

УДК 669.71:616.23/24-057:612.017.1

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У РАБОТАЮЩИХ В АЛЮМИНИЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ С ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В.

*ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН, Ангарск,
e-mail: immun11@yandex.ru*

На алюминиевых заводах в воздухе рабочей зоны, особенно электролизных цехов, присутствует множество вредных производственных факторов, оказывающих повреждающее действие на организм работающих с последующим развитием профессиональных заболеваний. Начальные стадии развития данных патологий имеют слабовыраженные клинические проявления. Характеристика цитокинового статуса и его роль в прогрессирующей бронхолегочной патологии у работающих в алюминиевой промышленности является актуальной проблемой. Целью данного исследования явилась оценка изменений в содержании про- и противовоспалительных цитокинов у работающих в алюминиевой промышленности с бронхолегочной патологией. Под наблюдением находились 58 мужчин, работников алюминиевой промышленности основных профессий – электролизники, литейщики, футеровщики и контрольная группа – 47 условно здоровых мужчин. Содержание цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, TNF- α , INF- γ определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. У работающих выявлено достоверно высокое содержание провоспалительных цитокинов: IL-1 β и IL-8 ($5,49 \pm 0,83$; $27,72 \pm 7,05$ пг/мл против $1,15 \pm 0,4$; $3,01 \pm 0,5$ пг/мл в контроле). Установленная гиперпродукция цитокинов провоспалительного действия может усиливать процессы воспаления и способствовать прогрессированию патологического процесса у больных с бронхолегочной патологией. Одновременно достоверно снижался IL-4 ($1,15 \pm 0,68$ пг/мл; относительно контроля $10,0 \pm 3,0$ пг/мл), противовоспалительный цитокин, принимающий участие в ограничении воспалительного ответа, подавляя секрецию провоспалительных цитокинов и регулируя таким образом тяжесть повреждения тканей. Исследования в этом направлении позволят уточнить иммунные механизмы формирования бронхолегочной патологии у работающих в алюминиевой промышленности, что в свою очередь будет способствовать оптимальной терапии и контролю за прогрессированием заболевания.

Ключевые слова: работники алюминиевого производства, цитокины, бронхолегочная патология

CYTOKINE PROFILE IN EMPLOYEES WORKING IN ALUMINIUM INDUSTRY WITH OCCUPATIONAL BRONCHO-PULMONARY PATHOLOGY

Bodienkova G.M., Boklazhenko E.V.

*Federal State Budgetary Institution East-Siberian scientific centre of human ecology, Siberian
Department of Russian Academy of Medical Sciences, Angarsk, e-mail: immun11@yandex.ru.*

The numerous harmful production factors which may exert the injuring effect on the employees' organism with the following development of occupational diseases are known to present at the aluminium productions in the air of the working zone, especially in the electrolysis shops. The initial development stages of these pathologies are considered as the poorly expressed clinical manifestations. The characteristics of cytokine status and its role in progressing the broncho-pulmonary pathology in the employees of aluminium industry are known to be an actual problem. This study aimed to assess the changes in the contents of the pro- and anti-inflammatory cytokines in the employees of aluminium industry with broncho-pulmonary pathology. The study group consisted of 58 males, the employees of the main occupations in aluminium industry – the electrolysisists, founders and liners. The control group consisted of 47 conditionally healthy males. The contents of cytokines IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, TNF- α and INF- γ were determined in the blood sera using the method of hard-phasic immunoferrment analysis. The significantly high contents of the pro-inflammatory cytokines IL-1 β and IL-8 ($5,49 \pm 0,83$; $27,72 \pm 7,05$ pg/ml vs $1,15 \pm 0,4$; $3,01 \pm 0,5$ pg/ml in control group) were revealed in the employees. The revealed hyperproduction of the cytokines with pro-inflammatory effect may enhance the processes of inflammatory and promote progressing the pathological process in the patients with broncho-pulmonary pathology. At the same time, IL-4 ($1,15 \pm 0,68$ pg/ml vs control $10,0 \pm 3,0$ pg/ml), the anti-inflammatory cytokine which may take part in limiting the inflammatory response, depress the secretion of the pro-inflammatory cytokines and regulate the severity of tissue legions, was significantly found to decrease. The studies performed in this direction may allow to define more precisely the immune mechanisms of forming the broncho-pulmonary pathology in the employees of aluminium industry, which would in turn promote performing the optimal therapy and follow-up the progressing disease.

Keywords: employees, aluminium production, cytokines, broncho-pulmonary pathology

Согласно проведенной ВОЗ оценке бре- мен болезней, более двух миллионов слу- чаев преждевременной смерти ежегодно связаны с неблагоприятными условиями производства. Работники производствен- ных предприятий относятся к специфиче- ской группе риска, испытывающей двойную нагрузку внешних неблагоприятных факто-

ров: в условиях среды обитания и в процес- се трудовой деятельности [1].

На алюминиевых заводах в воздухе рабочей зоны, особенно электролизных цехов, присутствует множество вредных производственных факторов (фтористый водород, фториды, металлическая и фтор- содержащая пыли и смолистые вещества,

в состав которых входят полициклические ароматические углеводороды, в том числе бенз(а)пирен), оказывающих повреждающее действие на организм работающих с последующим развитием профессиональных заболеваний.

В многочисленных исследованиях в нашей стране и за рубежом основное внимание уделялось фтору и его соединениям, а также влиянию их на организм, в первую очередь, на бронхолегочную и костную системы [2]. Начальные стадии развития данных патологий имеют слабовыраженные клинические проявления. Следует отметить, что до настоящего времени без должного внимания клиницистов остаются метаболические и функциональные нарушения у работающих в алюминиевой промышленности с патологическими изменениями в бронхолегочной системе, развитие которых определяется степенью иммунодефицитного состояния [3]. Механизмы формирования заболеваний органов дыхания являются гетерогенными, реализация их сопровождается перестройкой клеточных структур легочной ткани, изменением иммунной и гуморальной реактивности, метаболических процессов в легких, активацией провоспалительных биологических субстанций с развитием воспаления во многих его проявлениях [5].

Следует также отметить, что в современной литературе недостаточно сведений, касающихся роли цитокинов в патогенезе формирования бронхолегочной патологии у работающих электролизных цехов. Провоспалительные цитокины оказывают влияние практически на все органы и системы организма, участвующие в регуляции системы гомеостаза [4]. Характеристика цитокинового статуса и его роль в прогрессировании бронхолегочной патологии у работающих в алюминиевой промышленности является актуальной проблемой. Исследования в этом направлении позволят уточнить иммунные механизмы формирования бронхолегочной патологии у работающих в алюминиевой промышленности, что в свою очередь будет способствовать оптимизации терапии и контролю за прогрессированием заболевания.

Целью данного исследования явилась оценка изменений в содержании про- и противовоспалительных цитокинов у работающих в алюминиевой промышленности с бронхолегочной патологией.

Материалы и методы исследования

Наблюдения выполнены на группе работников алюминиевой промышленности в количестве 58 человек основных профессий – электролизники, литей-

щики, футеровщики – представителей мужского пола в возрасте от 40 до 70 лет. Стаж работы варьировался от 19 до 38 лет. На основании углубленного обследования врачами клиники института всем им поставлен диагноз «профессиональный хронический токсико-пылевой бронхит». Контрольную группу условно здоровых мужчин в количестве 47 человек составили лица репрезентативного возраста и общего трудового стажа, не имеющие в профессиональном маршруте контакта с вредными веществами. Исследования выполнены с информированного согласия пациентов и соответствуют этическим нормам Хельсинкской декларации (2000 г.) и Приказу Минздрава РФ № 266 (19.06.2003 г.).

Содержание цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, TNF- α , INF- γ определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа, с использованием тест систем производства «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 в среде Windows (№ АХХR004Е642326FA, правообладатель лицензии – «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН). Для показателей рассчитывалась средняя арифметическая (M), ошибка средней арифметической (m), стандартные отклонения (σ), медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). Достоверность различий средних оценивалась с использованием параметрических и непараметрических критериев Стьюдента (при нормальном распределении) и Манна-Уитни с учетом поправки Бонферони (при отличающемся от нормального распределения).

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке результатов выявлено нарушение цитокинового баланса. Изучаемые показатели представлены в таблице, их анализ свидетельствует о том, что у работающих с бронхо-легочной патологией в алюминиевой промышленности выявлено достоверно высокое содержание провоспалительных цитокинов: IL-1 β и IL-8 ($5,49 \pm 0,83$; $27,72 \pm 7,05$ пг/мл против $1,15 \pm 0,4$; $3,01 \pm 0,5$ пг/мл в контроле). Указанные цитокины, идентифицированные ранее как эндогенные пирогены, вовлечены в воспалительный процесс. Стимулируют выпуск простагландинов и коллагеназы из синовиальных клеток. Заслуживает особого внимания и интереса изучение концентрации TNF- α и INF- γ , которые, являясь иммуностимуляторами и медиаторами ответа на воспаление, играют роль в устойчивости организма человека к инфекции, их уровень значительно падал по сравнению с контролем ($0,15 \pm 0,07$; $2,22 \pm 1,75$ и $2,45 \pm 0,7$; $4,79 \pm 2,3$ пг/мл соответственно). Проведенные исследования изучения цитокинового профиля у работающих в алюминиевой промышленности показали, что развитие бронхолегочной патологии сопровождается преобладанием активности провоспалительных цитокинов. Установленная гиперпродукция цитокинов провоспалительного

действия у больных с бронхо-легочной патологией может потенцировать процессы воспаления и способствовать прогрессированию патологического процесса. Параллельно достоверно снижался IL-4 ($1,15 \pm 0,68$ пг/мл) относительно контроля ($10,0 \pm 3,0$ пг/мл). Противовоспалительные цитокины, в частности, IL-4 принимают участие в ограничении воспалительного ответа, подавляя секрецию провоспалительных и регулируя таким образом тяжесть повреждения тканей. Понижение концен-

трации IL-4 у обследованных нами работающих усугубляет течение воспалительного процесса. Что касается IL-10, содержание которого ($6,54 \pm 2,48$ пг/мл) не отличалось от аналогичного показателя в группе контроля ($6,01 \pm 2,0$ пг/мл), то следует отметить, что указанный интерлейкин с его противовоспалительной активностью способен влиять на продукцию TNF- α . Данный факт, по-видимому, может объяснить снижение TNF- α у обследованных лиц с бронхолегочной патологией.

Изменение цитокинового профиля у работающих в производстве алюминия $M \pm m, Me (Q25-Q75)$

Наименование показателей, пг/мл	Стажированные работники (n = 58)	Контроль (n = 47)
IL-1 β	$5,49 \pm 0,83^*$ 4,33 (0,87–7,5)	$1,15 \pm 0,4$ 0,01 (0,01–1,17)
IL-8	$27,72 \pm 7,05$ 1,62 (0,01–11,24)	$3,01 \pm 0,5$ 2,8 (1,8–3,15)
IL-4	$1,15 \pm 0,68^*$ 0,01 (0,01–0,01)	$10,0 \pm 3,0$ 0,10 (0,1–8,8)
IL-10	$6,54 \pm 2,48$ 0,01 (0,01–5,99)	$6,01 \pm 2,0$ 0,01 (0,01–4,08)
TNF- α	$0,15 \pm 0,07^*$ 0,01 (0,01–0,01)	$2,45 \pm 0,7$ 0,89 (0,12–2,4)
INF- γ	$2,22 \pm 1,75^*$ 0,01 (0,01–0,01)	$4,79 \pm 2,3$ 0,2 (0,2–0,2)

Примечание. * – различия относительно контроля достоверны по Манна-Уитни при $p < 0,05-0,001$.

Заключая в целом представленные материалы, необходимо отметить выявленный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, усугубляющий течение патологического процесса у пациентов с бронхолегочной патологией, работающих в алюминиевой промышленности. Установленные изменения в содержании цитокинов при профессиональных бронхолегочных заболеваниях рекомендуется использовать для мониторинга клинического течения хронических заболеваний легких с целью предупреждения прогрессирования легочной патологии у работающих в алюминиевой промышленности.

Список литературы

- Захаренков В.В., Казицкая А.С., Ядыкина Т.К. и др. Специфичность иммунного ответа на действие различных производственных факторов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 4(74). – С. 24–27.
- Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В. и др. Современные аспекты сохранения и укрепления здоровья работников, занятых на предприятиях по производству алюминия // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – № 11. – С. 1–7
- Михайлова Н.Н., Казицкая А.С., Горохова Л.Г., Жукова А.Г. Экспериментальный поиск иммунологических критериев определения стадий развития хронической фтористой интоксикации // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – № 11. – С. 32–37.

- Симбирцев А.С. Цитокины новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1.1. – С. 9–16.
- Захаренков В.В., Казицкая А.С., Ядыкина Т.К. и др. Специфичность иммунного ответа на действие различных производственных факторов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 4(74). – С. 24–27.

References

- Zakharenko V.V., Kazitskaya A.S., Yadykina T.K. et al. Bulletin VSNTS SO RAMN, 2010. 4(74). pp. 24–27.
- Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Prokopenko L.V. et al. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya, 2012. no 11. pp. 1–7.
- Mikhaylova N.N., Kazitskaya A.S., Gorokhova L.G., Zhukova A.G. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya, 2012. no 11. pp. 32–37.
- Simbirtsev A.S. Tstokiny i vospalenie. 2002. 1. no 1. pp. 9–16
- Kacprzyk F., Chrzanowski W. Tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-6 (IL-6) in patients with glomerulonephritis // Polish Archives Med. Wewnet 1996. 96. 3. pp. 224–233.
- Zakharenko V.V., Kazitskaya A.S., Yadykina T.K. et al. Bulletin VSNTS SO RAMN, 2010. 4(74). pp. 24–27.

Рецензенты:

Семинский И.Ж., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, ГОУ ВПО ИГМУ Минздравсоцразвития РФ, г. Иркутск;
 Катаманова Е.В., д.м.н., зам. главного врача по медицинской части клиники, ФГБУ ВСНЦ ЭЧ СО РАМН, г. Иркутск.
 Работа поступила в редакцию 06.03.2014.