

©Коллектив авторов

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОКИНОВ И IgE У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО И НЕПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

*Г.М. Бодиенкова<sup>1,2\*</sup>, Е.В. Боклаженко<sup>1</sup>, С.Г. Бодиенкова<sup>3</sup>, Е.А. Бейгель<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований,  
665827, Иркутская область, Ангарск, м-н 12А, д. 3; эл. почта: immun11@yandex.ru

<sup>2</sup>Иркутский национальный исследовательский технический университет, 664074, Иркутск

<sup>3</sup>Лечебно-диагностический центр, 665831, Ангарск

Проведена сравнительная оценка сывороточных концентраций цитокинов и продукции IgE у пациентов с профессиональной бронхиальной астмой (БА), обусловленной воздействием токсико-пылевого фактора алюминиевой промышленности и пациентов с БА непрофессионального генеза. Выявлены как особенности, так и общие закономерности нарушений цитокиновой регуляции при БА различного этиогенеза. Показана более выраженная провоспалительная направленность реакций у пациентов с профессиональной БА, характеризующаяся гиперпродукцией IL-1 $\beta$ , IL-8. В то время как для лиц с непрофессиональной БА, характерно снижение IL-1 $\beta$ , IL-5, IL-10. Общей закономерностью выявленных изменений у пациентов обеих групп является увеличение выработки IgE (в 6 раз у пациентов с профессиональной БА и в 8,9 раз с непрофессиональной) и снижение сывороточных концентраций TNF- $\alpha$ . Различная цитокиновая манифестация при профессиональной и непрофессиональной БА, возможно, ассоциирована с разными этиопатогенетическими механизмами нарушения интраиммунной регуляции, а также подтверждает профессиональную обусловленность выявленных изменений у пациентов с БА, работающих в алюминиевой промышленности.

**Ключевые слова:** цитокины; иммуноглобулин E; профессиональная и непрофессиональная бронхиальная астма; алюминиевая промышленность

**DOI:** 10.18097/PBMC20186404376

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы наблюдается рост заболеваемости бронхиальной астмой (БА) как среди населения, так и у работающих на промышленных предприятиях, что представляет глобальную проблему для здравоохранения в современный период. В структуре профессиональной патологии бронхолегочной системы БА составляет 8,3% случаев [1]. Одним из ключевых звеньев патогенеза БА является хроническое воспаление дыхательных путей, этиология которого недостаточно изучена и, по-видимому, не может быть описана в рамках монокаузальной модели. В развитии БА участвуют многие клетки и биологически активные молекулы. Известно, что 60-70% случаев заболевания возникает на фоне атонической предрасположенности и сопровождается гиперпродукцией иммуноглобулинов класса E [2-4]. Основными элементами патологического каскада считаются тучные клетки и базофилы, выделяющие медиаторы воспаления (цитокины) в ответ на внешние стимулы. Так или иначе, вне зависимости от причины возникновения воспалительный процесс постепенно приводит к изменению бронхиальной реактивности и прочим патологическим изменениям [4]. Важно подчеркнуть, что профессиональная БА – заболевание, характеризующееся вариабельным ограничением воздушного потока, и/или гиперреактивностью, связанными с воспалением, развившимся вследствие причин и условий конкретной профессиональной среды, а не факторов, встречающихся вне рабочего места [5]. В связи с этим, представляло определённый интерес

оценить различия в содержании цитокинов и IgE в сыворотке крови пациентов с профессиональной БА и БА непрофессионального генеза, что имеет важное значение в совершенствовании ранней и дифференциальной диагностики профессиональной БА у работников алюминиевой промышленности.

Целью работы была сравнительная оценка сывороточных концентраций провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и IgE у пациентов с профессиональной БА, работающих на алюминиевом производстве и пациентов с БА непрофессионального генеза.

### МЕТОДИКА

Проведено лабораторно-иммунологическое обследование 41 мужчины, в том числе: 21 работник с БА профессиональной этиологии, обусловленной воздействием токсико-пылевого фактора алюминиевого производства (средний возраст обследованных составил 51,9 $\pm$ 1,6 года, стаж работы в условиях воздействия токсико-пылевого фактора – 29,1 $\pm$ 0,21 года) и 20 мужчин (средний возраст – 53,8 $\pm$ 2,2 года) с непрофессиональной БА. Критериями исключения из исследования являлись наличие сопутствующих острых заболеваний и обострений или декомпенсации хронических заболеваний.

В контрольную группу вошли 47 условно здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту и общему трудовому стажу и не контактирующих с вредными производственными факторами.

Забор крови у пациентов проводили в утренние часы натощак, используя пробирки Vacutainer. Для получения сыворотки пробирки центрифугировали на лабораторной центрифуге ЦЛМН-Р10-01 (“Электрон”, Россия) при 1500 об/мин в течение 15 мин. В крови обследуемых методом твердофазного иммуноферментного анализа оценивали сывороточное содержание цитокинов IL-1 $\beta$  (кат.№ А-8766), IL-5 (кат.№ BMS-278), IL-8 (кат.№ А-8762), IL-10 (кат.№ А-8774), TNF- $\alpha$  (кат.№ А-8756) и иммуноглобулина (Ig) E (кат.№ А-8660) (“Вектор-Бест”, Россия) и Bender MedSystems ELISA IL-5 (Австрия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 в среде Windows. Для показателей рассчитывали среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m), медиану (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). Достоверность различий средних оценивали с использованием параметрических и непараметрических критериев – Стьюдента (при нормальном распределении) и Манна-Уитни с учётом поправки Бонферрони (при отличающемся от нормального распределения).

Работа не ущемляет права и не подвергает опасности благополучие обследованных лиц в соответствии с требованиями биомедицинской этики, утверждёнными Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000). Исследования выполнены в клинике института с информированного согласия пациентов (протокол №6 от 15.11.2012 г.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты иммунологического обследования мужчин с профессиональной и непрофессиональной БА представлены в таблице.

Как следует из данных, представленных в таблице, у пациентов с профессиональной БА, обусловленной воздействием комплекса токсико-пылевого фактора алюминиевого производства и у пациентов

с БА непрофессионального генеза установлены разнонаправленные изменения в содержании цитокинов, характеризующиеся выраженным возрастанием IL-1 $\beta$  – у первых, и снижением его – у вторых, относительно контроля ( $p<0,05$ ). Сравнительный анализ концентрации IL-1 $\beta$  между группами свидетельствовал о выраженном увеличении показателя у работников с профессиональной БА, по сравнению с лицами с непрофессиональной БА ( $p<0,05$ ). Следует отметить, что чрезмерное повышение уровня IL-1 $\beta$  может усиливать повреждение лёгких, изменяя экспрессию про- и противовоспалительных цитокинов и влияя на накопление нейтрофилов в тканях [6]. Длительная гиперсекреция данного цитокина может способствовать истощению резервных возможностей иммунокомпетентных клеток, а в последующем привести к иммунодефициту, способствующему формированию очага хронического воспаления [7]. У лиц с профессиональной БА также наблюдали гиперпродукцию другого провоспалительного цитокина IL-8, в то время как у пациентов с непрофессиональной БА, указанный цитокин оставался на уровне контроля. Изменение продукции IL-8 может являться маркером тяжести течения воспалительного процесса дыхательных путей, поскольку он принимает активное участие в развитии эндогенной компоненты воспаления [8].

Обращает на себя внимание тот факт, что в обеих группах обследуемых, как с профессиональной БА, так и с непрофессиональной БА по сравнению с контролем ( $p<0,05$ ) зарегистрировано статистически значимое снижение сывороточной концентрации TNF- $\alpha$ , являющегося одним из основных медиаторов ответа на воспаление. Причём, более низкие его значения выявлены в группе с профессиональной БА.

Анализ сывороточных концентраций IL-5, ответственного за рост и дифференцировку эозинофилов, показал, что уровень его не изменялся у пациентов с профессиональной БА, а у лиц с непрофессиональной БА наблюдалось его снижение относительно лиц с профессиональной БА ( $p<0,05$ ).

Таблица. Изменение иммунологических показателей у пациентов с БА различной этиологии, M $\pm$ m, Me (Q25-Q75)

Наименование показателей, пг/мл	Контроль (n=47)	Пациенты с БА		p
		профессиональной (n=21) 1	непрофессиональной (n=20) 2	
IL-1 $\beta$	1,15 $\pm$ 0,4 0,01 (0,01-1,17)	5,04 $\pm$ 0,74 $\blacktriangle$ 4,92 (2,22-7,11)	0,14 $\pm$ 0,02 $\ast 1-2\blacktriangle$ 0,10 (0,10-0,20)	0,001
IL-8	3,01 $\pm$ 0,5 2,8 (1,8-3,15)	23,7 $\pm$ 10,02 $\blacktriangle$ 2,81 (0,73-11,24)	3,94 $\pm$ 0,28 1,53 (0,87-7,06)	-
IL-5	3,47 $\pm$ 0,42 3,95(0,40-4,9)	3,27 $\pm$ 0,32 3,51 (2,17-4,51)	2,29 $\pm$ 0,56 $\ast 1-2$ 1,25 (1,05-3,09)	0,02
IL-10	6,01 $\pm$ 2,0 0,01 (0,01-4,08)	9,96 $\pm$ 3,01 9,39 (0,01-9,43)	3,43 $\pm$ 0,47 $\ast 1-2$ 3,0 (2,7-3,14)	0,00002
TNF- $\alpha$	2,45 $\pm$ 0,7 0,89 (0,12-2,4)	0,28 $\pm$ 0,17 $\blacktriangle$ 0,01 (0,01-0,01)	0,35 $\pm$ 0,08 $\ast 1-2\blacktriangle$ 0,01 (0,01-0,01)	0,01
Ig E	22,97 $\pm$ 5,3 19,6 (12,7-23,1)	137,43 $\pm$ 55,31 $\blacktriangle$ 45,3 (5,3-100,0)	203,84 $\pm$ 51,06 $\ast 1-2\blacktriangle$ 166,45 (70,3-304,6)	0,03

Примечание. Различия:  $\blacktriangle$  - по сравнению с контролем;  $\ast$  - между группами достоверны по Манну-Уитни при  $p<0,05$ .

Вместе с тем, параллельно усилению продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8) у работающих с профессиональной БА выявлено повышение концентрации противовоспалительного IL-10 по сравнению с лицами с непрофессиональной БА ( $p < 0,05$ ). Следует учесть, что IL-10 – это цитокин с выраженным противовоспалительным эффектом; увеличение концентрации IL-10 снижает возможность каскадной реакции, индуцированной медиаторами воспаления [9].

У пациентов с непрофессиональной БА повышенные уровни IgE отмечались в большем проценте случаев (83,3%), чем у пациентов с профессиональной БА (61,9%). При этом, средние значения концентраций IgE в группе лиц с БА непрофессионального генеза были достоверно выше относительно пациентов с профессиональной БА ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что производственный аэрозоль, содержащий пыль и целый комплекс токсических веществ, обладающий преимущественно раздражающим действием на слизистые оболочки дыхательных путей, вызывает нарастание цитокиновой регуляции иммунного ответа, а также свидетельствует о наличии сенсибилизирующего компонента при продолжающемся воздействии производственных токсикантов. Наши данные согласуются с исследованиями Кудяевой и соавт., которые отмечали у работников алюминиевого производства с профессиональной БА высокую частоту встречаемости ответной реакции на фторид натрия в тесте торможения естественной миграции лейкоцитов (ТТЕМЛ) [10]. Вместе с тем, при БА непрофессионального генеза усиление секреции IgE может быть обусловлено выраженным сенсибилизирующим действием на организм отдельных инфекционных и неинфекционных агентов.

Установленные различия цитокиновой регуляции иммунного ответа и продукции IgE у пациентов с БА различного этиогенеза свидетельствуют о различных механизмах, лежащих в основе её развития и течения, что обосновывает профессиональную обусловленность выявленных изменений и необходимость поиска информативных иммунологических критериев дифференциальной диагностики профессиональной БА у работников алюминиевой промышленности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительная оценка сывороточных концентраций цитокинов и продукции IgE у пациентов с профессиональной БА, обусловленной воздействием токсико-пылевого фактора алюминиевого производства и пациентов с БА непрофессионального генеза

позволила выявить как особенности, так и общие закономерности нарушений цитокиновой регуляции при БА различного этиогенеза. Показана более выраженная провоспалительная направленность реакций у пациентов с профессиональной БА, характеризующаяся гиперпродукцией IL-1 $\beta$ , IL-8. В то время как для лиц с непрофессиональной БА, характерно снижение IL-1 $\beta$ , IL-5, IL-10. Общей закономерностью выявленных изменений в обеих группах является увеличение выработки IgE (в 6 раз у пациентов с профессиональной БА и в 8,9 раз с непрофессиональной БА) и снижение сывороточных концентраций TNF- $\alpha$ .

Полученные результаты можно рассматривать как подтверждение значительной роли токсико-пылевого фактора в активации иммунного ответа и развитии профессиональной БА. Не исключено, что менее выраженное повышение уровня IgE у работников алюминиевой промышленности обусловлено токсико-аллергическим действием фтора. Различная цитокиновая манифестация при указанных патологиях, возможно, ассоциирована с разными этиопатогенетическими механизмами нарушения интраиммунной регуляции. Выявленные изменения цитокинового профиля диктуют необходимость проведения дальнейших расширенных исследований в плане совершенствования ранней и дифференциальной диагностики профессиональной БА у работников алюминиевой промышленности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Постникова Л.В., Zubov A.C., Гибадулина И.Ю. (2017) Медицина труда и промышленная экология, №9, 155.
2. Кузьмина Л.П. (2008) Пульмонология, № 4, 107-110.
3. Хотулева А.Г., Кузьмина Л.П. (2016) Медицина труда и промышленная экология, №7, 39-43.
4. Крючков Н.А. (2010) Вестн. Росс. Акад. Мед. Наук, №8, 46-51.
5. Baur X., Sigsgaard T., Aasen T.B. et al. (2012) Eur. Respir. J., **39**, 529-545.
6. Krishnadasan B., Naidu B.V., Byrne K. et al. (2003) J. Thorac. Cardiovasc. Surg., **125**, 261-272.
7. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. (2000) Иммунология, № 5, 11-17.
8. Yamamoto C., Yoneola T., Voshikawa M. (1997) Chest, **112**(2), 505-510.
9. Du T., Tan Z. (2014) Braz. J. Med. Biol. Res., **47**(11), 1003-1007.
10. Кудяева И.В., Дьякович О.А., Бейгель Е.А., Маснабиева Л.Б., Наумова О.В., Бударина Л.А. (2016) Гигиена и санитария, **95**(12), 1142-1145.

Поступила: 06. 02. 2018.  
Принята к печати: 18. 05. 2018.

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CYTOKINE AND IgE LEVELS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA OF PROFESSIONAL AND NON-PROFESSIONAL GENESIS**

*G.M. Bodienkova<sup>1,2</sup>, E.V. Boklazhenko<sup>1</sup>, S.G. Bodienkova<sup>3</sup>, E.A. Beygel<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>East-Siberian Institute of Medico-Ecological Researches,  
block 12 A bld. 3, Angarsk, 665827 Russia; e-mail: immun11@yandex.ru

<sup>2</sup>Irkutsk National Research Technical University, Irkutsk, 664074 Russia

<sup>3</sup>Medical autonomous non-profit organization "Medical-diagnostic center", Angarsk, 665831 Russia

A comparative evaluation of serum concentrations of cytokines and IgE production in patients with occupational bronchial asthma (BA) caused by exposure to the toxic-dust factor of the aluminum industry and patients with asthma of unprofessional genesis was carried out. A more pronounced pro-inflammatory response has been found in patients with occupational BA characterized by hyperproduction of IL-1 $\beta$ , IL-8. While for persons with non-professional asthma, a decrease in IL-1 $\beta$ , IL-5, IL-10 is characteristic. The common pattern of the detected changes in the patients of both groups consists in an increase in the production of IgE (6 times in patients with occupational BA and 8.9 times with non-occupational asthma) and a decrease in serum concentrations of TNF- $\alpha$ . Various cytokine manifestations in occupational and unprofessional BA may be associated with different etiopathogenetic mechanisms of disturbance of intra-immune regulation, and also confirms the professional conditionality of the revealed changes in patients with BA who work in the aluminum industry.

**Key words:** cytokines; immunoglobulin E; professional and non-professional bronchial asthma; aluminum industry