

Сергей Владимирович Кашанский (Sergey V. Kashanskiy),
вед. науч. сотр. отд. «Медицина труда» ФБУН ЕМНЦ
ПОЗРПП Роспотребнадзора, канд. мед наук.
<http://orcid.org/0000-0002-9248-4406>
Лаура Ерболатовна Чуленбаева (Laura Ye. Chulenbayeva),
докторант PhD, ЕНУ им. А.Н. Гумилева
<https://orcid.org/0000-0002-8691-9485>

Масыгут Рахимович Мынжанов (Masygut R. Mynzhanov),
проф. каф. молекулярной биологии и микробиологии Гос.
медицинского университета г. Семей, д-р биол. наук.
<https://orcid.org/0000-0002-1077-5040>
Гулжан Оралбековна Ильдербаева (Gulzhan O. Ilderbayeva),
Преп. каф. физиологич. дисциплин Госу. медицинского уни-
верситета г. Семей, PhD.
<https://orcid.org/0000-0002-5854-8410>

УДК 613.6:616-057

Долгих О.В.^{1,2}, Старкова К.Г.¹

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ У РАБОТАЮЩИХ НА ПРЕДПРИЯТИИ ПОДЗЕМНОЙ ДОБЫЧИ ХРОМИТОВЫХ РУД

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», ул. Монастырская, 82, Пермь, Россия, 614045;

²ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», ул. Букирева, 15, Пермь, Россия, 614990

Изучение особенностей иммунной регуляции у работающих на предприятии по подземной добыче хромитовых руд показало, что при повышенной концентрации хрома в крови наблюдалось возрастание фагоцитарной активности по сравнению с физиологической нормой у 25,7% работающих с достоверным ее изменением по критерию фагоцитарного индекса, а также достоверное повышение абсолютного и относительного фагоцитоза и фагоцитарного числа относительно значений группы сравнения в 1,2–1,33 раза. Установлено снижение содержания IgM в 1,2 раза относительно группы сравнения в сочетании с дефицитом IgG и возрастанием продукции IgA по сравнению с референтными уровнями. Выявлено смещение баланса клеточных субпопуляций и перестройка Т-клеточных рецепторов с угнетением регуляторного маркера CD95 у 90,0% работающих группы наблюдения и повышением количества CD4⁺CD25⁺CD127⁺-лимфоцитов, а также возрастанием CD3⁺- и CD4⁺-клеток соответственно в 1,5 и 1,2 раза относительно показателей группы сравнения. Отмечено нарушение запуска и регуляции процесса апоптоза через снижение экспрессии Fas-рецептора и изменение баланса регуляторных белков Bcl-2 и Bax по сравнению с установленным нормативом у 50,0–62,5% работающих, с достоверным повышением уровня Bax относительно группы сравнения в 2,6 раза.

Ключевые слова: иммунная регуляция; иммуноглобулины; фагоцитоз; апоптоз; хром; производственное воздействие

Для цитирования: Долгих О.В., Старкова К.Г. Особенности иммунной регуляции у работающих на предприятии подземной добычи хромитовых руд. *Мед. труда и пром. экол.* 2018. 11: 21–24. <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2018-11-21-24>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Oleg V. Dolgikh^{1,2}, Ksenia G. Starkova¹

IMMUNE REGULATION FEATURES IN WORKERS ENGAGED INTO UNDERGROUND MINING OF CHROMITE ORES

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82, Monastyrskaya str., Perm, Russia, 614045;

²Perm State National Research University, 15, Bukireva str., Perm, Russia, 614990

The study of immune regulation features in workers engaged into underground mining of chromite ores demonstrated that high serum chromium levels were associated with increased phagocytic activity, if compared to physiologic normal values, in 25.7% of the workers. Findings also are phagocytic activity reliably changed by phagocytic index criterion, and significantly (1.2–1.33 times) increased absolute and relative phagocytosis and phagocytic index vs. the reference group values. IgM levels appeared 1.2 times lower vs. the reference group values, in association with IgG deficiency and increased IgA production vs. the reference values. The authors also revealed changes in cellular subpopulations balance and T-cell receptors transformation, with depressed regulatory marker CD95 in 90.0% in the main group workers, and higher number of CD4⁺CD25⁺CD127⁺ lymphocytes, increased CD3⁺ and CD4⁺ cells 1.5- and 1.2-fold respectively vs. the reference group values. Other findings are disordered launching and regulation of apoptosis via lower Fas-receptor expression and changed balance of regulatory proteins Bcl-2 and Bax vs. the normal value in 50.0–62.5% of the workers, with reliable 2.6-fold increase of Bax level vs. the reference group.

Key words: immune regulation; immunoglobulins; phagocytosis; apoptosis; chromium; occupational exposure

For citation: Dolgikh O.V., Starkova K.G. Immune regulation features in workers engaged into underground mining of chromite ores. *Med. труда i prom. ekol.* 2018. 11: 21–24. <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2018-11-21-24>

Sponsorship: The study had no sponsorship.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Введение. Решение проблемы сохранения здоровья и повышение качества жизни трудоспособного населения требует проведения исследовательских работ с целью изучения воздействия специфических факторов производственной среды, в первую очередь, на состояние адаптивных систем организма, ранней диагностики формирования профессионально обусловленных заболеваний на основе выделения маркерных показателей, отражающих особенности производственного воздействия [1,2]. Иммунной системе принадлежит ведущая роль в поддержании гомеостаза и адаптации к измененным условиям существования, при этом компоненты системы иммунной регуляции могут выступать в качестве индикаторных показателей состояния здоровья, характеризуя патогенетические механизмы иммуноопосредованных, аллергических, пролиферативных или аутоиммунных состояний [3–5].

Современное промышленное производство отличается большое количество химических веществ, которые, насыщая воздух рабочей зоны, могут негативно воздействовать на состояние здоровья работающих, в том числе и на функциональное состояние системы иммунной регуляции. Металлы способны оказывать иммунотоксическое действие, угнетая активацию иммунокомпетентных клеток, проявлять мутагенный и канцерогенный эффект, а также стимулировать иммунную активность, обнаруживая сенсibilизирующие свойства [6,7].

Соединения хрома, который встречается в основном в форме Cr(III) и Cr(VI), рассматриваются как потенциальные профессиональные канцерогены среди работающих, занятых на хромировании, производстве нержавеющей стали, в пигментной промышленности, а также на добыче хромитовых руд. Специфическое воздействие хрома на здоровье определяется, в первую очередь, цитотоксичностью, генотоксичностью и канцерогенными свойствами через окислительный стресс и повреждение тканей, модулирование регуляции генов апоптоза. Кроме того, соединения хрома способны влиять на иммунную реактивность, проявляя как стимулирующие, так и иммуносупрессивные эффекты на Т- и В-лимфоциты, макрофаги, продукцию цитокинов и иммунный ответ, индуцируя реакции гиперчувствительности [8,9].

Цель работы — исследование особенностей иммунной регуляции у работающих на предприятии по подземной добыче хромитовых руд.

Материалы и методы. Обследованы работающие на предприятии по добыче и переработке (обогащению) хромитовых руд ОАО Сарановская шахта «Рудная», г. Сараны. Группу наблюдения составили 70 человек (средний возраст $38,74 \pm 1,08$ года), занятых на рабочих местах горнорабочего, проходчика, машиниста буровой установки, крепильщика, машиниста скреперной лебедки, бурильщика шпуров, горного мастера. При этом группа сравнения представлена 39 сотрудниками, которые не контактировали с вредными производственными факторами (средний возраст $37,41 \pm 1,46$ года). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, стажу.

Исследование массовых концентраций хрома в биосредах работающих проводилось методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой в соответствии с МУК 4.1.3230–14 на масс-спектрометре Agilent 7500_{cx} (Agilent Technologies Inc., США). Определение особенностей иммунной регуляции проводилось по показателям фагоцитарной активности с использованием в качестве объектов фагоцитоза формализированные эритроциты барана. Уровни сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов А,

М, G исследовались методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, содержание IgE общего исследовалось с помощью иммуноферментного анализа на анализаторе «EL808IU» (BioTek, США). Специфические антитела (IgE к хрому) определялись методом аллоргосорбентного тестирования с ферментной меткой.

Популяции и субпопуляции лимфоцитов фенотипировались по мембранным CD-маркерам (CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD25⁺, CD3⁺CD95⁺, CD127⁺) с применением панели меченых моноклональных антител (Becton Dickinson, США). Экспрессия маркеров апоптоза рецептора к фактору некроза опухоли (TNFRI), апоптогенных белков Bcl-2 и Вах, транскрипционный фактор p53 определялись методом мембранной иммуофлюоресценции на проточном цитометре FACSCalibur (Becton Dickinson, США), суммарно регистрировалось не менее 10 тыс. событий.

Для статистического анализа полученных результатов использовался пакет прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft, США), метод вариационной статистики с расчетом среднего арифметического ($\bar{M}$) и стандартной ошибки среднего (σ). Достоверность различий оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента, различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Работники основных специальностей горнодобывающего производства при шахтной добыче хромитовых руд подвергаются сочетанному воздействию вредных производственных факторов, таких как вибрация, шум, пыли преимущественно фиброгенного действия, содержащей ряд соединений хрома, в том числе диоксид триоксида, которые обладают высокой токсичностью и канцерогенностью. При оценке тяжести труда работников горнорудного производства условия труда были определены как тяжелые с классом условий труда 3.1 у горного мастера, классом условий труда 3.2 горнорабочего, крепильщика, машиниста буровой установки и классом условий труда, классом условий труда 3.3 у проходчика, бурильщика шпуров, машиниста скреперной лебедки (согласно Руководству Р 2.2.2006–05).

Химико-аналитическое исследование содержания контаминантов в крови работающих в подземной шахте по добыче хромитовых руд показало превышение референтных уровней по содержанию хрома у 29% обследованных, в среднем в 1,25 раза, различия достоверны по кратностям превышения нормы (группа наблюдения $0,00486 \pm 0,00084$ мкг/см³, референтный интервал $0,00265–0,0039$ мкг/см³, $p < 0,05$).

Клинико-лабораторное обследование работающих группы наблюдения выявило существенные сдвиги показателей иммунной регуляции в условиях воздействия соединений хрома на производстве (табл.). Так, отмечена тенденция к возрастанию фагоцитарной активности по сравнению с физиологической нормой у 14,3–25,7% работающих с достоверным изменением по критерию фагоцитарного индекса, различия достоверны по кратностям превышения нормы ($p < 0,05$). Кроме того, выявлено достоверное повышение абсолютного и относительного фагоцитоза и фагоцитарного числа относительно значений группы сравнения в 1,33, 1,22 и 1,2 раза соответственно ($p < 0,05$).

Установлены разнонаправленные изменения содержания сывороточных иммуноглобулинов А, М и G с преимущественным дефицитом IgG и повышением IgA по сравнению с возрастной нормой (различия достоверны по кратностям превышения нормы, $p < 0,05$), а также снижением уровня IgM относительно группы сравнения в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Таблица

Показатели иммунной регуляции у работающих в условиях экспозиции соединениями хрома
Immune regulation parameters in workers exposed to chromium compounds

Показатель	Группа сравнения	Группа наблюдения	p
CD3 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /дм ³	1,185±0,21	1,764±0,426	0,019
CD3 ⁺ -лимфоциты, %	68,385±3,967	72,545±4,057	0,118
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /дм ³	0,724±0,163	1,106±0,178	0,021
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лимфоциты, %	41,231±3,694	45,364±4,336	0,101
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /дм ³	0,397±0,08	0,572±0,151	0,056
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лимфоциты, %	23,462±3,763	23,818±4,268	0,974
CD3 ⁺ CD25 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /дм ³	0,357±0,178	0,349±0,126	0,896
CD3 ⁺ CD25 ⁺ -лимфоциты, %	15,5±31,765	13,7±3,786	0,571
CD3 ⁺ CD95 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /дм ³	0,523±0,597	0,635±0,27	0,410
CD3 ⁺ CD95 ⁺ -лимфоциты, %	22,5±31,765	24,4±6,661	0,632
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /дм ³	0,149±0,054	0,09±0,033	0,240
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁺ -лимфоциты, %	6,15±7,115	3,604±0,819	0,005
Вах, %	3,63±9,911	9,407±3,799	0,013
Bcl-2, %	0,62±5,591	2,081±1,48	0,097
TNFR1 ⁺ , %	2,07±6,353	1,37±0,571	0,254
p53, %	0,68±0,127	1,183±0,523	0,057
Абсолютный фагоцитоз, 10 ⁹ /дм ³	1,824±0,266	2,435±0,267	0,002
Процент фагоцитоза, %	42,821±3,388	47,886±2,898	0,029
Фагоцитарное число, усл. ед.	0,762±0,084	0,905±0,086	0,022
Фагоцитарный индекс, усл. ед.	1,747±0,071	1,845±0,069	0,051
IgG, г/дм ³	11,829±0,745	11,726±0,437	0,817
IgM, г/дм ³	1,603±0,115	1,446±0,103	0,045
IgA, г/дм ³	2,102±0,175	2,257±0,144	0,181
IgE специфический к хрому, МЕ/см ³	0,237±0,048	0,319±0,039	0,05

Примечание: p — достоверность межгрупповых различий.

Одновременно у 41,8% обследованных выявлен повышенный по сравнению с референтным интервалом уровень специфической сенсибилизации к хрому по критерию IgE, также превышающий показатели группы сравнения в 1,35 раза при отсутствии достоверных различий.

Не наблюдалось достоверных отклонений показателей CD-иммунограммы по сравнению с референтными уровнями, за исключением снижения процентного содержания регуляторного маркера CD95⁺ у 90,0% работающих группы наблюдения, а также повышения абсолютного и относительного количества супрессорной субпопуляции CD4⁺CD25⁺CD127⁺-лимфоцитов ($p<0,05$). В то же время отмечено возрастание абсолютного количества CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов в 1,49 и 1,10 раза соответственно относительно показателей группы сравнения ($p<0,05$).

Исследование регуляторных маркеров апоптоза показало функциональные сдвиги в системе обеспечения клеточного гомеостаза через нарушение запуска апоптоза, опосредованного Fas-рецептором (CD95⁺), а также выявило тенденцию к достоверному (по уровню Вах относительно группы сравнения в 2,59 раза, $p<0,05$) повышению экспрессии апоптогенных белков Bcl-2 и Вах по сравнению с установленным нормативом у 50,0–62,5% работающих.

Таким образом, проведенное исследование особенностей иммунной регуляции позволило определить индикаторные показатели состояния иммунологического здоровья работающих в условиях экспозиции соединениями хрома. Полученные данные соответствуют существующим представлениям о способности соединений хрома оказывать

влияние на формирование патологической реактивности иммунной системы, стимулировать иммунокомпетентные клетки, способствуя развитию воспаления, гиперчувствительности, нарушения функции апоптоза, что может явиться пусковым фактором реализации их канцерогенной активности [10–12].

Выводы:

1. Результаты исследования иммунной регуляции у работающих в подземной шахте по добыче хромитовых руд позволили выявить особенности изменения параметров иммунной реактивности, которые проявились повышением фагоцитарной активности, специфической гиперчувствительности, изменением экспрессии Т-клеточных рецепторов в сочетании с нарушением баланса регуляторных апоптогенных факторов (CD95⁺, CD4⁺CD25⁺CD127⁺, Вах).

2. Выделенные показатели могут применяться в качестве индикаторных при оценке нарушений здоровья и иммунного ответа работающих в условиях экспозиции соединениями хрома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 5–9,11,12)

1. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Землянова М.А. Совершенствование стратегических подходов к профилактике заболеваний, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания. *Здоровье населения и среда обитания*. 2013; 11: 14–8.
2. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Кузмина Л.П. Сбережение здоровья работающих и предиктивно-превентивно-персонифицированная медицина. *Мед. труда и пром. экол.* 2013; 6: 7–12.

3. Коленчукова О.А., Савченко А.А. Особенности иммунометаболического статуса у лиц, подверженных воздействию техногенных факторов промышленного производства. *Гигиена и сан.* 2011; 2: 19–22.

4. 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): 330–3.

10. Засорин Б.В., Курмангалиев О.М., Ермуханова Л.С. Особенности иммунного статуса у населения урбанизированных территорий с повышенным содержанием тяжелых металлов. *Гигиена и сан.* 2012; 3: 17–9.

REFERENCES

1. Zajceva N.V., Ustinova O.Ju., Zemljanova M.A. On the determination and proof of damage to human health due to an unacceptable health risk caused by environmental factors. *Zdorov'e naselenija i sreda obitanija.* 2013; 11: 14–8 (in Russian).

2. Izmerov N.F., Boukhtiarov I.V., Prokopenko L.V., Kouzmina L.P. Protecting health of workers and predictive preventive personified medicine. *Med. truda i prom. ekol.* 2013; 6: 7–12 (in Russian).

3. Kolenchukova O.A., Savchenko A.A. The immunometabolic status in persons exposed to technogenous factors of industrial production. *Gigiena i sanitarija.* 2011; 2: 19–22 (in Russian).

4. 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. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii.* 2017; 61(6): 330–3 (in Russian).

5. Duramad P., Holland N.T. Biomarkers of immunotoxicity for environmental and public health research. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2011; 8(5): 1388–401.

6. Lehmann I., Sack U., Lehmann J. Metal ions affecting the immune system. *Met. Ions Life Sci.* 2011; 8: 157–85.

7. McKee A.S., Fontenot A.P. Interplay of innate and adaptive immunity in metal-induced hypersensitivity. *Curr. Opin. Immunol.* 2016; 42: 25–30.

8. Shrivastava R., Upreti R.K., Seth P.K., Chaturvedi U.C. Effects of chromium on the immune system. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2002; 34(1): 1–7.

9. Beaver L.M., Stemmy E.J., Constant S.L., Schwartz A., Little L.G., Gigley J.P., et al. Lung injury, inflammation and Akt signaling following inhalation of particulate hexavalent chromium. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009; 235(1): 47–56.

10. Zasorin B.V., Kurmangaliev O.M., Ermukhanova L.S. Features of the immune status in the population of urban areas with a high content of heavy metals. *Gigiena i san.* 2012; 3: 17–9 (in Russian).

11. Shigematsu H., Kumagai K., Kobayashi H., Eguchi T., Kitaura K., Suzuki S. et al. Accumulation of metal-specific T cells in inflamed skin in a novel murine model of chromium-induced allergic contact dermatitis. *PLoS One.* 2014; 9(1): e85983.

12. Adam C., Wohlfarth J., Haußmann M., Sennefelder H., Rodin A., Maler M. et al. Allergy-Inducing chromium compounds trigger potent innate immune stimulation via ROS-dependent inflammasome activation. *J. Invest. Dermatol.* 2017; 137(2): 367–76.

Поступила 25.09.2018

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Долгих Олег Владимирович (Oleg V. Dolgikh),
зав. отд. иммунобиолог. методов диагностики ФБУН «ФНЦ
медико-профилактич. технологий управления рисками здоро-
вья населения», д-р мед. наук, проф. E-mail: oleg@fcrisk.ru.
<http://orcid.org/0000-0003-4860-3145>

Старкова Ксения Геннадьевна (Ksenia G. Starkova),
зав. лаб. иммунологии и аллергологии ФБУН «ФНЦ
медико-профилактич. технологий управления рисками здо-
ровья населения», канд. биол. наук. E-mail: oleg@fcrisk.ru.
<http://orcid.org/0000-0002-5162-9234>

УДК 613.6:616-057

Адриановский В.И.^{1,2}, Липатов Г.Я.^{1,2}, Кузьмина Е.А.¹, Злыгостева Н.В.¹, Устюгова Т.С.¹, Адамцева И.И.¹, Самылкин А.А.², Шмакова Е.Е.²

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СМЕРТНОСТИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ РАБОЧИХ, ЗАНЯТЫХ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПИРОМЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА МЕДИ

¹ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 30, ул. Попова, Екатеринбург, Россия, 620014;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 3, ул. Репина, Екатеринбург, Россия, 620028

Дана сравнительная оценка степени влияния комплекса канцерогеноопасных условий труда основных этапов пирометаллургического производства меди на показатели смертности рабочих от злокачественных новообразований (ЗН). Установлено, что обогащение медьсодержащего сырья, получение черновой меди способом отражательной плавки и огневое рафинирование меди представляют канцерогенную опасность для работающих. Выявлена прямая зависимость частоты ЗН у рабочих от профессиональной экспозиции к мышьяку. Результаты изучения смертности работающих от ЗН согласуются с данными оценки канцерогенных рисков (КР) на всех этапах металлургического производства меди. Исходя из результатов исследования, представляется обоснованным включение обогащения медьсодержащих руд в официальный перечень канцерогеноопасных производственных процессов.

Ключевые слова: смертность от злокачественных новообразований; канцерогенный риск; металлургическое производство меди; обогащение медьсодержащего сырья; отражательная плавка; огневое рафинирование меди; мышьяк

Для цитирования: Адриановский В.И., Липатов Г.Я., Кузьмина Е.А., Злыгостева Н.В., Устюгова Т.С., Адамцева И.И., Самылкин А.А., Шмакова Е.Е. Сравнительная оценка смертности от злокачественных новообразований рабочих, за-