0.79). Так, если у лиц, проработавших в контакте с XM менее трех лет, противопеченочные антитела обнаруживались в относительно низких титрах (1:8 -1:32), то при стаже работы свыше 3 лет аутоантитела регистрировались в диапазоне диагностически значимых титров (1:64 -1:128), что выражалось в статистически достоверном повышении значений СГТ аутоантител у работающих в контакте с XM от 3 до 5 и свыше 5 лет (табл. 2).

Влияние длительности производственного контакта с XM на естественную толерантность к тканям других внутренних органов у работников химического предприятия было выражено в меньшей степени. Ни у одного из находившихся под наблюдением лиц, вошедших в группы наблюдения и сравнения, не было выявлено аутоантител к тканям селезенки, а стажезависимое повышение значений СГТ аутоантител к тканям сердца, легких, желудка и кишечника не было статистически достоверным. В то же

время, если у работников группы сравнения и у работающих в контакте с XM менее одного года сохранялась аутоиммунная толерантность к тканям сердца и кишечника, то длительное (свыше 5 лет) воздействие токсиканта сопровождалось у 10% работников химического предприятия образованием аутоантител к тканям этих органов, регистрируемых в разведениях 1:64.

Частота выявления аутоантител к тканям желудка была практически одинаковой в группах сравнения и наблюдения — 8 и 8,1%, соответственно. Однако при контакте с XM свыше 5 лет аутоантитела к тканям желудка регистрировались в более высоких разведениях (1:64 — 1:128).

Противоорганные АТ к тканям легких определялись у 4% работающих вне контакта с ХМ и у 5,7% лиц, вошедших в группу наблюдения. И хотя, судя по абсолютным значениям СГТ, пролонгированное действие производственного контакта с ХМ должно было сопровождаться снижением уатоиммунной толерантности к тканям легкого, полученные нами внутригрупповые различия

Влияние длительности производственного контакта с хлористым метиленом на напряженность коллективного аутоиммунитета работников химического предприятия

Длительно	Группа сравнения						
до 1 года	от 1 до 3 лет	от 3 до 5 лет	более 5 лет	$n = 25 M \pm m$			
$n=25~M\pm m$	$n = 28 M \pm m$	$n = 36 M \pm m$	$n = 20 M \pm m$				
СГТ аутоантител к тканям печени							
$0,64 \pm 0,30$	$1,25 \pm 0,39$	2,39 ± 0,46*	5,85 ±0,18**	$0,04 \pm 0,04$			
СГТ аутоантител к тканям почки							
_	$0,32 \pm 0,24$	$0,50 \pm 0,24$	$1,50 \pm 0,53*$	_			
СГТ аутоантител к тканям сердца							
_	$0,11 \pm 0,11$	$0,28 \pm 0,19$	$0,53 \pm 0,34$	_			
СГТ аутоантител к тканям легких							
$0,12 \pm 0,12$	$0,11 \pm 0,11$	$0,25 \pm 0,17$	$0,50 \pm 0,34$	$0,04 \pm 0,04$			
СГТ аутоантител к тканям желудка							
$0,16 \pm 0,16$	$0,29 \pm 0,19$	$0,50 \pm 0,24$	$0,55 \pm 0,34$	$0,12 \pm 0,09$			
СГТ аутоантител к тканям кишечника							
_	_	$0,22 \pm 0,15$	$0,41 \pm 0,27$	_			

П р и м е ч а н и е : *p < 0.05; **p < 0.01 — внутригрупповые различия достоверны по сравнению с подгруппой наблюдения, в которую вошли работники со стажем работы с XM от 1 года до 3 лет

в напряженности коллективного аутоиммунитета не являлись статистически достоверными из-за низкой частоты выявления этого типа аутоантител у обследованных.

Более выраженный эффект присутствие в рабочей зоне паров ХМ оказывало на естественную толерантность организма работников к тканям почек. Так, если среди лиц, вошедших в группу сравнения и работающих в контакте с ХМ менее 1 года, не было зарегистрировано ни одного случая обнаружения аутоантител к тканям почек, то при стаже работы в присутствии токсиканта свыше 5 лет данный тип аутоантител определялся у 30% работников (диапазон титров 1:32 - 1:128). При этом значения СГТ аутоантител, характеризующие напряженность аутоиммунитета у работников со стажем работы в контакте с ХМ свыше 5 лет, были в среднем в 4,7 раза выше (p < 0.05), чем у лиц, подвергавшихся воздействию этого токсиканта от 1 года до 3 лет.

Следует отметить, что среди работающих в контакте с ХМ свыше 3 лет было зарегистрировано несколько случаев снижения аутоиммунной толерантности к тканям двух и более органов. Так, при стаже работы в присутствии токсиканта от 3 до 5 лет у 2 работников (5,5%) были обнаружены антитела к тканям печени и желудка, у трех (8,3%) – к тканям печени и почек, у одного (2,7%) - к тканям печени, почек и желудка. Среди обследованных, производственный контакт которых с XM превышал 5 лет, сочетания разных типов аутоантител регистрировались значительно чаще, так как у всех работников данной подгруппы наблюдения присутствовали аутоантитела к ткани печени. В сыворотке крови 4 обследованных (20%) были выявлены

антитела к тканям печени и почек, у двух (10%) – к тканям печени, почек и желудка, у одного (5%) – к тканям печени, почек и кишечника, у двух (10%) – к тканям печени и легких, и по одному работнику (5%) имели антитела к тканям печени, желудка; печени, почек, кишечника; печени, сердца, кишечника. Таким образом, наиболее часто у работающих в контакте с XM определялось сочетание двух аутоантигенов – к тканям печени и почек, что могло указывать на риск развития у этой категории обследованных гепаторенального синдрома вследствие токсической альтерации этих паренхиматозных органов.

Для уточнения диагностической значимости выявленного снижения аутоиммунной толерантности у работающих в контакте с XM всем работникам (в том числе не предъявляющим жалоб на состояние здоровья), в сыворотке крови которых были определены противоорганные АТ в разведениях 1:64 – 1:128, в условиях стационара было проведено углубленное обследование заинтересованных систем и органов. Результаты этого исследования показали, что при обнаружении противоорганных антител в этих титрах у пациентов диагностировался токсический гепатит, хронический гастрит (в большинстве случаев с пониженной секреторной активностью), дискинезия желудка, желчевыводящих путей и кишечника, диффузно-дистрофические изменения в миокарде, артериальная гипертензия, хронический бронхит, функциональные расстройства мочевыводящей системы со снижением клубочковой фильтрации, пиелонефрит.

Выводы

- 1. Пролонгированный производственный контакт с парами хлористого метилена (свыше 3 лет) в концентрации, не превышающей предельно допустимую, снижает естественную толерантность организма работников химического предприятия к тканям собственных внутренних органов, в первую очередь, печени и почек.
- 2. Результаты исследования позволяют рассматривать определение титра аутоан-

тител к тканям печени и почек в качестве критерия степени риска развития гепаторенального синдрома и иммунной реактивности организма работающих в контакте с промышленными токсикантами — хлорпроизводными жирного ряда.

Список литературы

- 1. Буеверов А.Щ. Патогенез аутоиммунных заболеваний печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. –2001. –Т. 11, №4. С. 59–61.
- 2. Варшамов Л.А., Безрукова Г.А., Спирин В.Ф. Оценка динамики формирования адаптационного синдрома у работающих в контакте с хлористым метиленом // 3HuCO. -2010. № 3. С. 12–16.
- 3. Винарская Е.Н. Научные основы гигиенической оценки воздействия химических и биологических факторов среды при их сочетанном поступлении в организм на основе иммунологического критерия вредности: Автореф. дис. д-ра мед. наук Киев, 2000. 36 с.
- 4. Добродеева Л.К. Суслонова Г.А. Аутоантитела у практически здоровых людей // Иммунология. −1990. №2. С. 52–55.
- 5. Кологривова Е.Н., Иванова Н.В., Климов В.В. Аутоиммунные реакции у пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации // Вопр. онкологии. – 2000. – №1. – С. 61–63.
- 6. Коляда Т.И., Волянский Ю.Л., Васильев Н.В. Адаптационный синдром и иммунитет. Харьков: Основа, 1995. 368 с.
- 7. Лютфалиева Г.Т. Содержание и физиологическая значимость аутоантител в регуляции иммунного гомеостаза у жителей Севера европейской территории РФ: Автореф. дис. канд. биол. наук. Архангельск, 2005. 24 с.
- 8. М.Ахмедов Х.С., Карабоева Р.А. Нарушение иммунного гомеостаза у больных системной склеродермией // Иммунология. -2001.-N 2.-C.53-55.
- 9. Сибгатулина Н.А., Кузьмина Н.С, Рахматуллина Н.М. Аутоантитела к антигенам щитовидной железы при рецидиви-

- рующей крапивнице // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2002. $N \ge 5.$ C. 69 71.
- 10. Трухан Д.И., Волковский А.В. Аутоиммунные реакции при остром и хроническом панкреатите // Актуал. вопр. внутренней патологии. 2000. №5. С. 121—122.
- 11. Шанина Л.Н. Аутоиммунные реакции при чумном и холерном вакцинальном и инфекционном процессах, методы их коррекции: Авторефер. дис. д-ра мед. наук. Саратов, 1985. 42 с.
- 12. Boyden S.V. Natural antibodies and the immune response //Advanc. Immunol. 1996. Vol. 24, $\mathbb{N} \cdot 5. P$. 1–28.

INFLUENCE OF PRODUCTION CONTACT WITH METHYLENE CHLORIDE ON THE AUTOIMMUNE TOLERANCE OF WORKERS OF CHEMICAL PLANTS

Varshamov L.A., Bezrukova G.A., Spirin V.F.

Saratov scientific research institute of rural hygiene of Rospotrebnadzor, Saratov niigssar@rol.ru

The new data about the rise in titers of autoantibodies specific to the liver, kidney, stomach, intestines, lungs and heart for working in prolonged contact with vapors methylene chloride was obtained. It was shown that productive contact with methylene chloride (over 3 years) at a concentration not exceeding permissible tolerance reduces the natural body chemical plant workers to the body's own internal organs, primarily the liver and kidneys. The study results recommend that the definition of the titers of autoantibodies to the tissues of the liver and kidney for the early diagnosis of hepatorenal syndrome.

Key words: methylene chloride, a chemical plant workers, autoantibodies