

УДК 613.63:546.49:612.017.1

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СОДЕРЖАНИЕМ РТУТИ В БИОСРЕДАХ И ИЗМЕНЕНИЕМ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У РАБОТАЮЩИХ

Рукавишников В.С., Шаяхметов С.Ф., Бодиенкова Г.М., Курчевенко С.И.

*Ангарский филиал УРАМН ВСНЦ ЭЧ СО РАМН – НИИ медицины труда
и экологии человека, Ангарск, e-mail: imt@irmail.ru*

Проведено клинико-иммунологическое обследование лиц, работающих в условиях воздействия паров металлической ртути, и пациентов с хронической ртутной интоксикацией (ХРИ). Доказана взаимосвязь между уровнем ртути в крови и моче и выраженностью изменений иммунологических показателей. У лиц «группы риска» установлена корреляционная зависимость между содержанием ртути и изменением показателей гуморального иммунного ответа (снижением IgA, повышением концентрации IL-2 и TNF- α в сыворотке крови), в то время как у пациентов с хронической ртутной интоксикацией – между содержанием ртути и изменением преимущественно показателей клеточного иммунитета (снижением CD4, CD8, CD16) с одновременным повышением концентрации IL-1 β . Выявленные изменения могут свидетельствовать о непосредственном иммунотоксическом действии ртути на иммунокомпетентные клетки и быть одной из причин формирования и развития полиморфной симптоматики отравления у работающих.

Ключевые слова: хроническая ртутная интоксикация, иммунитет, работающие

Известно, что ртуть обладает выраженными кумулятивными свойствами. Наиболее выражено накопление ртути в почках, головном мозге, печени. При этом чувствительность клеток к токсическому действию ртути различна. Б.А. Ревич [5] полагает, что признаки ртутной интоксикации появляется при 50 мкг/л ртути в моче, а при 100 мкг/л уже регистрируются психомоторные проявления отравления; для крови он дает следующие значения содержания ртути – 10 и 20 мкг/л. Этот же автор приводит два уровня содержания ртути в организме – соответствующий верхней границе нормального физиологического со-

держания, не вызывающий изменений состояния здоровья, и обычно в 1,5–3 раза превышающий первый, допустимый уровень. Cornels et al. [7] считают, что в норме в крови человека может находиться от 4 до 14 мкг/л ртути, причем большая ее часть находится в клеточных элементах, а в моче содержание ртути должно составлять от 1 до 10 мкг/л. З.Н. Богомолва с соавт. [2] полагают, что симптомы отравления ртутью наступают при содержании в волосах около 120 мг/кг, и на основе данных о содержании ртути в волосах или других биосредах выстраивают шкалу степени отравления ртутью. А.Г. Алдатов с соавт. [1] поддержива-

ют точку зрения, что между содержанием ртути в моче и проявлением клинических признаков ртутной интоксикации нет однозначной зависимости и предлагают строить тактику диагностирования исходя из содержания ртути лишь в крови пациента и состояния его иммунитета. Однако следует заметить, что довольно часто признаки ртутной интоксикации выявляются при гораздо более низких, чем приведенные выше, концентрациях ртути в моче. А.Д. Тимофеев с соавт. [6] выявили корреляцию между содержанием ртути в моче (до 2 мкг/л) и изменением структуры мембран эритроцитов и примембранных белков.

В последнее время проблема действия ртути на человека и правильное диагностирование данного вида интоксикации требуют некоторого переосмысления [4]. Значительную роль при этом должны играть результаты анализов биологических сред на содержание в них ртути. В связи с этим целью работой явилась оценка зависимости между изменением иммунологических показателей и наличием или отсутствием ртути в крови и моче у работающих в условиях воздействия паров металлической ртути.

Материал и методы исследования

Проведено клинико-иммунологическое обследование 29 мужчин (средний возраст – $49,2 \pm 1,2$ лет, стаж работы – $14,7 \pm 1,1$ лет) с впервые установленным диагнозом хронической

ртутной интоксикации и 35 мужчин со стажем работы в контакте с парами металлической ртути более 10 лет и/или наличием изменений в психоэмоциональной сфере и/или неврологических расстройств, установленных врачами клиники института в ходе медицинского осмотра («группа риска»). Средний возраст – $45,2 \pm 0,9$ лет, стаж работы – $17,8 \pm 0,9$ лет. Данные лица находились на обследовании и лечении в клинике института НИИ медицины труда и экологии человека. Пациентам, у которых в биосубстратах обнаружена ртуть, проведена детоксикационная терапия унитиолом.

Уровень содержания ртути в крови и моче до и после лечения определяли методом беспламенной атомной абсорбции с помощью анализатора «Юлия –2М» в лаборатории физико-химических методов исследования (руководитель лаборатории д.б.н., профессор Дорогова В.Б.). Для исследования мочу отбирали в течение суток, кровь утром натощак. Пробоподготовку осуществляли методом минерализации с последующим определением ртути в биосубстратах. Показатели клеточного иммунитета оценивали методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител производства «МедБиоСпектор» (г. Москва). Определяли относительное и абсолютное содержание зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов/индукторов (CD4+), Т-супрессоров/цитотоксиче-

ских клеток (CD8+), натуральных киллеров (CD16+), В-лимфоцитов (CD20+), активированных лимфоцитов (CD25+), лимфоцитов с рецепторами к индукции апоптоза (CD95+), лимфоцитов экспрессирующих HLA-DR-антиген, соотношение иммунорегуляторных субпопуляций (CD4+/CD8+). Гуморальное звено иммунитета оценивали по количеству сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем производства «Вектор Бест» (г. Новосибирск). Уровень сывороточных цитокинов (интерлейкина-1β (IL-1β), интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли-α (TNF-α), интерферона-γ (IRF-γ)) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем НПО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6». Для всех имеющих выборки проверялась гипотеза

нормальности распределения по критерию Шапиро-Уилкса. Корреляционный анализ проводился с определением коэффициента линейной корреляции Пирсона.

Результаты исследования

В предыдущих исследованиях [3] нами показано, что воздействие паров металлической ртути способствует развитию нарушений в иммунной системе у рабочих. А именно: общей закономерностью развития иммунопатологического процесса является нарушение процессов активации лимфоцитов (снижение содержание в периферической крови CD3, CD4, CD8, CD16 и увеличение CD25, CD95, HLA-DR). У стажированных рабочих «группы риска» также наблюдается возрастание (хотя менее выраженное по сравнению с рабочими с нейроинтоксикацией) лимфоцитов, несущих CD95 и HLA-DR. В табл. 1 представлены данные изучения корреляционных связей между содержанием ртути в моче у лиц «группы риска» и изменением иммунологических показателей до и после проведения дезинтоксикационной терапии.

Таблица 1

Корреляционные связи между содержанием ртути в моче у лиц «группы риска» и изменением иммунологических показателей

Показатель	Содержание ртути в моче				
	до лечения		после лечения		
	г	р	г	р	
1	2	3	4	5	
Ig A	-0,28*	0,03	-0,08	0,52	
IL-2	0,29*	0,03	0,21	0,10	

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5
TNF- α	0,33*	0,01	0,32*	0,01
HLA-DR, %	-0,01	0,91	-0,42*	0,009
HLA-DR,abc	-0,06	0,72	-0,41*	0,01
CD4/CD8	0,30	0,07	0,32*	0,04

Примечание: * – достоверность при $p \leq 0,05-0,001$

Как следует из данных, представленных в табл. 1, у лиц «группы риска» до лечения выявлены прямые корреляционные связи между содержанием ртути в моче и уровнем сывороточных цитокинов IL-2 и TNF- α и отрицательная связь между концентрациями ртути в моче Ig A. Следует отметить, что у обследуемых этой группы установлено достоверное повышение уровня IL-2 до $140,31 \pm 34,28$ пкг/мл и уровня TNF- α до $108,56 \pm 27,84$ пкг/мл в сыворотке крови относительно здоровых лиц ($16,20 \pm 6,31$ пкг/мл и $15,21 \pm 5,35$ пкг/мл соответственно). При этом наблюдается снижение более чем в 2 раза сывороточного IgA (до $1,33 \pm 0,11$ г/л в контроле $2,07 \pm 0,12$ г/л).

После проведенной детоксикационной терапии сохраняется взаимосвязь между содержанием ртути в моче и содержанием сывороточной концентрации TNF- α ($r=0,32$, $p=0,01$). Вместе с тем появляется новая положительная связь между иммунорегуляторным индексом (соотношение CD4/CD8) и обратно отрицательная связь

между концентрацией ртути в моче и маркерами клеточной активности (процентным и абсолютным содержанием HLA-DR).

Следует отметить, что у лиц «группы риска» до и после лечения выявлена сильная корреляционная зависимость между снижением уровней Ig A и концентрацией ртути в крови ($r=-0,43$, $p=0,04$).

В группе рабочих с установленным диагнозом «профессиональная хроническая ртутная интоксикация» наблюдается отрицательная корреляционная зависимость между содержанием ртути в крови и показателями клеточного иммунитета (CD4, CD8, CD16). После проведения выделительной терапии, сопровождающейся у большинства обследованных снижением содержания ртути в крови, установлена обратная корреляционная зависимость между содержанием общего количества Т-лимфоцитов и уровнем ртути (CD3 $r=-0,38$, $p=0,03$). При этом как у больных с ХРИ так и у лиц «группы риска» с возрастанием ртути в крови наблюдается увеличение продукции сывороточного IL-1 β ($r=0,42$, $p=0,02$).

Таблица 2

Корреляционные связи между содержанием ртути в моче у пациентов с хронической ртутной интоксикацией и изменением иммунологических показателей

Показатель	Содержание ртути в моче			
	до лечения		после лечения	
	г	р	г	р
CD4, %	-0,37*	0,04	0,02	0,88
CD8, %	-0,48*	0,008	0,05	0,97
CD16,%	-0,42*	0,02	0,13	0,48
CD16, абс	-0,38*	0,03	0,11	0,54
IL-1β	0,41*	0,02	0,15	0,43
CD3, %	-0,20	0,28	-0,38*	0,03

Примечание: * – достоверность при $p \leq 0,05-0,001$

Выводы

Таким образом, результаты исследования позволили доказать взаимосвязь между уровнем ртути в крови и моче и выраженностью изменений иммунологических показателей. А именно: у лиц «группы риска» установлена корреляционная зависимость между содержанием ртути и изменением показателей гуморального иммунного ответа (снижением Ig A, повышением концентрации IL-2 и TNF-α в сыворотке крови), в то время как у пациентов с хронической ртутной интоксикацией – между содержанием ртути и преимущественно показателями клеточного иммунитета (снижением CD4, CD8 и CD16) с одновременным повышением концентрации IL-1β. Установленная в наших исследованиях взаимосвязь между концентрацией ртути в биосубстратах и выраженностью изменений иммунологических показателей, по-видимому, мо-

жет свидетельствовать о непосредственном иммунотоксическом действии ртути на иммунокомпетентные клетки. Выявленные изменения могут быть одной из причин развития полиморфной симптоматики отравления у рабочих. Зависимость между возрастанием ртути в крови и моче и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов свидетельствует об их участии в механизмах развития нейроинтоксикации.

Список литературы

1. Алдатов А.Г. Медико-биологическое значение уровней содержания ртути в биосредах организма // Гигиена и санитария. – 1990. – №5. – С.88-89.
2. Богомолова З.Н. Гигиенические аспекты оценки и оздоровление окружающей среды // М., 1983. – С.58-76.
3. Бодиенкова Г.М. Иммунная реактивность работающих в условиях воздействия ртути // Гигиена и санитария. – 2008. – №3. – С. 33-35.
4. Малов А.М. Особенности диагностики и тактики ведения больных при меркуриализме // Токсикологический вестник. – 2004. – №5. – С. 8-15.

5. Ревич Б.А. К определению перечня приоритетных загрязняющих веществ в окружающей среде городов России // Токсикологический вестник. – 2002. – №5. – С.6-12.

6. Тимофеев А.Д. // Матер. Всерос. конф. «Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные и клинические аспекты». – Новосибирск, 2002. – С.223.

7. Corneles R., Heinzow B. et al. // Pure and Appl. Chem. – 1995. – 67, 8/9. – P. 1575-1608.

Рецензенты:

Семенихин Виктор Андреевич, д.м.н., зав. кафедрой профпатологии КемГМа, главный специалист по профпатологии Кемеровской области, заведующий центром профпатологии;

Шафран Леонид Моисеевич, д.м.н., профессор, засл. деятель науки и техники Украины, руководитель отдела гигиены и токсикологии Украинского НИИ медицины транспорта.

CORRELATION BETWEEN MERCURY CONTENT IN BIOMATERIALS AND IMMUNOLOGICAL INDICES IN EMPLOYEES

Rukavishnikov V.S., Shayakhmetov S.F., Bodienkova G.M., Kurchevenko S.I.

*Institute of occupational health & human ecology, ESSC HE SB RAMS, Angarsk,
e-mail: imt@irmail.ru*

The clinical-immunological examination has been performed in the persons working under conditions of exposure to metallic mercury vapours and in the patients with chronic mercury intoxication. The correlation between the mercury level in the urine and in the blood and the expression of the changes in the immunological indices has been proved. The correlation dependence between the mercury content and the changes in the indices of the humoral immune response (the decrease in IgA, the increase in the concentrations of IL-2 and TNF-2 in the blood sera) has been revealed in the persons of the “risk group”. The correlation was mainly observed to occur between the mercury content and the changes in the indices of the cellular immunity (the decrease in CD4, CD8, CD16) with the simultaneous increase in the concentration of IL-1 β . The changes revealed may testify a direct immunotoxic mercury effect on the immunocompetent cells. The changes revealed were shown to may be one of the causes of forming and developing the polymorphic symptome complex of intoxication in the employees.

Keywords: chronic mercury intoxication, immunity, employees