

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2025.9.2.2624>

УРОВНИ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИМИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Т.М. Рыбина, Е.А. Лаптева, Н.И. Дударева, Т.И. Грекова, И.И. Паюк

Учреждение образования Белорусский государственный медицинский университет, 220083, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, 83
ocf@bsmu.by

УДК [577.175.14:616.15]:613.6+616.2

Ключевые слова: производственный фактор, интерлейкины, сыворотка крови, работники, функция внешнего дыхания, пылевая нагрузка.

Для цитирования. Т.М. Рыбина, Е.А. Лаптева, Н.И. Дударева, Т.И. Грекова, И.И. Паюк. Уровни цитокинов у пациентов страдающих хроническими профессиональными заболеваниями органов дыхания. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2025, Т. 9, № 2, С. 2624–2627.

Определены концентрации цитокинов в сыворотке крови у 96 работников с установленными заболеваниями органов дыхания от воздействия промышленных аэрозолей. При сравнительной оценке с группой контроля уровней провоспалительных IL-1 β , IL-6, TNF- α и противовоспалительного IL-10 выявлены особенности динамики

данных полипептидов в изучаемой группе. Иммунологический скрининг индивидуальной чувствительности респираторного тракта к воздействию промышленных аэрозолей различной степени фиброгенности может стать основой для разработки методов прогнозирования и медицинской профилактики профессиональных заболеваний органов дыхания.

CYTOKINE LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC OCCUPATIONAL RESPIRATORY DISEASES

Т.М. Rybina, Е.А. Laptyeva, Н.И. Dudarava, Т.И. Grekava, И.И. Payuk

Belarusian State Medical University, Minsk 220083, Belarus

Key words: occupational factor, interleukins, blood serum, workers, external respiratory function.

FOR REFERENCES. Т.М. Rybina, Е.А. Laptyeva, Н.И. Dudarava, Т.И. Grekava, И.И. Payuk. Cytokine levels in patients with chronic occupational respiratory diseases. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2025, vol. 9, no. 2, pp. 2624–2627.

Cytokine concentrations were determined in the blood serum of 96 workers diagnosed with respiratory diseases due to exposure to industrial aerosols. When compared with the control group, the levels of pro-inflammatory IL-1 β , IL-6, TNF- α ,

and anti-inflammatory IL-10 showed specific dynamics of these polypeptides in the studied group. Immunological screening may be a component of a model for predicting occupational respiratory diseases.

Введение

Ведущая роль в патогенезе воспаления при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) отведена нейтрофилам. Как показывают существующие данные, в регуляции апоптоза нейтрофилов крайне важно

соблюдение баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, который обеспечивает своевременную элиминацию гранулоцитов после выполнения их функции в очаге воспаления. В случае торможения апоптоза нейтрофилов повышается риск персистенции воспаления окружа-

юющих тканей вследствие продолжающейся агрессивной выработки нейтрофилами провоспалительных цитокинов.

Большое значение в возникновении иммунодефицитных состояний на фоне хронического инфекционного синдрома придается нарушению баланса регуляторных и провоспалительных цитокинов, обеспечивающих межклеточную кооперацию. Баланс системы провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) и противовоспалительных цитокинов (IL-10), факторов роста, регулирующих их выработку и взаимодействие, а также привлекающих к месту воспаления новые иммунокомпетентные клетки, определяет степень перехода обратимой обструкции дыхательных путей в необратимую обструкцию, и, следовательно, определяет тяжесть течения заболевания [1, 2].

В ряде исследований подтверждается роль цитокиноопосредованного механизма воспаления в развитии прогрессирования необратимой обструкции бронхов при ХОБЛ.

IL-10 способен ингибировать продукцию IL-1, IL-6, TNF- α макрофагами и их окислительный стресс. Однако в ряде случаев отмечается резкое усиление продукции IL-10. Такое действие на макрофаги оказывают, например, иммунные комплексы. При этом избыток IL-10 ведет к снижению противоинфекционной защиты и развитию хронических инфекций [3].

IL-1 α является внутрисекреторным, а его высокую концентрацию в крови можно расценить как маркёр повреждения клеток, в первую очередь, эпителия бронхиальной слизистой, что характерно для профессиональных заболеваний лёгких [4–7].

В структуре профессиональной патологии заболевания органов дыхания занимают одну из ведущих причин инвалидизации и смертности. Высокая распространённость бронхолёгочной патологии в структуре профессиональной заболеваемости, тенденция к продолжающемуся росту обуславливают актуальность дальнейшего изучения особенностей формирования воспалительно-деструктивных изменений в лёгочной ткани.

Цель и методы исследования

Целью исследования было изучение уровней иммунологических показателей у работников с установленными хроническими профессиональными заболеваниями органов дыхания.

Объектом исследований явились работники, подвергающиеся воздействию промышленного аэрозоля, сыворотка крови, медицинская документация о связи заболевания с профессией у работников с установленными хроническими заболеваниями органов дыхания (данные функциональных, клини-

ческих, лабораторных методов исследования, профессиональный маршрут, данные периодических медицинских осмотров).

Для оценки уровней пылевой нагрузки на организм работников было проведено ретроспективное исследование, в состав которого вошли 96 сотрудников, состоящих на диспансерном учете в клинико-диагностическом отделении 10-й клинической больницы г. Минска. Вошедшие в исследование сотрудники имели установленное профессиональное заболевание органов дыхания и были объединены в одну группу: профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких (ПХОБЛ) и профессиональный хронический пылевой бронхит (ПХПБ).

Пылевая нагрузка рассчитывалась с учетом данных санитарно-гигиенических характеристик рабочих мест и данных профессиональных маршрутов.

Группу исследования составили 96 мужчин от 44 до 65 лет, среднего возраста $59,5 \pm 4,6$ лет. Все обследуемые были работниками промышленных предприятий: из 96 обследованных у 72 человек был установлен диагноз профессионального заболевания (54 человека – ПХОБЛ, 18 – ПХПБ). С подозрением на наличие профессионального заболевания легких было включено 24 человека, которые госпитализировались в профильное отделение 10-й городской клинической больницы г. Минска. Критериями включения являлись: мужской пол, возраст 44–65 лет, наличие или подозрение на профессиональное заболевание органов дыхания (ПХОБЛ, ПХПБ), занятость в условиях воздействия промышленного аэрозоля не менее 15 лет, отсутствие сопутствующей патологии со стороны других органов и систем. Критерии исключения: наличие инфекционного заболевания с ознобом, подъёмом температуры менее 7 дней после полного выздоровления. Группу контроля составили 32 практически здоровых человека в возрасте – $48,3 \pm 4,6$ лет (от 43 до 60 лет). Все представители этой группы не имели контакта с промышленным аэрозолем на рабочих местах.

Потенциальные кандидаты интервьюировались по специально разработанному опроснику в день взятия крови (для контроля критериев исключения). Всеми участниками подписывалось информированное согласие на участие в проведении исследований, не входящих в протоколы диагностики и лечения профессиональных заболеваний органов дыхания.

После отбора сыворотка замораживалась для последующего проведения анализа.

Уровни IL-1 β , IL-6, IL-10 и TNF- α в образцах сыворотки крови основной и контрольной групп были определены с использованием наборов реагентов для иммуноферментного анализа, производства ЗАО «Вектор-Бест» (Российская Федерация).

Перед постановкой анализа исследуемые образцы быстро размораживали и тщательно перемешивали до однородной консистенции. Образцы сывороток сильно гемолизованные, сильно липемичные или мутные перед использованием центрифугировали 10–15 минут при 3000 об/мин. Набор реагентов извлекали из холодильника, вскрывали упаковку и выдерживали все компоненты набора при температуре 18–25 °C 30 минут.

Метод определения основан на твердофазном «сэндвич» варианте иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к IL-1 β , IL-6, IL-10 и TNF- α человека, сорбированных на поверхности лунок разборного полистирольного планшета. На первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубировали в лунках с иммобилизованными антителами. Определляемый в образцах цитокин связывается с иммобилизованными антителами, а несвязавшийся материал удаляется отмыvkой. Связавшийся цитокин взаимодействует при инкубации с конъюгатом № 1 (антитела к определяемому цитокину человека с биотином). Не связавшийся конъюгат № 1 удаляли отмыvkой. На третьей стадии связавшийся конъюгат № 1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом № 2 (стрептавидин с перокси-

до установления профессионального заболевания. Превышение фактической пылевой нагрузки над контрольной зафиксировано у 100 % работников. При этом превышение составило от 1,5 раз до 4,4 раза.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 6,0. Для сравнения двух независимых переменных использовали тест U-тест Манна-Уитни. Нулевая гипотеза (об отсутствии различий между переменными) отвергалась на уровне значимости ($p < 0,05$). Результаты представлены в виде медианы (Me), верхней и нижней квартилей (P25 и P75).

Результаты и обсуждение

Полученные данные (таблица) свидетельствовали о более низкой концентрации всех исследованных цитокинов в сыворотке крови работников группы исследования, чем в группе контроля. Достоверное уменьшение выявлено по содержанию IL-1 β ($p < 0,05$): в группе исследования уровень этого интерлейкина составил 0,00 [0,00; 0,18] пг/мл, в группе контроля 1,55 [0,18; 2,20] пг/мл.

Таблица.
Концентрация
цитокинов в сыворотке
крови работников
изучаемых групп
(Me [25 percentile;
75 percentile])

Table.
Cytokine concentration
in the blood serum
of workers of the studied
(Me [25 percentile;
75 percentile])

Группа / Group	IL-1 β , (пг/мл) / (pg/ml)	IL-6 (пг/мл) / (pg/ml)	IL-10, (пг/мл) / (pg/ml)	TNF- α , (пг/мл) / (pg/ml)
Группа исследования / Study Group	0,00* [0,00; 0,18]	8,24 [0,00; 11,6]	0,00 [0,00; 8,63]	0,91 [0,00; 4,00]
Группа контроля / Control Group	1,55 [0,18; 2,20]	0,17 [0,12; 0,33]	0,12 [0,04; 7,76]	0,00 [0,00; 2,70]

Примечание: * отличие при $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля / difference in $p < 0,05$ when compared with the control group.

дазой хрена). После третьей отмыvки количество связавшегося конъюгата № 2 определяли цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина. Реакцию останавливали добавлением раствора стоп-реагента и измеряли оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Интенсивность желтого окрашивания пропорциональна концентрации содержащегося в образце цитокина.

При оценке функционального состояния системы дыхания у пациентов группы исследования отмечался обструктивный тип нарушений функции внешнего дыхания с характерным снижением индекса Генслара (ОФВ1/ФЖЕЛ) < 70 %.

У всех работников был длительный контакт (более 15 лет) с производственным пылевым фактором, превышающим предельно допустимый уровень. Расчеты пылевой нагрузки показали, что на момент выставления профессионального заболевания она составила в среднем по кремний содержащей пыли от 92,9 до 360 мг, за период работы

достоверное уменьшение выявлено по содержанию IL-1 β ($p < 0,05$): в группе исследования уровень этого интерлейкина составил 0,00 [0,00; 0,18] пг/мл, в группе контроля 1,55 [0,18; 2,20] пг/мл. Для наглядного представления различий по уровню IL-1 β в двух группах представлен рисунок 1.

Синтез ИЛ-1 β в организме человека, как правило, происходит в ответ на бактериальную инфекцию, действие микробных токсинов, воспалительных агентов, активированных компонентов комплемента или системы свертывания крови, а также других цитокинов [8]. Известно, что уровень этого полипептида повышен в первой фазе воспалительного процесса, в дальнейшем, на пике обострения, уровень ИЛ-1 β снижается, и может достигать нулевых значений [8]. Снижение в сыворотке крови, выявленное у работников с хроническими заболеваниями легких, ряд авторов объясняет недостаточной эффективностью клеточных факторов иммунитета, что может способствовать персистенции воспалительного процесса. В данной выборке уменьшение концентрации исследованных

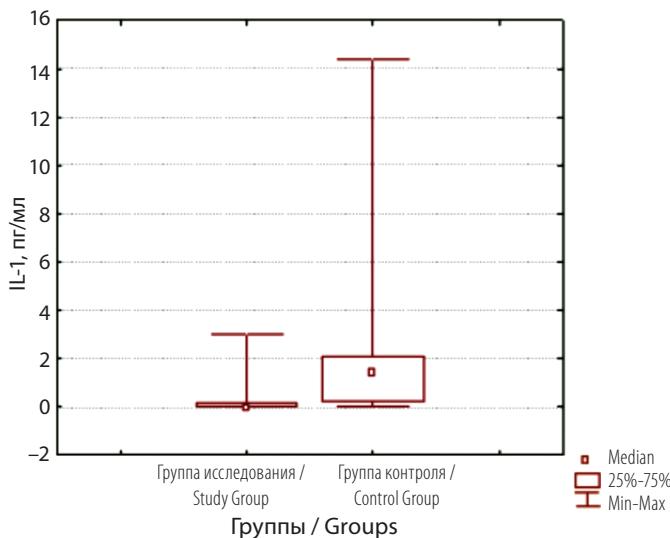


Рисунок 1. Уровни IL-1 β в сыворотке крови работников двух групп исследования
Figure 1. IL-1 β levels in the blood serum of the workers of the two study groups

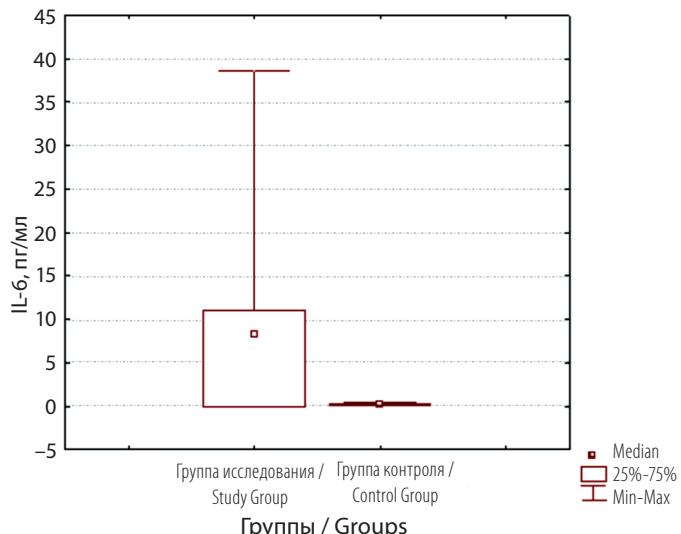


Рисунок 2. Уровни IL-6 в сыворотке крови работников двух групп исследования
Figure 2. IL-6 levels in the blood serum of the workers of the two study groups

цитокинов может быть обусловлено снижением активации макрофагов и фагоцитов, являющихся основными продуцентами IL-1 β .

При сравнении уровня IL-6 у работников группы исследования и группы контроля достоверных различий не выявлено рис. 2.

Несмотря на отсутствие достоверных различий отмечается тенденция роста уровня IL-6 в группах работников с различной степенью дыхательной недостаточности рис. 3.

Заключение Результаты исследований демонстрируют участие цитокинов в иммунопатогенезе профессиональных заболеваний легких. Полученные данные дают основание полагать, что внедрение иммунологических исследований в клиническую практику может обеспечить возможность раннего выявления групп повышенного риска развития и неблагоприятного течения ПХОБЛ и ПХПБ. Иммунологический скрининг индивидуальной чувствительности респираторного тракта к воздействию промышленных аэрозолей различной степени фиброгенности может стать основой для разработки методов прогнозирования и медицинской профилактики профессиональных заболеваний органов дыхания.

REFERENCES

- Christiani D.C. Occupation and COPD. *Occup Environ Med*. 2005, vol. 62(4), pp. 215. doi: 10.1136/oem.2004.017426.
- Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2001, vol. 18(340 pp. 50s–59s).
- Di Stefano A., Caramori G., Ricciardolo F.L.M. et al. Cellular and molecular mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease: an overview. *Clin Exp Allergy*. 2004, vol. 34(8), pp. 1156–1167. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.02030.x.
- Zhestkov A.V., Kosarev V.V., Babanov S.A., Kosov A.I. Clinical and immunological features of occupational bronchitis. *Pulmonologiya*. 2008, vol. (4), pp. 31–35. doi: 10.18093/0869-0189-2008-0-4-31-35. (in Russian).
- Driscoll K.E., Carter J.M., Hassenbein D.G., Howard B. Cytokines and particle-induced inflammatory cell recruitment. *Environ Health Perspect*. 1997, Sep;105, Suppl 5, pp. 1159–64. doi: 10.1289/ehp.97105s51159.
- Ignatova, G.L. *Immune status in patients with chronic bronchitis*. M.: ZAO "BINOM", 2018, pp. 42–48. (in Russian).
- Zhestkov A.V., Kosarev V.V. *Dust lung diseases: features of clinical and immunological manifestations, rational pharmacotherapy*. Samara, 2020, pp. 34. (in Russian).
- Totolian A.A., Freidlin I.S. *Cells of the immune system*. St. Petersburg: Nauka, 2000, pp. 173–178. (in Russian).

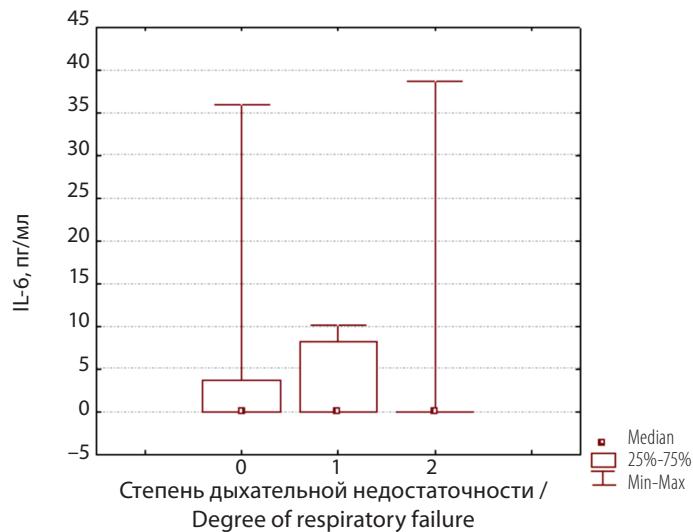


Рисунок 3. Уровни IL-6 в сыворотке крови работников группы исследования с различной степенью дыхательной недостаточности
Figure 3. IL-6 levels in the blood serum of the study group workers with varying degrees of respiratory failure

Источник финансирования: не финансируется.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Поступила 18.09.2025