

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 613.63/64-092:612.017.1]-078.33

*Долгих О.В.^{1,2,3}, Отавина Е.А.¹, Казакова О.А.¹, Гусельников М.А.¹***ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ У РАБОТАЮЩИХ
В УСЛОВИЯХ КОМБИНИРОВАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВРЕДНЫХ
ФИЗИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**¹ ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, г. Пермь;² ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», 614990, г. Пермь;³ ФГБОУ ВПО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», 614990, г. Пермь

Проведено обследование работающих на производстве фталевого ангидрида со стажем работы более 10 лет, подвергающихся воздействию комплекса вредных производственных факторов, включающих химические вещества, шум, тяжесть и напряжённость трудового процесса. Группу сравнения составили работники административного звена. Установлено превышение предельно допустимых концентраций (ПДК) фталевого ангидрида (2,2—6,3 мг/м³ при ПДК 1,0 мг/м³), а также уровня общей и локальной вибрации и тепловой нагрузки на рабочих местах, что соответствует классу 3.2—3.3 условий труда по показателю вредности и опасности производственной среды. Идентифицированы эквивалентные уровни шума с наибольшими значениями на рабочих местах аппаратов окисления (84,6 дБА). Установлено снижение фагоцитарной активности (относительного фагоцитоза, фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса в 1,13, 1,39 и 1,26 раза соответственно) относительно группы сравнения, а также снижение уровня сывороточного иммуноглобулина G по отношению к норме. По результатам проточной цитометрии выявлено достоверное снижение экспрессии CD95 T-клеточных рецепторов. В результате аллергосорбентного тестирования показано увеличение уровня специфической сенсибилизации к фталевому ангидриду по его метаболиту — фталевой кислоте у 79,2% работающих. Показатели иммунной регуляции CD95, фагоцитарная активность, IgE, специфический к фталевому ангидриду, отражающие особенности иммунной регуляции у работников производства фталевого ангидрида, рекомендуется использовать в качестве маркёров эффекта при оценке риска здоровью работающих в условиях комбинированного воздействия вредных физических и химических факторов.

Ключевые слова: вредные производственные факторы; фталевый ангидрид; иммунная регуляция.

Для цитирования: Долгих О.В., Отавина Е.А., Казакова О.А., Гусельников М.А. Особенности иммунной регуляции у работающих в условиях комбинированного воздействия вредных физических и химических факторов. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2017; 61(6): 330—333. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2017-61-6-330-333>

*Dolgikh O.V.^{1,2,3}, Otavina E.A.¹, Kazakova O.A.¹, Gusel'nikov M.A.¹***THE CHARACTERISTICS OF IMMUNE REGULATIONS IN INDIVIDUALS WORKING
IN CONDITIONS OF COMBINED IMPACT OF HARMFUL PHYSICAL
AND CHEMICAL FACTORS**¹The Federal Scientific Center of Medical Preventive Technologies of Management of Population Health Risks, Perm, 614045, Russian Federation;²The Perm State National Research Institute, Perm, 614990, Russian Federation;³The Perm National Research Polytechnic University, 614990, Perm, Russian Federation

The article presents results of the examination of workers of phthalic anhydride manufacture with work experience more than 10 years underwent impact of complex of harmful factors of production including chemical substances, noise, difficulty and intensity of working process. The group of comparison consisted of employees of administration department. The study established exceeding of both maximum permissible concentration (MPC) of phthalic anhydride (2.2-6.3 mg/m³ at MPC 1.0 mg/m³) and level of total and local vibration and thermal load at work places that corresponds to class 3.2-3.3 of work conditions on indicator of harmfulness and danger of industrial environment. The equivalent levels of noise with maximal values at work places of machinery operators of oxidation (84.6 dBA) are identified. The study established decreasing of phagocytic activity (relative phagocytosis, phagocytic number and phagocytic index in 1.13, 1.39 and 1.26 times correspondingly) relative to group of comparison and also decreasing of level of serum immunoglobulin G in relation of standard. On the basis of flow cytometry, the reliable decreasing of expression of CD95 T-cell receptors is established. The results of allergen-sorbent testing demonstrated increasing of the level of specific sensitization to phthalic anhydride by its metabolite of phthalic acid in 79.2% of

workers. The indices of immune regulation CD95, phagocytic activity, specific to anhydride IgE, reflecting characteristics of immune regulation in workers of phthalic anhydride manufacture are recommended to be applied as markers of effect during assessment of health risk in people working in conditions of combined impact of physical and chemical factors.

Key words: *harmful factors of production; phthalic anhydride; immune regulation.*

For citation: Dolgikh O.V., Otavina E.A., Kazakova O.A., Gusel'nikov M.A. The characteristics of immune regulations in individuals working in conditions of combined impact of harmful physical and chemical factors. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal)*. 2017; 61 (6): 330-333. (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2017-61-6-330-333>

For correspondence: Oleg V. Dolgikh, doctor of medical sciences, the head of the department of immunologic methods of diagnostic of the Federal Scientific Center of Medical Preventive Technologies of Management of Population Health Risks, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: oleg@fcrisk.ru

Information about authors:

Dolgikh O.V., <http://orcid.org/0000-0003-4860-3145>

Otavina E.A., <http://orcid.org/0000-0002-6173-6017>

Kazakova O. A., <http://orcid.org/0000-0002-0114-3930>

Gusel'nikov M.A., <http://orcid.org/0000-0002-0711-0259>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 25 July 2017

Accepted 08 August 2017

Решение задачи сохранения здоровья трудоспособного населения требует комплексного научного исследования для выявления специфики воздействия производственной среды на функциональные маркерные показатели регуляторных систем организма, прежде всего компоненты системы иммунной регуляции, определяющие адаптационный потенциал в условиях неблагоприятного средового окружения [1—4]. Фталевый ангидрид вызывает раздражение кожи, слизистых оболочек глаз и носа, способен вызывать аллергические реакции, эозинофилию [5]. Установлено, что фталевый ангидрид приводит к развитию бронхиальной астмы, а после длительного контакта с этим веществом отмечались аллергические кожные реакции, результатом которых обычно являлся аллергический дерматит [6]. Поскольку фталевый ангидрид никак не действует на сухую кожу, вероятно, фактическим раздражителем является фталевая кислота, которая образуется при контакте ангидрида с водой. Пороговая концентрации фталевый ангидрида, вызывающая сенсибилизацию у работников фталевый производства, составляет 1,5 мг/м³ [5]. Известно, что условия тяжёлого и напряжённого труда работников производства фталевый ангидрида характеризуются воздействием сложного комплекса химических веществ в воздухе рабочей зоны, производственным шумом, неблагоприятным микроклиматом [6].

Имеются ограниченные сведения о реакциях организма на воздействие фталевый ангидрида в условиях производственной экспозиции в комбинации с другими факторами производственной среды [7—9].

Развитие направлений исследований и методической базы в изучении особенностей иммунного статуса работников в условиях комбинированного воздействия вредных производственных факторов необходимо для профилактического обеспечения путей защиты и стабилизации здоровья работающего человека в условиях воздействия вредных производственных факторов.

Цель работы — исследование показателей иммунной регуляции у работающих в условиях воздействия физических и химических факторов.

Материал и методы

Обследованы 65 мужчин, работающих на производстве фталевый ангидрида на рабочих местах аппаратчиков окисления, чешуирования, абсорбции, осаждения, конденсации, производства химических реактивов, подготовки сырья и отпуска полуфабрикатов и продукции. На производстве фталевый ангидрида организм работников подвергается воздействию комплекса вредных производственных факторов, включающих химические вещества, шум, тяжесть и напряжённость трудового процесса. Для клинико-лабораторных исследований отобрали группу наблюдения со стажем работы более 10 лет ($n = 26$). При этом в качестве показателей сравнения использовали данные обследования административных работников предприятия, условия работы которых находились вне воздействия исследуемых производственных факторов ($n = 39$). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и стажу.

Обследование выполнено в соответствии с соблюдением этических норм, изложенных в пере-

Иммунологические показатели работающих, имеющих стаж работы более 10 лет, на производстве фталевого ангидрида

Показатель	Референсный интервал	Группа наблюдения	Группа сравнения
CD3+CD95+-лимфоциты, абс., $10^9/\text{дм}^3$	0,63—0,97	$0,544 \pm 0,216^{*/**}$	$0,962 \pm 0,227$
CD3+CD95+-лимфоциты, отн., %	39—49	$25,5 \pm 1,765$	$38,143 \pm 8,382$
IgE к фталевому ангидриду, МЕ/см ³	0—0,1	$0,244 \pm 0,08^{*/**}$	$0,136 \pm 0,037$
Уровень фагоцитоза, %	35—60	$42,292 \pm 5,242$	$44,375 \pm 3,934$
Фагоцитарное число, усл. ед.	0,8—1,2	$0,81 \pm 0,155^*$	$0,867 \pm 0,121$
Фагоцитарный индекс, усл. ед.	1,5—2	$1,85 \pm 0,131$	$1,888 \pm 0,122$
Абсолютный фагоцитоз, $10^9/\text{дм}^3$	0,964—2,988	$2,484 \pm 0,646$	$2,311 \pm 0,296$
IgG, г/дм ³	10—18	$10,663 \pm 0,669^*$	$10,755 \pm 0,691$
IgM, г/дм ³	1,1—2,5	$1,54 \pm 0,274$	$1,439 \pm 0,109$
IgA, г/дм ³	1,1—3	$1,965 \pm 0,368$	$2,003 \pm 0,194$

Примечание. * — разница достоверна относительно референсного уровня ($p < 0,05$), ** — разница достоверна относительно группы сравнения ($p < 0,05$).

смотренной версии Хельсинкской декларации 1975 г. с дополнениями 2008 г. Все участники были проинформированы о возможных изменениях состояния здоровья, связанных с работой, и подписали информированное согласие.

Маркёры клеточной дифференцировки изучали методом проточной цитометрии — определения популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+CD56+, CD25+, CD95+, CD127–, bax, bcl2, TNFR) на проточном цитометре FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson» с использованием универсальной программы CellQuest Pro.

Фагоцитарную активность определяли с использованием формализированных эритроцитов барана. Содержание сывороточных иммуноглобулинов классов А, М и G (IgA, IgM и IgG) исследовали методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Уровни IgE общего определяли методом иммуноферментного анализа, специфические антитела к фталевому ангидриду по его метаболиту — фталевой кислоте по критерию IgE к фталевому ангидриду — методом аллергосорбентного тестирования.

Популяции и субпопуляции лимфоцитов по CD-маркёрам фенотипировали методом мембранной иммунофлюоресценции на проточном цитофлюориметре, использовали панели меченых моноклональных антител к мембранным CD-рецепторам, суммарно регистрируя не менее 10 000 событий.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики, рассчитывали среднее арифметическое и его стандартную ошибку ($M \pm m$) и t -критерий Стьюдента. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

На исследуемом производстве фталевого ангидрида работающие основной группы подвергались воздействию комплекса вредных произ-

водственных факторов, включающих химические вещества, шум, тепловую нагрузку, тяжесть и напряжённость трудового процесса. Установлены эквивалентные уровни шума в диапазоне 67,0—84,6 дБА с наибольшими показателями на рабочих местах аппаратчиков окисления (84,6 дБА), кристаллизации и абсорбции, а также производства химических реактивов (84 дБА), чешуирования (83 дБА), что соответствовало классу вредности 3.1 условий труда. Вибрация общая на рабочих местах: аппаратчика — 104 дБ (при ПДУ 112 дБ); локальная вибрация — 122 дБ (при ПДУ 126 дБ) (класс условий труда 2).

Тепловая нагрузка среды достигала максимальных значений на рабочем месте аппаратчика перегонки 28,0°C, аппаратчика чешуирования и аппаратчика осаждения — 25,3°C при ПДУ < 25,2°C (класс условий труда 3.1—3.2).

Химическая экспозиция на рабочих местах производства фталевого ангидрида связана с присутствием вредных веществ 2-го и 3-го классов опасности, таких как фумаровая кислота, диметилбензол (ксилол), фталевый ангидрид. Превышением предельно допустимых концентраций, в частности, характеризуются фталевый ангидрид — 2,2—6,3 мг/м³ при ПДК 1,0 мг/м³, малеиновый ангидрид — 1,2—3,0 мг/м³ при ПДК 1,0 мг/м³ (класс условий труда 3.1—3.2).

Таким образом, условия труда относятся к классу 3.2 по показателю вредности и опасности производственной среды (Р 2.2.2006—05).

Проведённое обследование работающих основной группы со стажем работы более 10 лет показало функциональные изменения системы иммунной регуляции. Показатели фагоцитарной активности не отличались от физиологической нормы, однако относительно показателей группы сравнения выявлено снижение относительного фагоцитоза, фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса в 1,13, 1,39 и 1,26 раза соответственно ($p < 0,05$).

Показатели CD-иммунограммы соответствовали референсному диапазону, однако наблюдалось снижение относительного и абсолютного содержания маркера CD95, отвечающего за иммунорегуляцию и апоптоз, у всех обследованных основной группы ($p < 0,05$) (см. таблицу). Выявлены разнонаправленные изменения содержания сывороточных IgA, IgM и IgG в среднем без отклонений относительно возрастной нормы и группы сравнения за исключением IgG, уровень которого по отношению к норме был достоверно снижен у 33,3% лиц основной группы по критерию кратности превышения нормы ($p < 0,05$).

Одновременно у 8,3% обследованных повышен по сравнению с референсным уровнем показатель общей сенсibilизации при отсутствии достоверных различий, в среднем содержание IgE общего составило $65,14 \pm 54,72$ МЕ/см³ (референсный уровень менее 149,9 МЕ/см³). В то же время показано увеличение уровня специфической сенсibilизации к фталевому ангидриду по его метаболиту — фталевой кислоте у 79,2% работающих группы наблюдения ($0,244 \pm 0,080$ усл. ед., референсный уровень менее 0,1 усл. ед.; $p < 0,05$).

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают выявленный в проведенных ранее исследованиях негативный характер комбинации условий труда на производстве фталового ангидрида (шумовой и химический факторы) [6]. Фталевый ангидрид оказывает раздражающее действие, способное вызывать аллергические реакции [Рязанов В.А.], что не только подтверждено нашими исследованиями, но и установлен специфический к фталевому ангидриду (по критерию IgE к фталевой кислоте) характер выявленной сенсibilизации. Нами выявлены достоверные изменения иммунной регуляции в условиях комбинации химических и физических факторов, характеризующиеся нарушением запуска и регуляции процесса апоптоза у работающих основной группы, связанные со снижением экспрессии Fas-рецептора (CD95+) ($p < 0,05$). Воздействие на рецепторные системы (иммунные кластеры дифференцировки и эндотелий сосудов) комбинации физических и химических факторов приводит к угнетению клеточной гибели, формированию агрессивного избыточного иммунного ответа, играющего важную роль в активации процесса сенсibilизации.

Таким образом, обследование работающих в условиях комбинированного воздействия вредных физических и химических факторов показало, что снижение фагоцитарной активности, экспрессии CD95 T-клеточных рецепторов, а также повышение специфической сенсibilизации к факторам производственной среды, что характеризует комбинированный характер действия химических и физических факторов производства фталового ангидрида,

отражают особенности иммунной регуляции и могут служить в качестве маркерных показателей ранних нарушений здоровья работающих.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(п. п. 4, 8, 9 см. REFERENCES)

1. Долгих О.В., Кривцов А.В., Старкова К.Г., Бубнова О.А. Иммуногенетические изменения у работающих в условиях сочетанного воздействия производственного шума и пыли. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015; (12): 21—5.
2. Долгих О.В., Старкова К.Г., Кривцов А.В., Бубнова О.А. Вариабельность иммунорегуляторных и генетических маркеров в условиях комбинированного воздействия факторов производственной среды. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(1): 45—8.
3. Старкова К.Г., Кривцов А.В., Бубнова О.А. Особенности иммунной регуляции у работников химического производства. *Российский иммунологический журнал*. 2015; 9(3): 214—6.
5. Куценко С.А. *Основы токсикологии*. СПб.: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 2002.
6. Салимгареева Т.М., Каримова Л.К., Бейгул Н.А., Маврина Л.Н., Гимаева З.Ф. Гигиенические аспекты оценки условий труда и их влияния на здоровье работников, занятых в производстве фталового ангидрида. *Пермский медицинский журнал*. 2015; 32(4): 92—6.
7. Шорин С.С., Рахметова А.М., Ахметова Н.Ш., Тебеннова К.С., Туганбекова К.М., Алшынбекова Г.К. и др. Состояние окислительного метаболизма и иммунитета у рабочих резинотехнического производства. *European Researcher. Series A*. 2013; 56(8-1): 2031—8.

REFERENCES

1. Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Starkova K.G., Bubnova O.A. Immune and genetic changes in workers exposed to industrial dust. *Meditina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2015; (12): 21—5. (in Russian)
2. Dolgikh O.V., Starkova K.G., Krivtsov A.V., Bubnova O.A. Variability of immunoregulatory and genetic markers in conditions of the combined effects of industrial environmental factors. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 95(1): 45—8. (in Russian)
3. Starkova K.G., Krivtsov A.V., Bubnova O.A. The characteristics of immune regulation in workers of chemical manufacturing. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2015; 9(3): 214—6. (in Russian)
4. Yurchenko M., Shlapatska L.M., Sidorenko S.P. The multilevel regulation of CD95 signaling outcome. *Exp. Oncol*. 2012; 34(3): 153—9.
5. Kutsenko S.A. *Fundamentals of Toxicology [Osnovy toksikologii]*. St. Petersburg; 2002. (in Russian)
6. Salimgareeva T.M., Karimova L.K., Beygul N.A., Mavrina L.N., Gimaeva Z.F. Hygienic aspects for assessment of labour conditions and their influence on healthy workers engaged in phthalic anhydride industry. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 32(4): 92—6. (in Russian)
7. Shorin S.S., Rakhmetova A.M., Akhmetova N.Sh., Tebenova K.S., Tuganbekova K.M., Alshynbekova G.K., et al. Oxidative metabolism state and immunity in industrial rubber production workers. *European Researcher. Series A*. 2013; 56(8-1): 2031—8. (in Russian)
8. Descotes J., Nicolas B., Vial T. Assessment of immunotoxic effects in humans. *Clin. Chem*. 1995; 41(12): 1870—3.
9. Mulder G.J. *Metabolic Activation of Industrial Chemicals and Implications for Toxicity. Toxicology of Industrial Compounds*. London: Taylor & Francis Ltd; 1995.