

УДК 613

## УРОВНИ СОДЕРЖАНИЯ РАКОВО-ЭМБРИОНАЛЬНОГО АНТИГЕНА И ЛИМФОПРОЛИФЕРАЦИИ У ЖИТЕЛЕЙ ПРОМЫШЛЕННЫХ ГОРОДОВ СЕВЕРА РОССИИ С ГРАДООБРАЗУЮЩИМ ПРЕДПРИЯТИЕМ - ЦЕЛЛЮЛОЗНО-БУМАЖНЫМ КОМБИНАТОМ

© 2009 О.В. Кривоногова, В.П. Репина, О.А. Ставинская, Л.К. Добродеева  
Институт физиологии природных адаптаций УрО РАН, г. Архангельск  
Статья получена 9.10.2009 г.

В работе изучено влияние производства ЦБК на иммунную систему людей, проживающих в населенных пунктах, где расположены данные предприятия. Установлена взаимосвязь раково-эмбрионального антигена (РЭА) с активностью пролиферации лимфоцитов, цитотоксической активностью иммунокомпетентных клеток и содержанием реактинов. Сделаны выводы о влиянии РЭА на фагоцитарную активность клеток.

Ключевые слова: *пролиферация, антигены, реактины, промышленность*

Экологическое неблагополучие обуславливает повышенный уровень заболеваемости населения, изменение ее структуры. Известно, что процесс промышленного производства целлюлозы характеризуется образованием отходов, которые могут обладать онкогенными свойствами. Опухолевые маркеры крови являются веществами, стимулирующими пролиферативные реакции. Эмбриональными белками пролиферации являются РЭА, альфа-1-фетопrotein, хорионический гонадотропин, бета-1-протеин беременности и многочисленные кластерные антигены (СА 125, 15-3, 19-9, 50, 72-4, 70 и т.д.). Содержание этих веществ в организме взрослого человека, как правило, небольшое и не превышает 10 нг/мл плазмы. Для большинства СА допускаются более высокие концентрации до 30 нг/мл [1]. Однако пролиферация стимулируется также активизацией трансфераз и гормонов. Пролиферативные реакции иммунокомпетентных клеток развиваются при любой антигенной стимуляции и аутоенсибилизации. Представляет интерес сравнительное изучение уровней РЭА и активности иммунных реакций у жителей населенных пунктов с целлюлозно-бумажными комбинатами (ЦБК). РЭА находят в различных органах, тканях, секретах и плазме крови. Наибольшее его количество обнаруживают в органах пищеварительного тракта, образующегося из эндодермы (желудок, поджелудочная железа, печень, слизистая кишечника). Концентрация РЭА в плазме в норме обычно не превышает 5 нг/мл; у курящих может достигать 10 нг/мл. Клиническая ценность этого признака касается опухолей ЖКТ, особенно

рецидивов и метастазирования. Увеличение уровня РЭА после операции указывает на развитие рецидива или на метастазирование. Если опухоль изолирована, признаков пролиферации и деструкции в периферической крови может и не быть [5]. У здоровых людей отмечается повышение содержания РЭА с возрастом, при воздействии радиации [3], при дискомфортных природно-климатических условиях [4], других неблагоприятных воздействиях [7]. Использование чувствительных тестов способствовало обнаружению антигена и у здоровых людей в небольших количествах в крови, а также в эпителии трахеи и бронхов [9], тонкого и толстого кишечника [8]. Рассматривая РЭА как стимулятор пролиферации, изучали его содержание у жителей городов Архангельской области, в которых находятся крупные ЦБК. Представляло интерес изучение уровней лимфопротеративных реакций, активности системы иммунитета и содержания РЭА.

**Методика исследования.** Зависимость общей заболеваемости и отдельных нозологических форм от загрязнения окружающей среды промышленными отходами не вызывает сомнений [2, 6]. В основном эти сведения касаются предприятий металлургии, химической и биологической промышленности. Данных об изменениях иммунного статуса под воздействием промышленного загрязнения отходами целлюлозно-бумажного производства в доступной для нас литературе мы не нашли. В анализируемый материал вошли результаты обследования жителей г. Новодвинска, Коряжмы Архангельской области, поселка первых пятилеток г. Архангельска и Эжва, г. Сыктывкара Республики Коми. Обследовали в общей сложности 389 детей 10-14 лет и 422 взрослых в возрасте 25-55 лет.

Для характеристики иммунной системы изучали содержание в крови фенотипов лимфоцитов, характеризующих процессы, активизации (CD25<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>/HLADR<sup>+</sup>), дифференцировки (CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>-</sup>) иммунокомпетентных клеток,

*Кривоногова Ольга Вячеславовна, аспирантка  
Репина Вероника Павловна, кандидат биологических наук, научный сотрудник. E-mail: geripa-veronika@yandex.ru*

*Ставинская Ольга Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник  
Добродеева Лилия Константиновна доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научным вопросам*

антителообразования ( $CD3^+/CD19^+$ ) и апоптоза лимфоцитов. Содержание фенотипов лимфоцитов и субпопуляций клеток определяли методом проточной цитометрии с помощью аппарата Eric'sXL фирмы Beckman Coulter (США), используя многопараметрический анализ клеток. Цитокиновый профиль (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10) определяли иммуноферментным анализом реактивами BioSource Europe S.A. (США), иммуноглобулины М, А, G – реактивами Seramun Diagnostica GmbH (Германия), содержание IgE выявляли с помощью реактивов Assu Bind (США), концентрации РЭА - реагентами CanAg (США). Иммуноферментный анализ оценивали с помощью фотометра «Multiskan MS» фирмы «Labsystems» (Финляндия) при длине волны 405 нм. Полученные результаты обработаны с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Данные представлены в виде средних величин и ошибок средней ( $M \pm m$ ), достоверность различий между группами определяли по критерию t Стьюдента и с использованием непараметрических тестов. Статистическая достоверность присваивалась при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение.

У детей, проживающих в городах, поселках ЦБК даже в средних результатах регистрируется дефицит общего содержания Т-лимфоцитов ( $CD5^+$ ), количества активированных Т-клеток ( $CD3^+$ ) на фоне высоких уровней содержания  $CD8^+$ ,  $CD25^+$ ,  $CD71^+$  и HLA-DR $^+$ . Значителен также уровень содержания в периферической крови молодых форм лимфоцитов ( $CD10^+$ ), ЦИК и IgE. При нормальном уровне фагоцитарного числа низкий уровень активных фагоцитов ( $46,34 \pm 2,14\%$ ). Частота регистрации дефектов иммунной защиты среди детей, проживающих в населенных пунктах вблизи ЦБК, значительно превышает общий их уровень у детей, проживающих в регионе. Это касается, прежде всего, дефицита содержания IgA ( $34,86 \pm 3,28\%$  против  $27,14 \pm 0,44\%$ ), повышенных концентраций реагинов (соответственно  $31,44 \pm 0,84$  и  $14,85 \pm 0,27\%$ ), а также дефицита фагоцитарной защиты ( $16,44 \pm 0,51$  и  $12,28 \pm 0,16\%$ ) и повышенных концентраций ЦИК ( $19,28 \pm 1,21$  и  $10,55 \pm 0,19\%$ ). Указанные уровни частоты регистрируемых дефектов сравнимы только с теми, что характерны для детей, проживающих в Заполярье; основные различия заключаются в более высоком уровне выявления в Ненецком автономном округе дефицитов Т-лимфоцитов, IgA и значительно более высокой частоте обнаружения среди детей поселков ЦБК повышенных концентраций реагинов. Концентрации РЭА колебались в пределах  $0,31-3,38$  нг/мл со средним содержанием  $1,65 \pm 0,24$  нг/мл без существенных различий в зависимости от места жительства. Уровень повышенных концентраций РЭА установлен среди детей в каждом из городов, в общем выявлен у 8 детей (2,05%).

Реагиновый ответ у детей имеет под собой четкую аллергическую основу. Из 389 детей с повышенными уровнями IgE в сыворотке крови у 282 (72,491%) отмечали какие-либо признаки аллергии: 68 детей имели диагноз детская экзема

(17,48%), 94 ребенка - нейродермит (24,16%), 72 ребенка страдали вазомоторным ринитом или назофарингитом (18,51%), у 57 обследуемых детей наблюдали признаки астматического синдрома (14,52%), прочие аллергические состояния (хейлит, пищевая, контактная аллергия) отмечены у 32 детей.

Итак, иммунитет у детей 10-14 лет, проживающих в поселках ЦБК, отличается более выраженным дефицитом фагоцитарной защиты, Т-лимфоцитов, IgA на фоне чрезвычайного уровня регистрации повышенных концентраций реагинов. Несмотря на несколько иной климат в Коряжме и Сыктывкаре, существенных различий средних параметров иммунной защиты у детей более северных по расположению г. Архангельска и Новодвинска не выявлено. Возможно, что экологическая обстановка в рассматриваемых поселениях накладывает более сильный отпечаток и превалирует над влиянием климата. Более высокие, чем в области, уровни регистрации дефицита IgA среди детей указывают на влияние экологического неблагополучия в поселениях при ЦБК на процесс возрастного формирования иммунной системы. Визитной же карточкой ЦБК является реагиновый вариант иммунного ответа.

У взрослых жителей населенных пунктов ЦБК, по сравнению с параметрами иммунного статуса у лиц, проживающих в поселках городского типа, не связанных с деревообрабатывающей и целлюлозной промышленностью, регистрируется более высокая частота дефицита содержания Т-лимфоцитов (у 329 человек, 77,96%), в том числе у 159 женщин (63,37%) и 147 мужчин (79,03%). Концентрации  $CD10^+$  в средних результатах у мужчин были несколько выше ( $0,46 \pm 0,03$  и  $0,31 \pm 0,02 \cdot 10^9$  кл/л). Содержание РЭА значительно выше, чем у детей ( $4,13 \pm 0,08$  и  $1,65 \pm 0,07$  нг/мл;  $p < 0,001$ ); у мужчин выше, чем у женщин (соответственно  $2,36 \pm 0,05$  и  $1,78 \pm 0,03$   $p < 0,01$ ). Однако уровни регистрации повышенных концентраций среди мужчин и женщин были фактически одинаковыми (19,89 и 17,79%). Среди взрослых жителей поселков с ЦБК высок уровень дефицита сывороточного IgA (36,02 у женщин и 33,87% среди мужчин) и дефицита фагоцитарной защиты (соответственно 17,79 и 15,59%) на фоне довольно высоких концентраций IgE (повышены концентрации у 16,10% женщин и 15,44% мужчин). На этом фоне наблюдается относительно высокое содержание в крови цитотоксических лимфоцитов ( $CD8^+$ ) и натуральных киллеров ( $CD16^+$ ); среднее содержание цитотоксических лимфоцитов было  $0,28 \pm 0,06 \cdot 10^9$  кл/л, концентрации  $CD16^+$  составило  $0,18 \pm 0,04 \cdot 10^9$  кл/л, что выше, чем у лиц, проживающих в более благоприятной экологической обстановке (соответственно  $0,21 \pm 0,04 \cdot 10^9$  кл/л,  $0,11 \pm 0,03 \cdot 10^9$  кл/л). Среди лиц, проживающих в городах, не имеющих промышленных предприятий данного профиля, частота регистрации повышенных уровней реагинов среди взрослых в 2-2,5 раза ниже. Среди взрослых коррелятивной связи содержания IgE с аллергическими болезнями не выявлено, но все-таки из 59 лиц с повышенными уровнями IgE в

крови у 57 в анамнезе аллергический фон: в 17 случаях нейродермит, 8 болели экземой, астматический синдром и вазомоторный ринит отмечен в анамнезе 32 обследуемых.

**Выводы:** выявлено влияние производства ЦБК на иммунную систему детей и взрослых, жителей населенных пунктов, где расположены предприятия данного профиля: наблюдается активизация лимфопролиферации, активизация клеточно-опосредованной цитотоксичности, антителообразования, в том числе IgE, на фоне распространенного дефицита IgA, фагоцитарной защиты и функциональной недостаточности Т-лимфоцитов и реактивного повышения уровней РЭА в крови. Содержание РЭА прямо взаимосвязано с уровнем лимфопролиферации (по концентрации  $CD10^+$ ), активностью натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов, а также содержанием IgE. Создается впечатление, что указанные реакции являются следствием повышения РЭА, как фактора, стимулирующего пролиферативные процессы. В то же время, уровень РЭА отрицательно взаимосвязан с активностью фагоцитов, дефицит которой может быть фактором, стимулирующим поступление РЭА в кровь.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Алексеева, М.Л.* Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты клинико-диагностического использования / *М.Л. Алексеева, Е.В. Гусарова, С.М. Муллабаева* // Проблемы репродукции. – 2005. - №3. – С. 65.
2. *Аленова, А.Х.* Влияние атмосферных загрязнений на клинико-иммунологические показатели / *А.Х. Аленова, Н.И. Буравлева, С.И. Болгова, Г.Г. Деревянко* // Здоровоохранение Казахстана. – 1992. - №8. – С. 718-719.
3. *Добродеева, Л.К.* Иммунологическая реактивность, состояние здоровья населения Архангельской области / *Л.К. Добродеева, Л.П. Жилина* – Екатеринбург: УрО РАН, 2004. – 227 с.
4. *Добродеева, Л.К.* Состояние иммунной системы у лиц, проживающих на Севере в зонах различной степени экстремальности // Иммунология. – 2004. - №4. – С. 299-301.
5. *Павленко, А.Ф.* Раково-эмбриональный антиген: строение и антигенные свойства / *А.Ф. Павленко, А.В. Курика, Ю.С. Оводов* // Успехи современной биологии. – 1988. - Вып. 3(6), т. 106. – С. 412.
6. *Саныбаев, В.А.* Оценка иммунного статуса у рабочих Кадамжайского сурьмяного комбината / *В.А. Саныбаев, Р.Н. Омурзанова* // Метод., организ. итог масс. иммун. обслед. – Ангарск, 1987. – С. 103-104.
7. *Шишкина, В.В.* Изменение уровней опухолевых маркеров у работающих с различными химически активными веществами / *В.В. Шишкина, Э.Д. Чеботарева, С.С. Замятин* // Метод., организ. итог масс. иммун. обслед. – Ангарск, 1987. – С. 51-56.
8. *Ahnen, D.J.* Ultrastructural localization of carcinoembryonic antigen in normal intestine and colon cancer: abnormal distribution of CEA on the surfaces of colon cancer cells / *D.J. Ahnen, P.K. Nakane, W.R. Brown* // Cancer. – 1982.- May 15. – P. 2077-2090.
9. *Nouwen, E.J.* Immunohistochemical localization of placental alkaline phosphatase, carcinoembryonic antigen, and cancer antigen 125 in normal and neoplastic human lung / *E.J. Nouwen, D.E. Pollet, M.W. Eerdeken* // Cancer Res. – 1986. – Feb; 46(2). – P.866-876

## LEVELS OF CANCER-EMBRYONIC ANTIGEN CONTENT AND LYMPHOPROLIFERATION AT INHABITANTS OF INDUSTRIAL CITIES OF RUSSIA NORTH WITH TOWN-GENERATING ENTERPRISE – PULP-AND-PAPER COMBINE

© 2009 O.V. Krivonogova, V.P. Repina, O.A. Stavinskaya, L.K. Dobrodeeva  
Institute of Environmental Physiology UB RAS, Arkhangelsk  
Article is received 2009/10/09

In work influence of pulp-and-paper combine manufacture on immune system of the people living in settlements where the given enterprises are located is studied. Interrelation CEA with activity of lymphocytes proliferation, cytotoxic activity of immunocompetent cells and the maintenance of regains are established. Are drawn conclusions on CEA influence on phagocytic activity of cells.

Key words: *proliferation, antigenes, regaines, industry*

---

*Olga Krivonogova, Graduate Student*  
*Veronika Repina, Candidate of Biology, Research Fellow.*  
*E-mail: repina-veronika@yandex.ru*  
*Olga Stavinskaya, Candidate of Biology, Research Fellow*  
*Liliya Dobrodeeva, Doctor of Medicine, Professor, Deputy*  
*Director on Scientific Questions*