

DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-11-908-913>

УДК 57.575/611/612

© Коллектив авторов, 2019

Казакова О.А., Аликина И.Н., Алексеев В.Б.

Иммунные и генетические маркеры функциональных нарушений вегетативной нервной системы у работников, занятых на подземных горных работах

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

Введение. Проведено изучение иммунных и генетических индикаторных показателей, ассоциированных с функциональной патологией вегетативной нервной системы у работающих, занятых шахтными работами по добыче хромовой руды (Пермский край).

Цель исследования — изучить особенности показателей клеточного иммунитета и генетического полиморфизма у работников, занятых на подземных горных работах, страдающих функциональными нарушениями вегетативной нервной системы.

Материалы и методы. Состояние различных звеньев вегетативной нервной системы оценивалось с помощью кардиографической программы по стандартной методике. Маркеры клеточной дифференцировки (CD95⁺, CD127) определялись методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре. Определение уровня экспрессии белка Bcl-2 и мембранная экспрессия рецептора к фактору некроза опухоли TNFR проводились с использованием соответствующих моноклональных антител и одновременным проведением процедуры отрицательного изотипического контроля. Генетические особенности выявлялись методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и аллельной дискриминации на основе диагностики однонуклеотидных полиморфизмов.

Результаты. Анализ показателей кардиоинтервалографии показал, что преобладающими типами вегетативной регуляции исходного вегетативного тонуса в группах наблюдения и сравнения были эйтония (37,5 и 45,8% соответственно, $p=0,448$). Симпатикотония в группе наблюдения встречалась в 1,8 раза чаще, чем в группе сравнения (35,4% и 20% соответственно, $p=0,126$). Изучение показателей иммунной системы у работающих группы наблюдения позволило установить, что количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторный аппарат Т-лимфоцитов-супрессоров CD127, было достоверно выше референтного уровня. Количество Т-лимфоцитов, несущих рецептор клеточной гибели CD95⁺, статистически значимо не отличалось от аналогичного показателя в группе сравнения, в то же время по отношению к физиологической норме их уровень оказался достоверно ниже. У работающих с повышенным содержанием хрома в биосредах наблюдается гиперпродукция TNFR-клеток относительно физиологической нормы ($p<0,05$). При изучении системы транскрипционных факторов апоптоза установлено угнетение экспрессии внутриклеточного белка Bcl-2. Выявлено достоверное повышение значения показателя специфической сенсибилизации к хрому (Ig E спец.), (в 1,63 раза по отношению к группе сравнения). Проведенный генетический анализ выявил отличия в распределении частот аллелей и генотипов у работающих с заболеваниями нервной системы (полиневропатия, расстройства вегетативной системы, эпилепсия, эйтония и др.) по генотипам следующих генов: гена детоксикации ксенобиотиков — копропорфириногенаксидазы CPOX A/C rs1131857, гена рецептора серотонина HTR2A A/G rs7997012, что формирует генетическую предрасположенность к патологическим иммунорегуляторным сценариям аллергизации, повышенной чувствительности к интоксикациям, канцерогенеза, дефектам катехоламиновой регуляции (астения, мигрень, ожирение, лабильность артериального давления и пульса).

Выводы. Результаты иммунологических и генетических исследований свидетельствуют о производственной обусловленности у шахтеров, занятых подземной добычей хромовой руды, с проявления функциональных нарушений вегетативной нервной системы ассоциированы с дисбалансом иммунорегуляции и вариантноостью полиморфизма генов.

Ключевые слова: иммунные маркеры; генетические маркеры; вегетативная нервная система; работник; хром; ген HTR2A; ген CPOX

Для цитирования: Казакова О.А., Аликина И.Н., Алексеев В.Б. Иммунные и генетические маркеры функциональных нарушений вегетативной нервной системы у работников, занятых на подземных горных работах. *Мед. труда и пром. экол.* 2019; 59 (11). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-11-908-913>

Для корреспонденции: Казакова Ольга Алексеевна, мл. науч. сотр. отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». E-mail: dolgih@fcrisk.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Olga A. Kazakova, Inga N. Alikina, Vadim B. Alekseev

Immune and genetic markers of functional disorders of the autonomic nervous system in workers engaged in underground mining

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

Introduction. The study of immune and genetic indicators associated with functional pathology of the autonomic nervous system in workers engaged in mining operations for the extraction of chrome ore (Perm region).

The aim of the study was to study the characteristics of cellular immunity and genetic polymorphism in workers engaged in underground mining, suffering from functional disorders of the autonomic nervous system.

Materials and methods. The state of various parts of the autonomic nervous system was assessed using cardiorythmographic program according to the standard method. Markers of cell differentiation (CD95⁺, CD127⁺) were determined by flow cytometry on flow cytofluorimeter. Determining the level of protein expression of Bcl-2 and membrane expression of the receptor for tumor necrosis factor TNF was performed using corresponding monoclonal antibodies and simultaneous procedure negative isotype control. Genetic features were detected by real-time polymerase chain reaction and allelic discrimination based on the diagnosis of single-nucleotide polymorphisms.

Results. The analysis of cardiointervalography indices showed that the predominant types of vegetative regulation of the initial vegetative tone in the observation and comparison groups were eitonia (37.5 and 45.8%, respectively, $p=0.448$). The sympathetic tone in the observation group were found 1.8 times more often than in the control group (35.4% and 20%, respectively, $p=0.126$). The study of indicators of the immune system in the working group of observation allowed to establish that the number of T-lymphocytes expressing the receptor apparatus of T-lymphocytes CD127⁺ suppressors was significantly higher than the reference level. The number of T-lymphocytes carrying CD95⁺ cell death receptor did not significantly differ from the same index in the comparison group, at the same time, in relation to the physiological norm, their level was significantly lower. TNFR cells relative to physiological norm ($p<0.05$). When studying the system of transcription factors of apoptosis, inhibition of intracellular protein expression of Bcl-2 protein was established. A significant increase in the value of the index of specific sensitization to chromium (Ig E spec.), (1.63 times in relation to the comparison group). The genetic analysis revealed differences in the distribution of frequencies of alleles and genotypes in patients with diseases of the nervous system (polyneuropathy, disorders of the autonomic system, epilepsy, eitonia, etc.) on the genotypes of the following genes: gene detoxification of xenobiotics — coproporphyrinogen oxidase CPOX A/C rs1131857, serotonin receptor gene HTR2A A/G rs7997012, which forms a genetic predisposition to pathological immunoregulatory scenarios of allergization, hypersensitivity to intoxication, carcinogenesis, catecholamine regulation defects (asthenia, migraine, obesity, lability of blood pressure and pulse).

Conclusions. The results of immunological and genetic studies indicate production conditionality in miners engaged in underground mining of chromium ore, with manifestations of functional disorders of the autonomic nervous system associated with an imbalance of immunoregulation and gene polymorphism variability.

Keywords: immune markers; genetic markers; autonomic nervous system; worker; chromium; HTR2a gene; CPOX gene

For citation: Kazakova O.A., Alikina I.N., Alekseev V.B. Immune and genetic markers of functional disorders of the autonomic nervous system in workers engaged in underground mining. *Med. truda i prom. ekol.* 2019; 59 (11). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-11-908-913>

For correspondence: Olga A. Kazakova, Junior Researcher, Department of Immunobiological Diagnostic Methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies. E-mail: dolgih@fcrisk.ru

Funding. The study had no funding.

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

Введение. За последние годы отмечается рост общей и профессиональной заболеваемости среди рабочих горно-рудной промышленности. Хромовые руды в России являются остродефицитным сырьем, добыча которых осуществляется, как правило, подземным способом путем направленных взрывов. Опасные условия труда, характерные для горнодобывающей промышленности, создают значимый риск для здоровья трудящихся [1–3].

Профессиональная заболеваемость горнорабочих является важнейшей медицинской, социальной и экономической проблемой, поскольку около 40% работающих в этой отрасли промышленности продолжают трудиться во вредных условиях. Даже при непродолжительном воздействии профессиональных факторов возникают отклонения в деятельности функциональных систем организма — переход от приспособительных реакций к патологическим процессам. Более длительное воздействие превышает риск развития профессиональных заболеваний и инвалидизации рабочих [1,3]. Условия труда работников предприятий горнодобывающей промышленности характеризуются сочетанным воздействием на организм работников химического и физических факторов/ Присутствие в воздухе рабочей зоны химических веществ, обладающих раздражающим действием на органы дыхания, способны вызывать физический и эмоциональный дискомфорт. Вибрация в сочетании с другими неблагопри-

ятными факторами рабочей среды (физические нагрузки, охлаждающий микроклимат) приводит к изменениям со стороны функционального состояния органов и систем, способствуя формированию вибрационной болезни, развитию производственно обусловленной патологии [4,5]. Для шахтеров хромовых шахт характерна высокая степень производственной обусловленности заболеваний нервной, дыхательной и иммунной системы, эндокринной патологии и заболеваний органов слуха [6,7], а на шахтах, где в воздухе присутствуют метан и другие углеводороды ряда метана, описаны заметные сдвиги со стороны вегетативной нервной системы (положительный глазо-сердечный рефлекс, резко выраженная атропиновая проба, гипотония) [8]. Генерализованное действие вибрации проявляется церебрально-ангиодистоническим синдромом (головная боль, головокружение, астеноневротические реакции), вегетативно-вестибулярным синдромом. Неспецифическое действие шума — симптомокомплекс, при котором органами-мишенями являются нервная система, сердечно-сосудистая, желудочно-кишечный тракт, эндокринные железы. Шум действует на все органы и системы, вызывая разнообразные физиологические изменения. Факторы, отягощающие действие шума: вынужденное положение тела, эмоциональное напряжение, вибрация, неблагоприятные метеорологические факторы, воздействие пыли, токсических веществ [9–10].

Таким образом, вредные производственные факторы подземных работ и их комбинации оказывают неблагоприятное воздействие на здоровье работающего, формируя производственно обусловленную патологию, характеризующуюся нарушениями со стороны нервной системы (НС).

Выявление генетических и иммунных предикторов позволяет своевременно подключить мероприятия по предупреждению нанесения вреда здоровью работающих на ранних этапах развития производственно обусловленных заболеваний НС, вызванных вредными условиями шахтного производства.

Цель исследования — изучение особенностей показателей клеточного иммунитета и генетического полиморфизма у работников, занятых на подземных горных работах, страдающих функциональными нарушениями центральной нервной системы.

Материалы и методы. Для выяснения роли профессиональных факторов в характеристике состояния здоровья работающих проводилось изучение санитарно-гигиенических условий труда работников хромовых руд. Репрезентативная группа наблюдения работников с функциональными нарушениями НС (полиневропатия, расстройства вегетативной системы), занятых на выполнении подземных горных работ по добыче хромовых руд, составила 57 человек. Группа представлена работниками мужского пола в возрасте 25–50 лет, работающими в подземных условиях более 1 года. Группа сравнения представлена условно здоровыми работниками предприятия без проявления признаков патологии нервной системы, возрастной состав 24–49 лет ($n=55$).

Состояние различных звеньев вегетативной нервной системы оценивалось с помощью кардиоритмографической программы «Поли-Спектр-8/EX» (Нейрософт) по стандартной методике.

Для анализа были использованы показатели симпатического звена вегетативной регуляции (АМо, ИН, LF), показатели парасимпатического звена (ВР, HF), показатели гуморально-метаболического звена (Мо, VLF).

Исследование иммунного статуса включало определение общего содержания лейкоцитов, относительного и абсолютного содержания лимфоцитов стандартными методами лабораторного анализа. Анализ относительного и абсолютного количества субпопуляций лимфоцитов осуществлялся по экспрессии соответствующих мембранных маркеров: активационные Т-лимфоциты CD3⁺CD95⁺, Т-регуляторные лимфоциты CD3⁺CD127⁺. Для анализа использовалась суспензия мононуклеарных клеток периферической крови, выделенных путем центрифугирования в градиенте плотности фикола-верографина (Pharmacia). Анализ проведен методом проточной цитометрии на проточном цитометре FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson» с использованием соответствующих моноклональных антител «Becton Dickinson» с помощью универсальной программы CellQuestPrO.

Для оценки системы апоптоза исследованы внутриклеточная экспрессия белков — Bcl-2 и мембранная экспрессия рецептора к фактору некроза опухоли α 1-го типа (TNFR1 — tumor necrosis factor receptor) методом проточной цитометрии с использованием соответствующих моноклональных антител.

Для генетического анализа получены мазки со слизистой оболочки ротоглотки, ДНК выделены сорбентным методом. Детекция выполнена с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на

приборе BioRad CFX96. Определение генотипов участков генов CPOX A/C rs1131857, HTR2A A/G rs7997012, TLR4 A8595G rs1927911, TP53_72 Pro75Arg rs 1042522 выполнено методом аллельной дискриминации.

Данные по генотипированию обработаны с использованием программы «ГенЭксперт» на основе диагностики однонуклеотидных полиморфизмов. Произведена оценка частот исследуемых групп на равновесие Харди-Вайнберга, определена оценка шансов (OR) развития нарушений нервной системы как для аллелей, так и для генотипов исследуемых генов при помощи мультипликативной и аддитивной моделей наследования. Анализ средних показателей относительно нормальных уровней представлен в таблице 1 в виде $x \pm SE$, где x — среднее, SE — стандартная ошибка. Значимыми считались результаты с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты. Результаты изучения санитарно-гигиенических условий труда работников хромовых руд занятых на рабочих местах проходчика, бурильщика шпуров, горнорабочего, дробильщика, машиниста буровой установки, машиниста скреперной лебедки позволили установить, что рабочие места отличались характерным набором вредных производственных факторов (химический фактор, пыль, шум, вибрация, тяжесть труда, охлаждающий микроклимат), а условия труда были отнесены к 3.3–3.4 классу вредности согласно Руководству Р 2.2.2006–05¹. Анализ показателей кардиоинтервалографии показал, что преобладающими типами вегетативной регуляции исходного вегетативного тонуса в группах наблюдения и сравнения были эйтония (37,5 и 45,8% соответственно, $p=0,448$). Симпатикотония в группе наблюдения встречалась в 1,8 раза чаще, чем в группе сравнения (35,4% и 20% соответственно, $p=0,126$).

Анализ показателей спектрального анализа выявил одинаковый вклад всех уровней регуляции на сердечный ритм с небольшим преобладанием церебральных эрготропных влияний (VLF-компонент).

Коэффициент вагосимпатического баланса (LF/HF), повышающийся при активизации СНС и снижающийся при активизации ПСНС (норма 0,7–1,5), повышен в группе наблюдения (2,09), а в группе сравнения находится в пределах нормальных значений (1,5).

Величина вариационного размаха (Δx), отражающая активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, у работников наблюдаемой группы была ниже показателя группы сравнения ($0,3 \pm 0,05$ и $0,36 \pm 0,08$ соответственно, $p=0,184$). Уровень амплитуды моды (АМо), характеризующей активность симпатической нервной системы, значимых различий между группами не имел. Однако в группе наблюдения был несколько выше относительно группы сравнения ($46,35 \pm 4,39$ и $42,76 \pm 5,35$ соответственно, $p=0,302$). Показатель гуморальной регуляции (МО — мода) у работников наблюдаемой группы был меньше показателя группы сравнения ($0,89 \pm 0,04$ и $0,91 \pm 0,07$ соответственно, $p=0,626$). В группе наблюдения среднее значение показателя, характеризующего активность механизмов центральной симпатической регуляции (ИН), хотя и был в пределах нормы (80–150 усл. ед.), но относительно группы сравнения имел несколько большее среднее значение ($130,13 \pm 40,66$ и $94,63 \pm 27,55$ усл. ед. соответственно, $p=0,153$), что свидетельствует о большем

¹ Р 2.2.2006-05. Гигиена труда. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Утверждено Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г.Онищенко 29 июля 2005 г.

влиянии центральных механизмов вегетативной нервной системы на сердечный ритм и, следовательно, более энергозатратной работе сердца у работников анализируемой группы. После проведения ортостатической пробы оценивалась вегетативная реактивность. В обеих группах преобладал нормальный тип ответной реакции (41,7% и 60% в группах наблюдения и сравнения соответственно, $p=0,100$). Менее благоприятный гиперсимпатический тип вегетативной реактивности в группе наблюдения встречался в 2,3 раза чаще, чем в группе сравнения (39,6% и 17,1% соответственно, $p=0,027$).

Результаты анализа значений показателей иммунной регуляции у работающих группы наблюдения позволили установить, что количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих молекулу CD127⁺ (CD4⁺CD25⁺CD127⁺), достоверно выше референтного и контрольного (группа сравнения) уровня почти в 3 раза. У обследованных рабочих количество Т-лимфоцитов, несущих молекулу CD95⁺ (CD3⁺CD95⁺), статистически значимо различалось с группой сравнения

($p<0,05$). Экспрессия молекулы CD95⁺ на Т-лимфоцитах свидетельствует о готовности клетки к вступлению в апоптоз, а наблюдаемое у работающих снижение показателя указывает на угнетение процедуры клеточной смерти. По отношению к физиологической норме относительный уровень рецептора клеточной гибели оказался достоверно ниже почти в 2 раза (табл. 1).

Результаты иммунологического обследования позволили установить, что у работающих с повышенным содержанием хрома в биосредах наблюдается достоверное ($p<0,05$) увеличение процентного содержания TNFR1-клеток относительно физиологической нормы в 1,7 раза. При оценке внутриклеточного механизма системы апоптоза наблюдалось угнетение содержания белка Bcl-2 по отношению к норме в 1,3 раза, по отношению к группе сравнения снижение содержания данного белка в крови рабочих составило 3,1 раза с достижением уровня достоверности ($p<0,05$) (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Показатели иммунитета у исследуемых групп с функциональными нарушениями центральной нервной системы
Indicators of immunity in the study groups with functional disorders of the central nervous system

Показатель	Референтный уровень	Группа наблюдения (n=57)	Группа сравнения (n=55)
Регуляторные Т-лимфоциты (CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁺) отн. %	0,8–1,2	3,563±0,823 ^{***}	1,221±1,056
Активационные Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD95 ⁺ -лимфоциты, отн. %	39–49	26,273±3,563 ^{***}	38,533±4,782
Bcl-2, %	1–1,5	0,91±0,544 ^{**}	3,745±1,629
TNFR, %	1–1,5	2,54±0,616 [*]	1,343±0,107

Примечания: * — разница достоверна относительно референтного интервала ($p<0,05$); ** — разница достоверна относительно группы сравнения ($p<0,05$).

Notes: * — the difference is significant relative to the reference interval ($p<0,05$); ** — the difference is significant relative to the comparison group ($p<0,05$).

Таблица 2 / Table 2

Частоты генотипов и аллелей исследуемых генов-кандидатов в развитии нарушений нервной системы у исследуемых групп

Frequencies of genotypes and alleles of the studied candidate genes in the development of disorders of the nervous system in the study groups

Ген	Генотип/аллель	Группа наблюдения, частоты	Группа сравнения, частоты
CPOX A/C rs1131857	A/A	0,81	0,57
	A/C	0,16	0,39
	C/C	0,03	0,04
	A	0,89	0,77
	C	0,11	0,23
HTR2A A/G rs7997012	A/A	0,24	0,52
	A/G	0,38	0,35
	G/G	0,38	0,13
	A	0,43	0,70
	G	0,57	0,30
TLR4 A8595G rs1927911	A/A	0,40	0,64
	A/G	0,46	0,29
	G/G	0,14	0,07
	A	0,64	0,79
	G	0,36	0,21
TP53_72 Pro75Arg rs 1042522	C/C	0,81	0,61
	C/G	0,16	0,39
	G/G	0,03	0,00
	C	0,89	0,80
	G	0,11	0,20

Таблица 3 / Table 3

Сравнительная оценка частот аллелей исследуемых генов в мультипликативной модели наследования
Comparative evaluation of allele frequencies of the studied genes in the multiplicative inheritance model

Ген	Аллель	Группа наблюдения	Группа сравнения	χ^2 (p)	OR (CI 95%)
CPOX A/C rs1131857	A	0,89	0,77	3,88 (0,05)	2,57(0,98–6,71)
	C	0,11	0,23		0,39(0,15–1,02)
HTR2A A/G rs7997012	A	0,431	0,696	7,25 (0,007)	0,33 (0,15–0,75)
	G	0,569	0,304		3,02 (1,34–6,82)

Примечания: p — уровень значимости, OR — оценка шансов, CI — доверительный интервал

Notes: p — the significance level, OR — the probability score, CI — the confidence interval

Таблица 4 / Table 4

Сравнительная оценка частот генотипов исследуемых генов в аддитивной модели наследования
Comparative estimation of genotype frequencies of studied genes in additive inheritance model

Ген	Генотип	Группа наблюдения	Группа сравнения	χ^2 (p)	OR (CI 95%)
CPOX A/C rs1131857	A/A	0,82	0,57	3,74(0,05)	3,32(1,09–10,080)
	A/C	0,16	0,39		0,29(0,09–0,92)
	C/C	0,02	0,04		0,73(0,04–12,19)
HTR2A A/G rs7997012	A/A	0,241	0,522	5,75 (0,06)	0,29 (0,09–0,95)
	A/G	0,379	0,348		1,15 (0,37–3,58)
	G/G	0,379	0,13		4,07 (0,98–16,97)

Примечания: p — уровень значимости, OR — оценка шансов, CI — доверительный интервал.

Notes: p — the significance level, OR — the probability score, CI — the confidence interval.

Установлен повышенный по сравнению с возрастной нормой уровень специфической сенсибилизации к хрому (по критерию IgE) (24% обследованных работников), по отношению к группе сравнения превышение составило 1,63 раза ($p < 0,05$).

Проведенный генетический анализ показал изменение в распределении частот аллелей и генотипов у обследованных работников по генам детоксикации CPOX A/C rs1131857 — копропорфириногенаксидаза, нервной регуляции HTR2A A/G rs7997012 — рецептор серотонина, иммунорегуляции TLR4 A8595G rs1927911 — ТОЛЛ-подобный рецептор и онкопролиферации TP53_72 Pro75Arg rs 1042522 — ген супрессор опухолевого роста транскрипционный фактор p53 (табл. 2).

Исследование частот генотипов исследуемых генов в группах «Наблюдение» и «Сравнение» выявило их соответствие равновесию Харди-Вайнберга, что допускает проведение их анализа с применением мультипликативной и аддитивной моделей наследования для поиска «рискового» аллеля и/или генотипа, наличие которого увеличивает шансы проявления функциональных нарушений нервной системы у исследуемых групп [11]. При оценке частот аллелей и генотипов гена детоксикации — CPOX между исследуемыми группами было обнаружено значимое различие в виде преобладания А-аллеля и А/А гомозиготного генотипа, что подтверждается тестом χ^2 с уровнем значимости $p = 0,05$, при этом оценка шансов показала, что генотип А/А гена CPOX является рискованным и его присутствие увеличивает шансы развития нарушений нервной системы (табл. 3–4). Сравнительная оценка частот гена маркера нейроэндокринной регуляции — серотонина HTR2A между исследуемыми группами выявила значимые отклонения G — рискованного аллеля, при этом p (уровень значимости) составил менее 0,01, что свидетельствует об увеличении шансов развития нарушений нервной системы в присутствии данного аллеля (табл. 3–4).

Достоверных различий в частотах аллелей и генотипов гена TP53 — детерминирующего стабильность генома и ге-

на TLR4 иммуноассоциированных белков (различия частот соответствуют равновесию Харди-Вайнберга) не выявлено.

Обсуждение. Анализ показателей кардиоинтервалографии показал, что преобладающими типами вегетативной регуляции исходного вегетативного тонуса в группах наблюдения и сравнения были эйтония. В группе наблюдения среднее значение показателя, характеризующего активность механизмов центральной симпатической регуляции, относительно группы сравнения имел большее среднее значение, что свидетельствует о большем напряжении, о большем влиянии центральных механизмов вегетативной нервной системы на сердечный ритм и, следовательно, более энергозатратной работе сердца у работников анализируемой группы. Результаты иммунологических и генетических исследований свидетельствуют о производственной обусловленности у шахтеров, занятых подземной добычей хромовой руды, с проявлениями функциональных нарушений НС ассоциированы с дисбалансом иммунорегуляции и вариантностью полиморфизма генов. По результатам иммунологического исследования работающих установлены нарушения адаптивного клеточного иммунитета, связанные с особенностями стимулированного апоптоза (угнетение экспрессии внутриклеточного белка Bcl-2, гиперпродукция TNFR-клеток) и IgE-опосредованной специфической сенсибилизации к хрому. Проведенный генетический анализ показал изменение в распределении частот аллелей и генотипов у обследованных. У работников с заболеваниями НС, подвергающихся воздействию вредных производственных факторов, установлены специфические генотипические сдвиги, характеризующие предрасположенность к формированию нарушений со стороны нервной регуляции. Установлено, что наличие А/А гомозиготного генотипа гена CPOX A/C rs1131857 и G — аллеля гена HTR2A A/G rs7997012, являющихся маркерами риска, увеличивают шансы развития нарушений НС у работающих на подземной добыче хромовых руд.

Выводы:

1. Изучение особенностей показателей клеточного иммунитета и генетического полиморфизма у работников хромового производства, страдающих функциональными нарушениями НС, установило нарушения иммунорегуляции, связанные с стимулированным апоптозом (угнетение экспрессии внутриклеточного белка Vcl-2, гиперпродукция TNFR-клеток) и IgE-опосредованной специфической сенсибилизацией к хрому.

2. Мультипликативной моделью наследования доказано, что G аллель гена HTR2A (rs7997012) и A/A гомозиготный генотип гена CPOX A/C rs1131857 выступают в роли факторов риска развития нарушений со стороны НС.

3. Существует реальная потребность в создании комплекса санитарно-гигиенических и медико-профилактических мер, направленных на оптимизацию труда и улучшение уровня здоровья работников горнорудного производства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зайцев В.А. *Промышленная экология: Учебное пособие*. М.: Дели; 1999.
2. Алтынбеков Б.Е., Долтаева Б.З. Производственные и биохимические основы профилактики свинцовой интоксикации работников ЗАО «Южполиметалл». *Медицина и экология*. 2000; 3: 15–8.
3. Anderson R.A. Polansky M.M. Bryden N.A Stability and absorption of chromium and absorption of chromium histidinate complexes by humans. *Biol. Trace Elem. Res.* 2004; 101: 211–8. DOI: 10.1385/BTER:101:3:211.
4. Грушко Я.М. *Соединения хрома и профилактика отравлений ими*. М.: Медицина; 1964.
5. Власова Е.М., Алексеев В.Б., Шляпников Д.А. Ранняя диагностика состояний, предикторных производственно обусловленной артериальной гипертензии, у работников, занятых на выполнении подземных работ. *Терапевт.* 2014; 5: 23–9.
6. 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. DOI: 10.3390/ijerph8051388.
7. Tanabe T., Yamaguchi N., Okuda M., Ishimaru Y., Takahashi H. Immune system reaction against environmental pollutants. *Nihon Eiseigaku Zasshi.* 2015. 70(2): 115–19. DOI: 10.1265/Jjh. 70.115.
8. Титова Е.Я., Голубь С.А. Современные проблемы охраны здоровья работников крупного промышленного предприятия,

работающих в условиях профессиональных вредностей. *Анализ риска здоровью*. 2017; 4: 83–90.

9. Жеглова А.В. Профессиональный риск и критерии нарушения здоровья работников горнорудной промышленности. *Мед. труда и пром. экол.* 2009; 5: 14–8.

10. Указ президента Российской Федерации от 12 мая 2009 года №537 «О стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года».

REFERENCES

1. Zaitsev V.A. *Industrial ecology: Textbook*. M.: Deli; 1999 (in Russian).
2. Altynbekov B.E., Dultaeva B.Z. Production and biogeochemical basis for the prevention of lead intoxication of workers of JSC “Yuzhpolimetal”. *Meditsina i ekologiya.* 2000; 3: 15–8 (in Russian).
3. Anderson R.A. Polansky M.M. Bryden N.A Stability and absorption of chromium and absorption of chromium histidinate complexes by humans. *Biol. Trace Elem. Res.* 2004; 101: 211–8. DOI: 10.1385/BTER:101:3:211.
4. Grushko Ya.M. *Chromium compounds and prevention of poisoning by them*. M.: Meditsina; 1964 (in Russian).
5. Vlasova E.M., Alekseev V.B., Shlyapnikov D.A. early diagnosis of conditions predicting the development of industrial hypertension in workers engaged in underground work. *Therapist.* 2014; 5: 23–9 (in Russian).
6. 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. DOI: 10.3390/ijerph8051388.
7. Tanabe T., Yamaguchi N., Okuda M., Ishimaru Y., Takahashi H. Immune system reaction against environmental pollutants. *Nihon Eiseigaku Zasshi.* 2015. 70(2): 115–19. DOI: 10.1265/Jjh. 70.115.
8. Titova E.Ya., Golub' S.A. Contemporary problems of health protection for workers employed at a large industrial enterprise and working under occupational hazards. *Analiz riska zdorov'yu.* 2017; 4: 83–90 (in Russian).
9. Zheglova A.V. Professional risk and criteria of violation of health of employees of the mining industry. *Med. truda i prom. ekol.* 2009; 5: 14–18 (in Russian).
10. Presidential decree No. 537 of 12 May 2009 on the national security strategy of the Russian Federation until 2020 (in Russian).

Дата поступления / Received: 16.08.2019

Дата принятия к печати / Accepted: 06.11.2019

Дата публикации / Published: 28.11.2019