

УДК 612.017.2.1+612.8-034.3

ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ ЧЕЛОВЕКА В СВЯЗИ С СОДЕРЖАНИЕМ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В ОРГАНИЗМЕ

Овсянникова Н.М.

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского, Симферополь,
Украина
E-mail: nataly@csmu.strace.net*

Определены типы адаптационных реакций у детей и взрослых, проживающих в условиях городской и промышленно загрязненной среды, которые выявили неудовлетворительную адаптацию специфического и неспецифического звеньев иммунитета. Посредством множественного регрессионного анализа установлено, что комплексное действие ртути, свинца, кадмия, меди и цинка вносило определенный вклад в формирование выявленных адаптационных реакций, оказывая влияние на состояние иммунной системы, как правило, более выраженное, чем влияние каждого металла в отдельности. Реактивность иммунной системы и характер комплексного действия металлов различались в разные возрастные периоды. Во всех возрастных группах регрессором сочетанного эффекта металлов чаще всего являлась медь. Содержание меди в организме тестируемых было дефицитным или приближалось к нижней границе физиологической нормы. При этом наибольшая реактивность иммунной системы к содержанию меди в организме наблюдалась у детей младше 11 лет.
Ключевые слова: адаптационные реакции, тяжелые металлы, иммунная система.

ВВЕДЕНИЕ

Прогрессивный рост экологически зависимых заболеваний обусловлен нарушением процессов адаптации организма к антропогенной среде, темпы трансформации которой превышают приспособительные возможности человека [1, 2]. Степень адаптированности организма к условиям среды отображает его уравновешенность с окружающей средой и является интегральным показателем качества здоровья, на определении которого должно базироваться превентивное экологическое нормирование [2]. Однако исследование уровня адаптации популяций к среде носят эпизодичный характер [3, 4]. В то же время вопросы количественной оценки адаптационных реакций организма к настоящему времени достаточно хорошо разработаны методически [3, 5, 6]. Среди них особенно важными являются способы оценки, основанные на определении состояния иммунной системы, что обусловлено с одной стороны ее чувствительностью к действию поллютантов, а с другой – ее значением в обеспечении резистентности организма к неблагоприятному действию внешних факторов.

В общем спектре химических факторов антропогенной среды особое место занимают тяжелые металлы. Многочисленные исследования последних лет посвящены

изучению влияния токсичных металлов (Hg, Pb, Cd) на организм человека при профессиональном воздействии или техногенных авариях [7, 8, 9], в экспериментальных условиях [10]. Им уделяется наибольшее внимание в международной практике экологического нормирования [11], в связи с чем растет интерес к натурным эпидемиологическим исследованиям, в которых оценивается влияние металлов в реальных условиях на широкие группы населения. Вместе с тем негативное влияние тяжелых металлов на эти системы может усугубляться их антагонистическими отношениями с эссенциальными элементами (например, медь и цинк). Поэтому на фоне пристального внимания к изучению действия приоритетных загрязнителей среды недооценивается комплексный характер их влияния на организм, и, особенно, роль эссенциальных элементов, которые могут существенно модифицировать реакции организма на действие токсичных элементов и соединений.

Цель работы – определить характер адаптационных реакций в связи с содержанием тяжелых металлов в организме человека в условиях антропогенной среды.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценку адаптационных реакций организма проводили, используя способ количественного определения степени нарушения иммунного статуса у работников промышленных предприятий с неблагоприятной санитарно-гигиенической и экологической ситуацией [6]. В основе метода лежит оценка результатов соотношения параметров специфического клеточного (Т-, В-лимфоциты), неспецифического клеточного (нейтрофилы, лейкоциты) и гуморального (IgA, IgM, IgG) звеньев иммунитета с нормативными значениями.

В результате произведенных расчетов получали и оценивали 7 обобщенных показателей (иммунологических индексов), характеризующих состояние специфического и неспецифического иммунитета по следующим формулам:

Специфический клеточный иммунитет:

$$I. \quad \frac{(Tл + Вл) \cdot 10^9 / л \cdot 100}{\Sigma \text{ лимфоцитов } 10^9 / л}$$

Неспецифический клеточный иммунитет:

$$II. \quad \frac{\text{Нейтрофилы } 10^9 / л \cdot 100}{\Sigma \text{ лейкоцитов } 10^9 / л}$$

Специфический гуморальный иммунитет:

$$III. \quad \frac{(IgA + IgM) \text{ г/л} \cdot 100}{IgG \text{ (г/л)}}$$

$$IV. \quad \frac{IgM \text{ (г/л)} \cdot 100}{IgA \text{ (г/л)}}$$

$$V. \quad \frac{IgM \text{ (г/л)} \cdot 100}{(IgA + IgM + IgG) \text{ (г/л)}}$$

$$VI. \quad \frac{IgA \text{ (г/л)} \cdot 100}{(IgA + IgM + IgG) \text{ (г/л)}}$$

$$VII. \quad \frac{IgG \text{ (г/л)} \cdot 100}{(IgA + IgM + IgG) \text{ (г/л)}}$$

В соответствии с клиническими нормами иммунных показателей для детей и взрослых, которые используются на территории АР Крым, рассчитывали границы физиологической нормы для интегральных показателей специфического и неспецифического иммунитета, а также степени компенсаторного напряжения и иммунодефицита.

Определение содержания металлов в организме детей и взрослых производили атомно-абсорбционным методом и методом рентгено-флюоресцентной спектроскопии.

Для оценки иммунологического статуса определяли абсолютное содержание форменных элементов белой крови и показатели иммунопродуцирующего ряда лимфоцитов: Т- и В-лимфоциты, иммуноглобулины G, A, M, E, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). CD-маркеры: CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т супрессоры/цитотоксические), CD16 (NK-клетки), CD22 (В-лимфоциты), CD25 (активированные Т-; В-лимфоциты и моноциты) выявляли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител. Определение иммуноглобулинов классов A, M, G, E проводили иммуноферментным методом.

Статистические методы включали множественный регрессионный анализ, непараметрический корреляционный анализ, характер распределения параметров оценивали с использованием критерия Колмогорова-Смирнова.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ адаптационных реакций показал, что у детей и взрослых всех исследованных групп в большинстве случаев наблюдались те или другие виды адаптационных реакций, отличающиеся от удовлетворительной адаптации. Нарушения адаптационных процессов были больше выражены со стороны специфического клеточного иммунитета, где удовлетворительная адаптация была выявлена только у 6% детей 1-6 лет (рис.1). Во всех остальных случаях имели место в разной степени выраженный иммунодефицит и декомпенсация, что говорит о недостаточности адаптационных механизмов.

Состояние неспецифического клеточного звена характеризовалось большим количеством нормальных адаптивных состояний, а вместе с иммунодефицитом и декомпенсацией имело место компенсаторное напряжение, свидетельствовавшее об активизации регуляторных процессов, направленных на адаптацию к данным условиям среды [1]. Для специфического гуморального иммунитета выявлено высокое разнообразие адаптационных реакций, а нормальная адаптация имела место в 3-27% детей и 10-50% взрослых.

Полученные результаты оценки адаптационных реакций в целом совпадают с данными других авторов, которые оценивали состояние адаптации у детей в условиях городской среды [4, 12].

Основными поллютантами на урбанизированной и промышленно загрязненной территориях, которые могут влиять на адаптационные возможности организма, являются тяжелые металлы. Их суммарный эффект влияния может быть более весомым и существенно отличаться от индивидуального действия, что было подтверждено результатами множественного регрессионного анализа (табл. 1, 2).

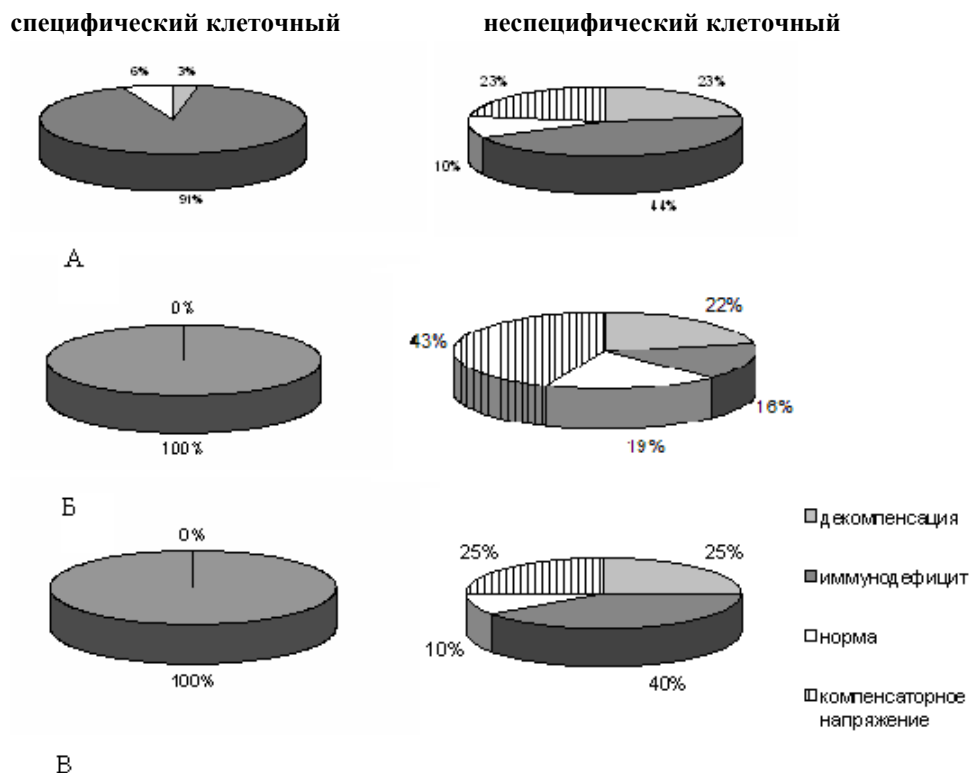


Рис. 1. Распределение адаптивных реакций специфического и неспецифического клеточного иммунитета у детей А) 1-6 лет, Б) 7-11 лет, В) 12-15 лет.

Так, R-коэффициенты множественной регрессии, характеризующие комплексное влияние металлов, во многих случаях были большими, чем β -коэффициенты регрессии, которые отражают вклад отдельного металла. Кроме того, направленность влияния (прямые или обратные связи) в ряде случаев свидетельствовала об антагонистических отношениях между токсичными и эссенциальными металлами (рис. 2), а в некоторых случаях – о потенцировании совместного действия, что согласуется с литературными данными о функциональном синергизме и антагонизме этих элементов [9, 13]. В целом результаты свидетельствуют о достаточно высокой реактивности иммунной системы детей и взрослых к совместному действию токсичных и эссенциальных металлов, хотя реактивность иммунной системы взрослых была существенно ниже.

Для всех случаев достоверного комплексного влияния металлов на иммунные показатели построены уравнения регрессии с использованием B-коэффициентов. Например, для относительного количества CD25 такое уравнение имело следующий вид: $CD25\% = -3,64Cu + 5,92$, где переменная Cu соответствует содержанию меди в организме.

Таблица 1.
Данные множественного регрессионного анализа показателей иммунной системы и содержания металлов в волосах детей

Показатели иммунной системы	Коэф-циент множественной корреляции, R	Коэффициенты регрессии для отдельных металлов (β -коэффициенты)				
		Pb	Cd	Zn	Cu	Hg
1	2	3	4	5	6	7
1-6 лет						
0-лимфоциты %	0,609 p<0,09				-0,595 p<0,01	
CD3	0,619 p<0,07					0,644 p<0,02
CD3 %	0,785 p<0,002				0,734 p<0,0003	0,542 p<0,01
CD4	0,635 p<0,06					0,674 p<0,01
CD4 %	0,631 p<0,06	0,545 p<0,02				
CD8	0,612 p<0,08					0,571 p<0,03
CD8 %	0,691 p<0,02		-0,581 p<0,03		0,814 p<0,001	
Лейкоциты	0,792 p<0,001					0,787 p<0,001
IgM	0,581 p<0,09	0,526 p<0,03				
ПН	0,628 p<0,07		0,724 p<0,01			
7-11 лет						
0-лимфоциты	0,751 p<0,07					
0-лимфоциты %	0,667 p<0,16					0,644 p<0,03
Лимфоциты	0,798 p<0,03		-0,531 p<0,04		-0,664 p<0,01	
Лимфоциты %	0,667 p<0,16		-0,595 p<0,04		-0,567 p<0,07	
CD3	0,796 p<0,03		-0,542 p<0,03		-0,734 p<0,01	
CD4	0,793 p<0,03		-0,480 p<0,05		-0,709 p<0,01	
CD8	0,751 p<0,07		-0,582 p<0,04		-0,690 p<0,03	
CD8 %	0,571 p<0,3	0,676 p<0,04				

ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ ЧЕЛОВЕКА

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
CD25	0,782 p<0,04					
В-лимфоциты	0,850 p<0,007				-0,793 p<0,003	-0,531 p<0,01
В-лимфоциты %	0,591 p<0,3					-0,607 p<0,05
Эозинофилы	0,639 p<0,2		0,590 p<0,05			
Лейкоциты	0,705 p<0,09					-0,597 p<0,02
Моноциты	0,723 p<0,08				0,749 p<0,01	0,592 p<0,03
12-15 лет						
0-лимфоциты	0,760 p<0,007	0,575 p<0,008		-0,764 p<0,001		
0-лимфоциты %	0,515 p<0,3			-0,574 p<0,03		
IgE	0,627 p<0,7	-0,676 p<0,007				

Таблица 2.

Данные множественного регрессионного анализа показателей иммунной системы и содержания металлов в волосах взрослых

Показатели иммунной системы	Коэффициент множественной корреляции, R	Коэффициенты регрессии для отдельных металлов (β -коэффициенты)			
		Cu	Zn	Pb	Cd
20-45 лет					
Лимфоциты	0,586 p<0,2	-0,685 p<0,03			
CD25	0,700 p<0,2	-0,803 p<0,008			
CD25 %	0,713 p<0,06	-0,681 p<0,02			
В-лимфоциты	0,596 p<0,2	-0,716 p<0,03			
IgA	0,667 p<0,12		0,647 p<0,02		
ПН	0,750 p<0,03		0,206 p<0,008	0,218 p<0,02	
46-70 лет					
ЦИК	0,476 p<0,3		0,497 p<0,03		

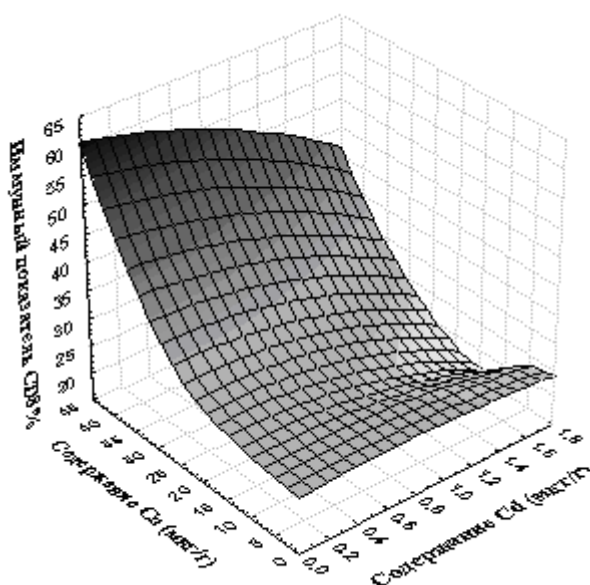


Рис. 2. Корреляционная плоскость совместного действия кадмия и меди на относительное количество CD8 у детей в возрасте 1-6 лет

Имела место некоторая специфика действия металлов, что выражалось в направленности действия на разные звенья иммунитета, а ее выраженность в разных возрастных группах детей и взрослых в некоторой степени отличалась. Результаты анализа показали также, что иммунная система детей и подростков реагировала в основном на токсичные металлы, а у взрослых - на эссенциальные элементы, но у всех наиболее значимым предиктором комплексного влияния чаще всего была медь. Выявленная высокая иммуностропная значимость меди совпадает с данными о биологической роли этого элемента, обладающего большим разнообразием функций в организме: играет важную роль в регуляции окислительно-восстановительных, нейроэндокринных процессов, перекисном окислении липидов, кроветворении, синтезе гемоглобина, входит в состав 30 белков и ферментов, гормонов, витаминов. В связи со значительным иммуностропным действием меди важным является дальнейшее исследование ее физиологической роли в концентрациях, имеющих место в антропогенной среде. Известно, что биофильные элементы необходимы организму в достаточных концентрациях. Увеличение или снижение концентрации может привести к изменению функционального состояния иммунной системы [14].

В результате определения содержания меди в волосах в данном исследовании установлено, что концентрация меди была достаточно низкой. Хорошо известно, что антропогенное загрязнение окружающей среды и связанное с этим негативное действие токсичных металлов, таких, как свинец, кадмий и др., на организм человека может способствовать возникновению медьдефицитных состояний [15].

Дефицит меди наблюдается также и при адаптационных перестройках в организме [15]. Он может приводить к дисфункции иммунной системы [16, 17], способствовать возникновению иммуносупрессии, в особенности клеточного звена иммунитета [17], ведет к возникновению иммунодефицитных состояний и развитию инфекционных заболеваний, особенно вместе с дефицитом цинка [18]. Подобное состояние иммунной системы было выявлено у детей и взрослых, проживающих на территории АР Крым [19].

Результаты корреляционного анализа подтвердили высокую чувствительность иммунной системы к колебаниям уровня меди. Наибольшая реактивность иммунной системы к меди наблюдалась в возрасте 20-45 лет у взрослых, причем преимущественно со стороны клеточного звена иммунитета, и у детей младше 11 лет. Однако характер корреляционных связей и разнообразие реагирующих параметров достоверно свидетельствуют о разнонаправленном, но преимущественно корригирующем влиянии меди на разные компоненты иммунитета на различных этапах онтогенеза.

Таким образом, в результате проведенных исследований получены новые данные качественной и количественной оценки влияния тяжелых металлов на организм человека, которые дополняют представления о процессах адаптации в условиях антропогенной среды и могут быть использованы для регионального экологического нормирования.

ВЫВОДЫ

1. Определение типов адаптационных реакций у детей 1-15 лет и взрослых 20-70 лет, проживающих в условиях городской и промышленно загрязненной среды, выявило неудовлетворительную адаптацию (декомпенсация и иммунодефициты различной степени) специфического клеточного звена иммунитета. Состояние специфического гуморального иммунитета было наиболее удовлетворительным.
2. Посредством множественного регрессионного анализа установлено, что комплексное действие ртути, свинца, кадмия, меди и цинка вносило определенный вклад в формирование выявленных адаптационных реакций, оказывая влияние на состояние иммунной системы, как правило, более выраженное, чем влияние каждого металла в отдельности.
3. Выявлена определенная специфика иммуотропного действия металлов на разных этапах онтогенеза: у детей кадмий и медь были значимыми предикторами для Т-клеточного звена иммунитета; у взрослых медь была предиктором комплексного влияния на показатели специфического гуморального иммунитета; ртуть на ранних этапах онтогенеза вносила существенный вклад в комплексное влияние металлов на Т-клетки, а в последующем (7-11 лет) – на В-клеточное звено.
4. Реактивность иммунной системы к комплексному влиянию металлов различались в разные возрастные периоды. У детей до 11 лет иммунная система была более чувствительна к совместному действию металлов, преимущественно токсичных (ртуть, кадмий), чем у взрослых.

5. Во всех возрастных группах наибольшим иммуностимулирующим действием обладала медь. При этом содержание меди в организме тестируемых в условиях антропогенной среды было дефицитным или приближалось к нижней границе физиологической нормы.

Список литературы

1. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации / Казначеев В.П. – Новосибирск. – 1980. – 192 с.
2. Трахтенберг И.М. Медицина и экология: взаимодействие – тенденция современного этапа развития / И.М. Трахтенберг, М.Н. Коршун // Довкілля та здоров'я. – 2001. – № 4. – С. 3–8.
3. Окружающая среда и здоровье: подходы к оценке риска / Под ред. А.П.Щербо. – СПб. СПбМАПО, 2002. – 374 с.
4. Особенности адаптированности детей к факторам среды обитания и критерии их оценки / А.Г. Сетко, Н.П. Сетко, Т.М. Макарова [и др.] // Экология и дети. – 2005. – №6. – С.57–58.
5. Гаркави Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. – Ростов-на-Дону: Изд. РГУ, 1990. – 223 с.
6. Патент Україна. Спосіб кількісного визначення ступеню порушень імунного статусу у робітників промислових підприємств з несприятливою санітарно-промисловою та екологічною ситуацією / Крушевський В.Д., Базовкін П.С., Луговський С.П. [та ін.] // –2001, Бюл. №4.
7. Lead exposure and neurobehavioral development in later infancy: [Pap.] Adv. Lead Res.: Implic. Environ. Health, Research Triangle Park, N.Carolina / K.N. Dietrich, P.A. Succop, R.L. Bormschein [et al.] // Environ Health Perspect. – 1990. – Vol.89. – № 1. – P.13–19.
8. Lead induced DNA strand breaks in lymphocytes of exposed workers: role of reactive oxygen species and protein kinase C. / M.E. Fracasso, L. Perbellini, S. Sold [et al.] // Mutat Res. 2002. – Mar; 515(1-2). – P. 159–69.
9. Nowak B. Relationship of lead and cadmium to essential elements in hair, teeth and nails of environmentally exposed people / B. Nowak, J. Chmelnicka // Ecotoxicology and Environmental safety. – 2000. – Vol. 46, №3. – P. 265–274.
10. Jarup L. Hazards of heavy metal contamination / L. Jarup // British Medical Bulletin. – 2003. – Vol.68. – P.167–182.
11. De Vries W. Manual for calculating critical loads of heavy metals for terrestrial ecosystems. Guidelines for critical limits, calculation methods and input data / W. De Vries, D.J. Bakker– Wageningen: DLO Winand Staring Centre, 1998. – Vol. 166. – 144 p.
12. Савилов Е.Д. Состояния адаптации как показатель здоровья / Е.Д. Савилов, С.А. Выборнова // Гигиена и санитария. – 2006. – №3. – С.7–8.
13. Микроэлементозы человека / [Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С.] – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
14. Забелина В.Д. Микроэлементы и микроэлементозы. Похвальное слово о меди / В.Д. Забелина // Consilium Provisorum. Журнал последипломного образования для провизоров. – 2005. – № 6. – С. 13–15.
15. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.А. Рудаков – М.: Мир. – 2004. – 254 с.
16. Percival S.S. Copper and immunity / S.S. Percival // Am J Clin Nutr. – 1998 – May; 67(5 Suppl). – P. 1064–1068.
17. Effects of chromium and copper depletion on lymphocyte reaction to mitogens in diabetes-prone BHE cdb rats / Y.S. Rhee, K. Burnham, B.J. Stoecker [et al.] // Nutrition. – 2004. – Mar; 20. – Vol. 20. – P. 274–279
18. Cytochrome c oxidase, Cu,Zn-superoxide dismutase, and ceruloplasmin activities in copper-deficient bovines / S.I. Cerone, A.S. Sansinanea, S.A. Streitenberger [et al.] // Biol Trace Elem Res. – 2000. – Mar; 73(3): 269–78.
19. Слюсаренко А.Е. Иммунологическая реактивность организма в различных условиях техногенного загрязнения среды тяжелыми металлами. – Дис. ... к.б.н. / А.Е. Слюсаренко – Симферополь, 2003. – 157 с.

Овсяннікова Н.М. Особливості адаптаційних реакцій людини у зв'язку з вмістом важких металів в організмі / Н.М. Овсяннікова // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2010. – Т. 23 (62). – № 2. – С. 142-151.

Визначення типів адаптаційних реакцій у дітей і дорослих, які проживають в умовах міської і промислово забрудненого середовища, виявило незадовільну адаптацію специфічної і неспецифічної ланок імунітету. За допомогою множинного регресійного аналізу встановлено, що комплексна дія ртуті, свинцю, кадмію, міді та цинку вносило певний внесок у формування виявлених адаптаційних реакцій, впливаючи на стан імунної системи, як правило, більш виражене, ніж вплив кожного металу окремо. Реактивність імунної системи і характер комплексної дії металів розрізнялися в різні вікові періоди. У всіх вікових групах регресором спільної дії металів найчастіше була мідь. Вміст міді в організмі тестованих був дефіцитним або наближався до нижньої межі фізіологічної норми. При цьому найбільша реактивність імунної системи до вмісту міді в організмі спостерігалася у дітей молодше 11 років і дорослих у віці 20-45 років з боку клітинної ланки імунітету.

Ключові слова: адаптаційні реакції, важкі метали, імунна система.

Ovsyannikova N.M. Human characteristics of adaptive reactions in connection with the content of heavy metals in the body / N.M. Ovsyannikova // Scientific Notes of Taurida V.Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2010. – V.23 (62). – № 2. – P. 142-151.

Adaptation reactions types in children and adults living in conditions of urban and industrially polluted environment have been determined on the basis of account immune system integrated parameters. It has been revealed that specific cell immunity was least steady than nonspecific cell immunity to environment condition. The specific humoral immunity was characterized by disbalance. Multiple regression analysis has established, that the complex action of Hg, Pb, Cd, Cu and Zn exceeded separate influence of each metal. Cd and Cu were the most significant predictors for T-cell immunity link in children; Hg brought in the essential contribution to complex influence of metals on T-cells in 1-6 year old, and B-cells - in 7-11 years old children; Cu more often was the most significant predictor in the joint action of metals in all ages. The character of correlations testified that cooper in its contents in the body within the limits of physiological norm or lower did not influence the immune system adaptation reactions.

Keywords: adaptation reactions, heavy metals, immune system.

Поступила в редакцію 14.04.2010 г.