

СОЦИАЛЬНО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ УСТОЙЧИВОГО РАЗВИТИЯ

УДК 612.017:574:37

М. П. Потапнев, М. М. Зафранская, Т. Р. Романовская

*Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова
Белорусского государственного университета, г. Минск, Республика Беларусь*

ОБУЧЕНИЕ СТУДЕНТОВ ПРИНЦИПАМ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА

В статье рассматриваются направления исследования влияния неблагоприятных экологических факторов на иммунную систему человека, а также пути обеспечения образования в данной сфере.

➤ **Ключевые слова:** иммунитет, экологические факторы, иммунный статус.

Обучение студентов предполагает накопление пласта знаний по изучаемым дисциплинам и использование их в практической жизни и трудовой деятельности. В этом плане изучение иммунологии студентами Международного государственного экологического института им. А.Д. Сахарова БГУ имеет целью оценку изменений иммунитета человека под воздействием неблагоприятных условий окружающей среды.

Экологические факторы влияют на иммунную систему напрямую или изменяют иммунный ответ на внешние и внутренние факторы, что сказывается на течении заболеваний. Тема влияния экологических факторов на иммунную систему отличается мультидисциплинарностью. Это усложняет процесс обучения студентов, так как предполагает знание не только прямых эффектов воздействия неблагоприятных экологических факторов на иммунную систему человека, но и знание основ патологии человека и особенности ее протекания в благоприятных и неблагоприятных экологических условиях.

Перечень основных неблагоприятных экологических факторов, способных воздействовать на человека, представлен в табл. 1.

Таблица 1

Основные экологические факторы, действующие неблагоприятно на организм человека

№ п/п	Группы	Факторы
1	Климатические	Температура окружающей среды, длительность дневного времени, влажность, горная местность, освещенность, естественный радиационный фон
2	Химические	Избыток металлов, органических соединений, красителей, пестицидов
3	Физические	Ионизирующее излучение, электромагнитное излучение, световое излучение
4	Биологические	Эпидемиологическая обстановка, аллергены растительного происхождения

Неблагоприятные факторы окружающей среды имеют различное происхождение. При этом конечный эффект неблагоприятного воздействия этих факторов на организм человека в первую очередь связан с дозой. Именно доза воздействующего фактора (агента) определяет прямой повреждающий эффект при воздействии химического или физического фактора. Так, известно, что высокая доза ионизирующего воздействия ($>>10$ Гр) вызывает интерфазную гибель многих тканей организма человека, в то время как покоящиеся лимфоциты погибают при дозе 0,5–3,0 Гр [1]. При этом уменьшение дозы воздействия приводит преимущественно к апоптотической смерти клеток, а повышение дозы воздействия – к некротической гибели клеток [2].

Уменьшение дозы воздействия не только сохраняет жизнеспособность клеток, но и частично их функцию. В то же время функциональная активность лимфоидных клеток в условиях неблагоприятного воздействия снижается, что отражается на общей резистентности организма человека к состоянию болезни. При этом, например, тип иммунного ответа по-разному изменяется в зависимости от дозы радиационного воздействия. Реакция В-клеточного иммунитета (образование антител) снижается уже при дозе радиационного воздействия около 1,0 Гр, а ответ Т-лимфоцитов (на митогены) достоверно снижается при дозе воздействия 1,25–4,4 Гр [1]. Обращает внимание то, что одинаковой дозе радиационного воздействия многокомпонентные иммунные реакции (например, образование высокоаффинных антител или антиген-специфических Т-лимфоцитов-киллеров, требующих участие дендритных клеток, CD4⁺ Т-лимфоцитов и эффекторных клеток), повреждаются в большей степени, чем однокомпонентные иммунные реакции (продукция антител на тимуснезависимые антигены, цитотоксичность естественных киллерных клеток) [1].

Гораздо чаще отмечаются воздействия относительно невысоких (нетоксических) доз факторов окружающей среды, в таком случае важным становится длительность воздействия. Наиболее частым в этом плане является рассмотрение неблагоприятных факторов химической природы.

Воздействие неблагоприятных химических факторов может проявляться, прежде всего, прямым (токсическим) действием на иммунную систему, что является предметом промышленной токсикологии, но нередко проявляется длительным воздействием, приводящим к формированию аллергии у работников, длительно контактирующих с красками, аэрозолями, пылевыми частицами, ионами тяжелых металлов [3].

Другой косвенный эффект неблагоприятного воздействия химических факторов окружающей среды при длительном воздействии в низких дозах – повышение чувствительности к неинфекционным заболеваниям, частота которых возрастает в зонах их воздействия на организм человека. Так, нефтехимическое производство усиливает количество выбросов в атмосферу химических продуктов, уровень аллергенов. В результате частота аллергических заболеваний и бронхиальной астмы возрастает на таких территориях в 2 раза [3]. При этом в механизме повреждения участвуют не только непосредственно факторы окружающей среды (металлы, органические соединения и др.), но и продукты повреждения ими кожи и слизистых, других тканей внутренней среды организмы человека. Эти продукты повреждения – DAMPs (damage-associated molecular patterns) выступают как индукторы продукции цитокинов и стерильного воспаления [4]. Считается, что длительное воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды формирует также вторичное иммунодефицитное состояние (ВИС), на фоне которого формируется хронический воспалительный процесс, аллергические и аутоиммунные заболевания, онкологическая патология [5]. При этом перечень этих агентов неорганической и органической химии постоянно возрастает.

Следует отметить, что климатические воздействия как факторы окружающей среды, также оказывают воздействие на иммунную систему. Это проявляется некоторыми отклонениями нормы иммунологических параметров гомеостаза в норме в различных регионах России [3]. Сюда относятся неблагоприятные для проживания районы Крайнего Севера или пустыни Юга. Это отражается на перечне доминирующих заболеваний инфекционной и неинфекционной природы в различных климатических зонах. Это обосновывает вторую особенность преподавания иммунологии для студентов-экологов. Она заключается в наличии представлений об основных заболеваниях человека, в развитии которых экологические факторы могут играть значение. Это заболевания легких, сердечно-сосудистой системы, почек, печени, желудочно-кишечного тракта, соединительной системы, нервной системы и другие. Экологические факторы, воздействующие на организм человека (в том числе в стрессовом режиме), могут не только индуцировать заболевание (онкологическое, аллергическое), но чаще способствуют их прогрессированию. Оценка степени изменений иммунной системы по результатам иммунологического мониторинга могут быть важными для формирования групп лиц повышенного риска, у которых для установления основных иммунопатологических синдромов (табл. 2).

Вышеперечисленные синдромы являются результатом суммирования клинических проявлений и отклонений в результатах иммунограмм, полученных при иммунологическом обследовании пациентов (табл. 2). Считается, что 2–8% населения находится в группе риска (в группе повышенного риска – от 0 до 1,5% населения) на основании выявления у них признаков, указывающих наличие у них одного из указанных синдромов.

При этом стандартный перечень иммунологического обследования включает тесты I и II уровней (табл. 3). Лабораторные тесты I уровня являются ориентировочными и могут выявить прямые эффекты воздействия высоких (токсических) доз неблагоприятного воздействия на иммунную систему. Лабораторные тесты II уровня являются аналитическими, проводятся выборочно (на основании

ожидаемого повреждения Т-клеточного, В-клеточного, фагоцитарного звеньев иммунитета, местного иммунитета).

Таблица 2

Основные клинические иммунопатологические синдромы [1]

№ п/п	Перечень иммунопатологических синдромов	% распространения
1	Инфекционный	70–85
2	Аллергический	7–20
3	Аутоиммунный	0–15
4	Иммунопролиферативный	0–5

Общие правила, которых необходимо придерживаться при оценке иммунограмм, включают:

- комплексный анализ, а не оценка одного показателя;
- анализ в комплексе с клиническими и анамнестическими данными;
- оценка резких сдвигов показателей (более 20% от нормы);
- анализ в динамике;
- анализ не только (и не столько) абсолютных данных, а соотношений показателей (лимфоциты/нейтрофилы, лимфоциты/моноциты, $CD4^+$ $CD8^+$, $Tx1/Tx2$ и другие);
- учет возможных индивидуальных особенностей (возраст, сопутствующие заболевания) и колебаний показателей (физиологических и патологических: прием пищи, физические нагрузки, время суток, действие стрессоров и т. д.);
- учет региональных норм;
- учет материально-технической базы лаборатории.

На основании оценки ключевых иммунологических показателей могут быть построены графические варианты иммунограмм («иммунологические образы»). Полученные ранее такие данные указывают на наличие 8 основных типов: нормограмма, варианты с подавлением Т-, В-клеточного звена или обоих звеньев иммунитета, с повышением или понижением уровня иммуноглобулинов, показателей врожденного иммунитета, равномерного повышения всех показателей [3]. Документирование типов иммунограмм является основой для мониторинга и оценки прогноза развития иммунопатологии.

Вышеперечисленные подходы обосновывают целесообразность оценки изменения показателей иммунитета здоровых лиц (и пациентов) в условиях неблагоприятного воздействия факторов внешней среды. Поэтому обучение студентов-экологов основам иммунного мониторинга является составной частью их профессиональной подготовки. При этом следует выделить несколько этапов обучения: первоначальный (ознакомительный), базовый (аналитический), системный (интегративный).

На первом этапе студентам преподаются основы иммунологии как науки, изучающей иммунную реактивность (человека) на внешние и внутренние раздражители.

На втором этапе происходит ознакомление с иммунологическими методами исследования. Объектами исследования выступают периферическая кровь, секреты слизистых полостей. Важно, чтобы студенты знали не только перечень иммунологических тестов для оценки различных звеньев иммунитета, но и значения их нормы (в том числе для разного возраста) и типы отклонений. Обучение перечню иммунологических тестов проводится в порядке ознакомления от ориентировочного до аналитического уровня (табл. 3).

Третий этап предполагает проведение иммунологических тестирования в условиях воздействия на объект (и/или субъект) исследования факторов окружающей среды. При этом следует придерживаться двойного подхода: по возможности, оценить эффекты прямого воздействия факторов непосредственно на результаты иммунологического тестирования. Далее следует системная оценка результатов воздействия на организм человека (возможно – животных, в том числе экспериментальных) неблагоприятных факторов окружающей среды. Оценка должна проводиться на уровне всего организма (состояние иммунной системы по показателям состояния лимфоузлов, периферической крови, секретов слизистых) и на уровне анализа отдельных звеньев иммунитета в функциональных тестах. Данный уровень предполагает обучению проведения интегративного анализа иммунологических данных и их связи с состоянием здоровья (или болезни) у испытуемого человека.

Лабораторные тесты I (ориентировочного) и II (аналитического) уровней иммунологического обследования

Уровни	Исследуемый материал	Перечень тестов
Ориентировочный	Периферическая кровь	- общее и относительное число лимфоцитов; - общее и относительное число лимфоцитов основных популяции (Т- и В-лимфоциты); - фагоцитарная активность лейкоцитов/нейтрофилов (с определением индексов активности – удельного числа фагоцитов среди нейтрофилов – ФП и среднего числа фагоцитированных одним фагоцитом бактерий – ФЧ); - концентрация иммуноглобулинов разных классов в сыворотке крови
Аналитический	Периферическая кровь	- субклассы иммуноглобулинов IgG, IgE, - циркулирующие иммунные комплексы/ЦИК (+3,5% ПЭГ); - субпопуляции лимфоцитов (CD19⁺CD5⁺ В-клетки, CD4⁺ Т клетки, CD8⁺ Т-клетки, ЕК-клетки, ЕК-Т- клетки, TRαβ, TCRγδ + Т-клетки, CD4⁺ CD25⁺⁺ CD127/FoxP3⁺ Трегуляторные клетки, активированные/HLA-DR⁺/ CD71⁺/CD25+Т клетки и макрофаги; - уровень цитокинов в плазме (или сыворотке) крови: интерлейкин-1β, фактор некроза опухолей-α, интерлейкин-6, интерферон-γ, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, трансформирующий ростовой фактор-β, ИЛ17а и др.); - определение Th1, Th2, Th17, Т reg, Th22);- кожные пробы (ГЗТ с PPD, аллергенами, ДНХБ); - реакция бласттрансформации лимфоцитов in vitro (ФГА, Con A, PWM, α-CD3, PMA); цитотоксическая функция ЕК клеток; - оценка классического и альтернативного путей активации комплемента/ С3 и С4 компоненты комплемента; - определение уровня нормальных антител (анти-А, анти-В, антитела к стафилококковому или столбнячному анатоксинам); - определение уровня аутоантител (к антигенам хрусталика глаза, тиреоглобулину); - синтез Ig В-клетками in vitro; - переваривающая/бактерицидная функция нейтрофилов, - спонтанная функция «дыхательного/метаболического взрыва» нейтрофилов (в тесте восстановления НСТ/нитросинего тетразолия), - индуцированная функция «дыхательного взрыва» нейтрофилов (в тесте восстановления НСТ/нитросинего тетразолия), - хемотаксис нейтрофилов - адгезия (к пластику) нейтрофилов
Аналитический	Секреты слизистых оболочек	- секреторный IgA; - IgG в секреторной жидкости; - аутоантитела в секреторной жидкости; - фенотип клеток (субпопуляции Т-, В-, ЕК-клеток) в секрете, - цитокины в секрете, моче (ИЛ-8)

Результатом обучения должно стать наличие системных знаний о возможности и дозовой зависимости воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды на иммунную систему человека и их связи с заболеваниями человека.

Суммируя, следует отметить, что использование иммунологических подходов к оценке воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды является высокочувствительным методом анализа, поэтому заслуженно занимает свое место в подготовке студентов-экологов.

Список литературы

1. Ярилин, А. А. Иммунология: учебник / А. А. Ярилин. – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – 752 с.
2. Потапнев, М. П. . Аутофагия, апоптоз, некроз и иммунное распознавание своего и чужого// Иммунология. – 2014. – Т.35; №2. – С. 95–102.
3. Хаитов, Р. М., Пинегин, Б. В., Истамов, Х. И. Экологическая иммунология. – М.: Изд-во ВНИРО, 1995. – 219 с.
4. Потапнев, М. П. Молекулярные аспекты распознавания в иммунном и воспалительном ответе / – № 5. – Здоровоохранение, 2014. – С. 18–27.
5. Ширшев, С. В., Бахметьев, Б. А., Кеворков, Н. Н. Экологическая иммунология: реальность и перспектива// Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2004. – № 4. – С. 36–42.

M. P. Potapnev, M. M. Zafranskaya, T. R. Romanovskaya

TEACHING STUDENTS THE PRINCIPLES OF IMMUNOLOGICAL MONITORING INFLUENCE THE ACTION OF ENVIRONMENTAL FACTORS ON HUMAN HEALTH

The article considers the directions of research of influence of adverse environmental factors on the human immune system and ways of providing education in this field.