

**ВПЛИВ НЕСПРИЯТЛИВИХ ФАКТОРІВ ДОВКІЛЛЯ  
(СОЛІ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ) НА ІМУННУ СИСТЕМУ  
(Огляд літератури)**

**А. М. Романюк, М. М. Рудна, В. М. Рудна, Є. В. Кузенко,**  
*Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми*

*У статті відображено характеристику змін, які відбуваються в організмі в результаті дії солей важких металів на імунну систему.*

**Ключові слова:** солі важких металів, імунна система.

**ВСТУП**

Імунна система організму визнана однією з надчутливих до впливу несприятливих чинників навколишнього середовища [1].

На сьогодні відомо, що більшість хімічних речовин, які застосовуються в умовах виробництва та побуті, справляють імунотоксичний ефект, призводячи до порушення захисної функції імунної системи [1].

Важкі метали – ртуть, кадмій, свинець, марганець – належать до небезпечних забруднювачів виробничого і навколишнього середовищ, що негативно впливають на функціонування як окремих органів, так і систем організму. Встановлено, що надходження в організм людини важких металів, навіть у відносно малих дозах, знижує імунітет, підвищує сприйнятливість до інфекцій, стимулює розвиток алергічних, аутоімунних та онкологічних захворювань. Однак патогенез цих імунологічних порушень вивчений не до кінця. Поглиблене дослідження імунотоксичних властивостей важких металів, пошук критеріїв ранньої діагностики їх несприятливого впливу на організм є актуальною проблемою [1].

Особливу увагу як об'єкт дослідження привертає неспецифічна резистентність організму, яка першою реагує при надходженні в організм антигенів як інфекційного, так і неінфекційного походження. Основним процесом неспецифічної резистентності вважається фагоцитоз. Завдяки антигенпрезентуючій та ефекторній функціям фагоцити (макрофаги, нейтрофіли) можуть бути учасниками та регуляторами імунної відповіді. Установлено, що нейтрофіли відіграють одну з головних ролей у розвитку інфекційного процесу, алергічних захворювань, злоякісного росту [2]. Таким чином, порушення функціональної активності нейтрофілів внаслідок несприятливого впливу забруднювачів навколишнього середовища може бути однією з причин формування в організмі імунопатологічних процесів.

Відомо, що обов'язковими умовами для нормального розвитку та функціонування імунної системи є достатній і збалансований рівень основних макро- і мікроелементів, що впливають на функціонування імунної системи (залізо, цинк, магній, марганець, мідь, молібден, ванадій, нікель, бор, фтор, кобальт). Під дією хімічних алергенів промислових сполук імунний процес має змішаний характер, тобто порушується як гуморальний, так і клітинний імунітет [3].

Наукові імунологічні дослідження, проведені останніми роками, дозволили встановити, що порушення в імунній системі зумовлені дефіцитом або дисбалансом мікроелементів, корекція яких зумовлює відновлення рівня імунокомпетентності. Згідно з даними Н. В. Нагорної, О. В. Бордюгової, Г. В. Дубової, доведено участь хімічних елементів (надлишок кадмію, свинцю, ртуті, стронцію, нікелю, барію, миш'яку та недостатній вміст селену, цинку, марганцю, кальцію, магнію, міді,

хрому, калію, кобальту) у формуванні, особливостях перебігу бронхіальної астми й алергічного риніту у 78,4 % обстежених дітей [4]. За даними Г. В. Дубової та О. П. Коваль, у 81 % дітей з atopічним дерматитом відзначено наявність токсичних елементів кадмію, свинцю, ртуті, берилію, алюмінію та барію, у 42,9 % обстежених констатовано перевищення граничної концентрації потенційно токсичних мікроелементів стронцію, нікелю, миш'яку, у 85,7 % дітей реєстрували дефіцит життєво важливих елементів [5]. Ю. В. Марушко та співавтори довели велике значення обміну заліза, міді, марганцю, цинку та селену в імунному захисті організму [6]. Доведено, що цинк відіграє важливу роль у підтримці балансу між клітинним і гуморальним імунітетом, *in vitro* низька концентрація цинку сприяє індукції апоптозу CD4+/CD8+-тимоцитів, призводить до інгібіції Th1-відповіді імунної системи за рахунок зниження продукції інтерферону, TNF-, IL-2, порушується робота гуморальної ланки імунітету, а також контроль за виділенням гістамінами [7]. Зниження цинку в організмі дітей, які мешкають у сучасному місті, спричиняють надлишкове накопичення кадмію, імунотоксичного елемента, внаслідок його надходження від продуктів переробки сталеварних заводів, розвитку електротехнічної промисловості, добрив та хімікатів, що використовуються у сільському господарстві, використанні посуду з полівінілхлориду або покритого емаллями, пакувальних матеріалів на основі целюлози, тютюнового диму, при активному чи навіть пасивному палінні [6]. При обстеженні дітей із бронхіальною астмою Л. О. Дуева та Ю. Л. Мізерницька виявили високу частоту сенсibiliзації до промислових хімічних алергенів-гаптенів – марганцю, нікелю, формальдегіду тощо [8, 9].

В умовах несприятливих екологічних факторів навколишнього середовища хімічним речовинам властива імунотропна дія. Так, свинець, що належить до групи важких металів (пріоритетний забруднювач повітряного басейну, утворюється при спалюванні бензину), знижує рівень імуноглобулінів і комплементу в крові, гальмує продукцію секреторного IgA. У важких металів, есенційних (залізо, цинк, мідь, марганець, кобальт) або домішкових (свинець, ртуть тощо), також виявлено алергенний, імуногенний та інші ефекти.

У зв'язку з цим алергози, поряд з іншими захворюваннями в класифікації маркерів екологічного розвитку, відносять до індикаторної патології, що відображає високу залежність від забруднення навколишнього середовища. Відомо, що до формування atopічного дерматиту призводить дефіцит цинку і кремнію та надлишок хрому, селену, кобальту, миш'яку, бромю, літію, нікелю, йоду; до бронхіальної астми – надлишок міді, ванадію, кадмію, барію, ртуті, берилію; до алергічного риніту – надлишок кадмію, алергічного кон'юнктивіту – надлишок берилію [10, 11].

Результати численних досліджень дії цинку підтвердили, що саме цей мікроелемент має найбільш специфічний і найвагомий вплив на стан імунної системи. Цинк є активатором діяльності Т-лімфоцитів, і навіть незначне зниження його рівня, циркулюючого в крові, супроводжується зменшенням синтезу Т-лімфоцитами цитокінів, що регулюють імунну відповідь і діють як фактор росту для імунної системи.

Дефіцит цинку, а також вітамінів А, С, вітамінів групи В призводить до порушення процесів клітинного імунітету: зменшується кількість Т-лімфоцитів, порушується міоген- та антигеніндукований синтез ДНК, знижується співвідношення Т-/В-лімфоцитів, підвищується рівень IgE, знижується рівень IgG, IgA, IgM, трансферину; спостерігаються інші порушення [12].

Імунотоксичність сполук нікелю в першу чергу доведена за зміною маси лімфоїдних органів та кількості імунокомпетентних клітин у

експериментальних тварин та людей. Р. J. Haley проводив інгаляційне отруєння мишей сполуками  $\text{NiSO}_4$ ,  $\text{Ni}_2\text{S}_3$ ,  $\text{NiO}$  впродовж 6 год на день, 5 днів на тиждень. Визначали імунотоксичність цих сполук за 65 днів. Концентрація  $\text{Ni}_2\text{S}_3$  1,8 мг  $\text{Ni}/\text{м}^3$  призводила до зменшення маси тимусу, збільшення кількості легеневих лімфатичних вузлів, зменшення антитілоутворюючих клітин.

Досліджено вплив суміші металів (миш'як, кадмій, ртуть, хром, нікель, марганець, залізо, свинець) на імунну систему щурів через питну воду. Вони викликають з боку імунної системи інші ефекти, ніж лише сполуки нікелю. Концентрації металів становили 0,1; 10; 100 ГДК. Отруєння проводили 90 днів. 10 і 100 ГДК суміші металів збільшували відносну масу селезінки і тимуса. На гістологічних препаратах селезінки виявлено виснаження лімфоїдних елементів, атрофічні фолікули із зниженням фолікулярної діяльності при вищих дозах. Через 90 днів при 10 і 100 ГДК знижувалися кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну, загальна кількість лейкоцитів. При цьому 100 ГДК знижувала кількість лімфоцитів через 60 і 90 днів, однак кількість нейтрофілів через 90 днів зросла.

У щурів і кролів, які отримували хлориди нікелю із питною водою дозами 0,5-5,0 і 0,2-0,5 мг/кг, спостерігалось розростання лімфоїдної тканини навколо судин і вивідних проток.

Токсична дія нікелю на організм (при депонуванні його в тканинах) полягає в індукції гострих і хронічних запальних процесів, змінах функціональної активності макрофагів; вазоконстрикторному ефекті; модифікації метаболізму ліпідів, білків (ферментів), глікогену, глюкози, ДНК, РНК; посиленні перекисного окиснення ліпідів; збільшенні проникливості біологічних мембран; деструкції мітохондрій, змінах енергетичного обміну [13].

Білки гострої фази, металотіонеїни і білки теплового шоку є продуктом генів трьох родин, які відповідають за синтез глюкокортикоїдів і цитокінів. Відомі ефекти важких металів на металотіонеїни та білки теплового шоку, однак дуже мало відомостей про вплив важких металів на гени білків гострої фази. Вивчено вплив металів (ртуть, кадмій, свинець, мідь, нікель, цинк, марганець) на білки гострої фази: -глікопротеїн, С-реактивний білок, -антитрипсин, -антихімотрипсин. Рівні мРНК, -глікопротеїну і С-реактивного білка були збільшені в печінці пацюків під дією важких металів. Найбільша індукція була опосередкована ртуттю, за якою в порядку зменшення: кадмій > свинець > мідь > нікель > цинк > марганець. Жоден метал не впливав на мРНК, рівень альбумінів, -антитрипсину, -антихімотрипсину. Результати досліджень показали, що індукція металами -глікопротеїну і С-реактивного білка здійснюється, можливо, чутливими до металів елементами на рівні транскрипції.

Вивчено ефект нікелю на гуморальну імунну відповідь за допомогою двох показників: продукції специфічних IgM проти еритроцитів барана та продукції поліклональних IgG в селезінці пацюків під впливом інтраперитонеальної ін'єкції хлориду нікелю. Автори стверджують, що нікель має імуномодуляторний вплив на імунну систему, оскільки змінює продукцію IgM проти еритроцитів барана і поліклональних IgG в селезінці пацюків [13].

Характер впливу кобальту і нікелю на вміст 0-лімфоцитів був подібним, але при цьому кобальт виявив ще й негативний зв'язок із процентним вмістом CD8. Відомо, що кобальт входить до складу ціанокобаламіну (вітаміну  $\text{B}_{12}$ ), він є кофактором ферментів, які беруть участь у процесах кровотворення та регенерації. Його дія на імунітет опосередкована участю в синтезі тиреоїдних гормонів. За даними спеціалізованої літератури відомо, що під впливом кобальту відбуваються

збільшення кількості лейкоцитів у периферичній крові, підвищення їх фагоцитарної активності, однак залежно від дози іони кобальту можуть активувати або інгібувати імунну відповідь і розвиток алергічної реакції [14].

Молібден має негативний зв'язок із Т-лімфоцитами та позитивний із показниками гуморальної ланки імунітету. Вплив молібдену на імунітет вивчено недостатньо. Відомо, що хронічна експозиція його сполуками спричиняє атрофічні зміни тимуса, лімфовузлів та селезінки, дисфункцію кісткового мозку. Можна припустити, що при незначних дозах він викликає стимуляцію імунної відповіді, що виражається у збільшенні кількості цієї субпопуляції лімфоцитів [14].

Свинець і кадмій виявляють виражений вплив на імунну систему. Короткочасна дія цих елементів посилює проліферацію лейкоцитів і продукцію імуноглобулінів. При цьому відмічено також посилення алергічної та автоімунної функцій організму. При хронічному отруєнні як кадмій, так і свинець пригнічують активність імунної системи, причому при одночасному навантаженні організму обома металами їх імунодепресивна дія посилюється [15].

За даними Ohsawa M., збільшення кількості лімфатичних фолікулів і світлих центрів розмноження в них, яке виявлялося в селезінці і лімфатичних вузлах брижі щурів за умови свинцевої і кадмієвої інтоксикацій, може бути розцінено як включення цих органів у захисну реакцію організму на екзогенний подразник. Стимуляція проліферації лімфоцитів селезінки у відповідь на міогени конкавалін А і ліпополісахариди після введення ацетату свинцю свідчить про активацію В-лімфоцитів і Т-супресорів та гуморальної імунної відповіді, а зниження бластоутворення спленоцитів на ФГА і ліпополісахариди після введення сульфату кадмію свідчить про пригнічення активності Т- і В-лімфоцитів [16].

Тривале надходження до організму щурів ацетату свинцю і сульфату кадмію у відносно низькій дозі (1/100 LD<sub>50</sub>) стимулює розвиток імунних реакцій у центральних (тимус і кістковий мозок) і периферичних (селезінка, лімфатичні вузли брижі) органах імунної системи. Ацетат свинцю проявляє більшу активність відносно вторинних імунних органів (селезінка, лімфатичний вузол), ніж сульфат кадмію. Катіони свинцю стимулюють В-лімфоцити, а катіони кадмію пригнічують функціональну активність Т- і В-клітин.

В експериментах на тваринах встановлено, що іони свинцю здатні підсилювати «кисневий вибух» у фагоцитах. Цей феномен може служити фактором, який за дії свинцю підвищує рівень радикалів кисню з подальшою активацією процесів перекисного окиснення ліпідів, пошкодження мембран клітин, у тому числі імунокомпетентних [17].

У щурів, які отримували з їжею свинець, спостерігали зміни клітинного імунітету, що характеризувалися пригніченням проліферації Т-лімфоцитів у відповідь на міогени КонА і ФГА та гуморального імунітету, що проявлялася пригніченням синтезу антитіл. Причину порушення продукції антитіл автори пояснюють впливом цього металу безпосередньо на функцію В-клітин, зниження їх активності у відповідь на міогенліпополісахарид.

За результатами імунологічного обстеження у працівників, які контактували в умовах виробництва зі сполуками свинцю, були виявлені зміни імунного статусу, що характеризувалися пригніченням фагоцитарної активності нейтрофілів крові, зниженням титру лізоциму в слині, зміною автономікрофлори шкіри. Відмічалися перевага супресорної функції Т-клітин, пригнічення проліферативної активності лімфоцитів крові у відповідь на міогени, зменшення титру комплементу в сироватці крові та sIgA в слині. Ці зсуви імунологічної реактивності обстежених

осіб виявилися раніше, ніж клінічні та біохімічні ознаки свинцевої інтоксикації [17].

Як відомо, одним із проявів токсичної дії на організм людини є порушення синтезу гему і розвиток анемії. В одній із праць зарубіжних вчених досліджувалася можлива участь імунних механізмів у розвитку свинцевої анемії. Показано, що свинець може з'єднуватися з амінними групами білків та утворювати комплекс із металопротеїнами, які надають власним еритроцитам антигенних властивостей. Такі зміни антигенної структури еритроцитів призводять до імунного конфлікту з подальшим їх автогемолізом, що зумовлює розвиток анемії.

За даними опрацьованої літератури, у осіб, які мали підвищені рівні даного металу в крові, виявлені зсуви у співвідношенні регуляторних Т-лімфоцитів, а саме: підвищення кількості клітин CD4 (Т-хелперів) і зниження кількості CD8 (Т-супресорів).

При обстеженні працівників із рівнем свинцю в крові, подібним до такого, що викликав зсуви імунітету у тварин в експерименті, суттєвих змін у концентрації сироваткових IgG, IgA, IgM, кількості NK-клітин і Т-лімфоцитів не було виявлено.

Професійна експозиція свинцем сприяла пригніченню неспецифічної резистентності організму працюючих до бактерій та підвищувала рівень їх захворюваності на гострі респіраторні інфекції. Зарубіжні автори висловили припущення, що виявлені порушення можуть бути обумовлені прямим цитотоксичним ефектом свинцю відносно фагоцитувальних клітин. Це припущення було підтверджене дослідями *in vitro*, де показано, що попередня інкубація нейтрофілів крові людини зі свинцем призводила до пригнічення їх функціональної активності – хемотаксису та фагоцитозу [17].

Необхідно зауважити, що токсична дія свинцю і кадмію відносно імунної системи залежить від дози, шляху надходження та терміну експозиції. Високі дози металів знижували резистентність організму до бактеріальних та вірусних інфекцій, пригнічували клітинну і гуморальну імунну відповідь, тоді як відносно низькі дози, навпаки, проявляли імуностимулювальний ефект.

## ВИСНОВКИ

Аналіз літератури показав, що важкі метали та їх солі спричиняють негативний вплив на імунну систему організму людини та піддослідних тварин. Відзначений також дозозалежний вплив солей важких металів на складові імунної системи, зокрема, неспецифічну резистентність, клітинну і гуморальну ланки імунітету. Встановлено, що важкі метали спричиняють зміни показників імунного статусу навіть при дії у відносно низьких концентраціях.

Слід зауважити, що механізми імунотоксичної дії важких металів та їх солей залишаються до кінця не визначеними.

## ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Подальше дослідження впливу солей важких металів у модельних дослідах на тваринах і на культурах клітин *in vitro* допоможе краще зрозуміти механізми, що лежать в основі імунних зсувів при дії металів.

Вивчення впливу несприятливих факторів навколишнього середовища на формування захворювань імунної системи на сьогодні є актуальною проблемою, вирішення якої відкриє нові можливості для проведення профілактично-лікувальних заходів у дітей і збереження здоров'я населення України.

**ВЛИЯНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ  
(СОЛЕЙ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ) НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*A. H. Романюк, M. H. Рудна, B. H. Рудна, E. B. Кузенко,  
Медицинский институт Сумского государственного университета, г. Сумы*

*В статье отображена характеристика изменений, которые происходят в организме в результате действия солей тяжёлых металлов на иммунную систему.*

**Ключевые слова:** соли тяжёлых металлов, иммунная система.

**INFLUENCE DISADVANTAGE FACTOR AMBIENCES  
(SALTS HEAVY METAL) ON IMMUNE SYSTEM  
(LITERATYRE REVIEW)**

*A. M. Romanyuk, M. M. Rudna, V. M. Rudna, E. V. Kuzenko,  
Medical Institute of Sumy State University, Sumy*

*In the article a character of the changes, which occur in organism as a result of the action of the salts of heavy metals on immune system is displayed.*

**Key words:** salts of heavy metal, immune system.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Дмитруха Н. М. Дослідження імунотоксичних ефектів важких металів в умовах in vitro / Н. М. Дмитруха // Actual problems of transport medicine. – 2010. – № 4 (22). – С. 85–91.
2. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 604 С.: ил.
3. Шумна Т. Є. Сучасний погляд на механізми розвитку алергічних захворювань в умовах несприятливих факторів навколишнього середовища / Т.Є. Шумна // Запорозький медичний журнал. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 124–125.
4. Нагорна Н. В. Элементный состав организма детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом / Н. В. Нагорна, О. В. Бордюгова, А. В. Дубова // Запорозький медичний журнал. – 2009. – Т. 11, № 5. – С. 82.
5. Дубова Г. В. Элементный состав организма та шляхи його корекції у дітей з atopічним дерматитом / Г. В. Дубова, О. П. Коваль // Запорозький медичний журнал. – 2009. – Т. 11, №5. – С. 13–15.
6. Марушко Ю. В. Накопичення кадмію та його вплив на організм дитини / Ю. В. Марушко, О. Л. Таринська, Т.І. Олефір, та ін. // Здоровье ребенка. – 2010. – №5 (26). – С. 49–52.
7. Коржинський Ю. С. Роль цинку в нормі та при патології / Ю. С. Коржинський, А. Є. Лісний // Здоровье ребенка. – 2009. – № 1 (16). – С. 8–90.
8. Дуева Л. А. Иммунологические критерии влияния химических загрязнителей окружающей среды на здоровье беременных женщин и детей первого года жизни / Л. А. Дуева // Медицина труда и промышленная экология. – 2004. – № 10. – С. 1–7.
9. Мизерницький Ю.Л. Значение экологических факторов при бронхиальной астме у детей / Ю. Л. Мизерницький // Пульмонология. – 2002. – № 1. – С. 56–62.
10. Lewis T. C. Air pollution-associated changes in lung function among asthmatic children in Detroit / T.C. Lewis, Th.G. Robins, J. T. Dvonch, et al. // Tnv Hlth Perspectives. – 2005. – Vol. 113, № 8. – P. 1068–1075.
11. Failla M. Trace Elements and Host Defense: Recent Advances and Continuing Challenges / M. Failla // J. Nutr. – 2004. – Vol. 133. – P. 1443–1447.
12. Бойко М. І., Бойко О. М. Роль цинку у функціонуванні репродуктивної системи / М. І. Бойко, О. М. Бойко // Здоров'я України. - 2011. – С. 55.
13. Дрогомирецька І. З. Імунотоксичність нікелю та його сполук / І. З. Дрогомирецька, І. В. Мазепа, М. А. Мазепа // Современные проблемы токсикологии. – 2009. - № 3–4. – С. 25–31.
14. Слюсаренко А. Е. Иммунотропное действие железа, кобальта, марганца, молибдена, никеля, кальция и свинца в условиях фонового загрязнения городской среды / А. Е. Слюсаренко, Е. В. Евстафьева // Патология. – 2011. – Т. 8, № 2. – С. 124–126.
15. Lorez E. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced by cadmium in cortical neurons in culture / E. Lorez, S. Figueroa, M. J. Oset-Gasque, M. P. Gonzalez // Br. J. Pharmacol. – 2003. – 138 (5). – P. 901–911.
16. Ohsawa M. Heavy metal-induced immunotoxicity and its mechanisms / M. Ohsawa // Yakudaku Zassha. – 2009. – Vol. 129, № 3. – P. 305–319.
17. Дмитруха Н. М. До проблеми імунотоксичності свинцю і кадмію / Н. М. Дмитруха // Современные проблемы токсикологии. – 2009. – № 1. – С. 4–9.

*Надійшла до редакції 31 червня 2012 р.*