

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-881-883>

УДК 576; 613.63

© Челакова Ю.А., Никоношина Н.А., 2020

Челакова Ю.А., Никоношина Н.А.

Особенности иммунной регуляции у работающих на предприятии по производству фталевого ангидрида

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

Введение. Для работников предприятий химической отрасли, занятых в производстве фталевого ангидрида, характерны многоуровневые морфофункциональные нарушения профиля здоровья, характеризующиеся дисбалансом регуляции обмена веществ, сенсибилизацией организма, мембранотоксическими эффектами, формированием вторичного иммунодефицита.

Цель исследования — оценка иммунного статуса у работающих, занятых на производстве фталевого ангидрида.

Материалы и методы. В группу наблюдения вошли рабочие, контактирующие с фталевым ангидридом (31 человек). Группу сравнения составили административные работники, не контактирующие с фталевым ангидридом (23 человека). Химическая экспозиция на рабочих местах связана с присутствием фталевого ангидрида — вредного вещества 2 класса опасности. Фенотипирование лимфоцитов проводили на проточном цитометре FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson». Определение уровня экспрессии p53 и TNFR проводили с использованием соответствующих МКАТ. Онкомаркеры (СА 19-9, КЭА, ПСА) определяли с помощью иммуноферментного анализа. Изменение содержания специфического к фталевому ангидриду IgE определяли в аллергосорбентном тесте с ферментной меткой. Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Достоверность отличий между группами считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты. Установлен достоверный дефицит содержания рецептора клеточной гибели CD95+ относительно референтного уровня ($p < 0,05$). Наблюдается достоверно избыточная экспрессия рецептора TNFR по отношению к норме и к группе сравнения (в 2,5 раза) ($p < 0,05$). Достоверно повышен уровень экспрессии p53 по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$). У работающих группы наблюдения зафиксирован повышенный уровень онкомаркеров СА 19-9, КЭА, ПСА относительно группы сравнения ($p < 0,05$). Установлен достоверно повышенное содержание IgE специфического к фталевому ангидриду (по его метаболиту фталевой кислоте) по отношению к референтному уровню (у 61,6%) и группе сравнения ($p < 0,05$). Полученные результаты верифицируют сведения научной литературы о характере воздействия фталевого ангидрида на иммунную систему, о его способности вызывать аллергические реакции (IgE специфический к фталевому ангидриду).

Заключение. Таким образом, у работников, занятых на предприятии по производству фталевого ангидрида, установлен достоверно пониженный уровень CD95+, избыточная экспрессия TNFR, p53, СА 19-9, КЭА, ПСА, а также гиперпродукция специфических к фталевому ангидриду реагинов, что указывает на недостаточность иммунного контроллинга за продолжительностью жизненного цикла клеток, а также не исключает развитие аллергических, аутоиммунных и онкопролиферативных сценариев производственно обусловленной патологии.

Ключевые слова: работающие; фталевый ангидрид; иммунная регуляция; CD-иммунограмма; сенсибилизация

Для цитирования: Челакова Ю.А., Никоношина Н.А. Особенности иммунной регуляции у работающих на предприятии по производству фталевого ангидрида. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60(11): 881–883. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-881-883>

Для корреспонденции: Никоношина Наталья Алексеевна, мл. науч. сотр. лаб. иммунологии и аллергологии ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН». E-mail: nat08.11@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 26.08.2020 / Дата принятия к печати: 19.10.2020 / Дата публикации: 03.12.2020

Yulia A. Chelakova, Natalya A. Nikonoshina

Features of immune regulation in working at the enterprise for the production of phthalic anhydride

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

Introduction. Employees of the chemical industry engaged in the production of phthalic anhydride are characterized by multi-level morphofunctional disorders of the health profile, characterized by an imbalance in the regulation of metabolism, sensitization of the body, membranotoxic effects, and the formation of secondary immunodeficiency.

The aim of study was to assess the immune status of workers engaged in the production of phthalic anhydride.

Materials and methods. The observation group included workers in contact with phthalic anhydride (31 persons). The comparison group consisted of administrative employees who were not in contact with phthalic anhydride (23 persons). Chemical exposure in the workplace is associated with the presence of phthalic anhydride — a harmful substance of hazard class 2. The full lymphocytes was performed on a flow cytometer FACSCalibur company "Becton Dickinson". The expression level of p53 and TNFR was determined using the corresponding MCAT. Cancer markers (CA 19-9, CEA, PSA) were determined by enzyme immunoassay. Changes in the content of phthalic anhydride-specific IgE were determined in an allergosorbent test with an enzyme label. The statistical analysis was performed using the software package Statistica 6.0. The reliability of differences between the groups were considered significant at $p < 0.05$.

Results. A significant deficiency in the content of the CD95+ cell death receptor relative to the reference level was established ($p < 0.05$). There is a significant overexpression of the TNFR receptor in relation to the norm and the comparison group (2.5 times) ($p < 0.05$). The level of p53 expression was significantly increased in relation to the comparison group ($p < 0.05$).

The observation group had an increased level of cancer markers CA 19-9, CEA, and PSA relative to the comparison group ($p < 0.05$). There was a significantly increased content of IgE specific to phthalic anhydride (by its metabolite phthalic acid) in relation to the reference level (in 61.6%) and the comparison group ($p < 0.05$). The results obtained verify the information in the scientific literature about the nature of the effect of phthalic anhydride on the immune system, its ability to cause allergic reactions (IgE specific to phthalic anhydride).

Conclusions. Thus, the employees employed at the phthalic anhydride production facility had significantly reduced CD95+ levels, overexpression of TNFR, p53, CA 19-9, CEA, PSA, as well as hyperproduction of phthalic anhydride-specific reagents, which indicates insufficient immune control over the duration of the cell life cycle, and does not exclude the development of allergic, autoimmune, and oncoproliferative scenarios of production-related pathology.

Keywords: active; phthalic anhydride; immune regulation; CD-immunogram; sensitization

For citation: Chelakova Yu.A., Nikonoshina N.A. Features of immune regulation in working at the enterprise for the production of phthalic anhydride. *Med. truda i prom. ekol.* 2020; 60(11): 881-883. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-881-883>

For correspondence: Natalya A. Nikonoshina, junior researcher immunology and allergology laboratory of Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies. E-mail: nat08.11@yandex.ru

Information about authors: Chelakova Yu.A. <http://orcid.org/0000-0002-9421-6536>

Nikonoshina N.A. <http://orcid.org/0000-0001-7271-9477>

Funding. The study has no funding.

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

Received: 26.08.2020 / Accepted: 19.10. 2020 / Published: 03.12.2020

Введение. Санитарно-гигиенические условия труда в химической промышленности связаны с воздействием комплекса факторов профессионального риска, ведущее значение среди которых имеют аэрозоли сложного химического состава однонаправленного действия с суммирующим эффектом, а именно ароматические углеводороды, спирты, ангидриды (фталевые, малеиновые и др.) [1].

Для работников предприятий, производящих и перерабатывающих эфиры фталевой кислоты, характерны многочисленные морфофункциональные нарушения, характеризующиеся регуляторными изменениями обмена веществ, сенсibilизацией организма, мембранодефицитным действием, формированием вторичного иммунодефицита, ранними заболеваниями [2].

Проблема сохранения здоровья трудоспособного населения требует всестороннего исследования с целью выявления особенностей воздействия производственной среды на индикаторные показатели регуляторных систем организма, прежде всего компартментов системы иммунитета, определяющих адаптационный потенциал в неблагоприятных условиях производственной среды [3, 4].

Цель исследования — оценка иммунного статуса у работающих, занятых на производстве фталевого ангидрида.

Материалы и методы. Проведено обследование 54 мужчин, работающих на производстве фталевого ангидрида. В группу наблюдения вошли работники, контактирующие с парами и пылью фталевого ангидрида (31 человек). Для сравнения использовали группу административных работников, условия работы которых исключали контакт с фталевым ангидридом (23 человека).

Химическое воздействие на производстве фталевого ангидрида связано с наличием вредных веществ 2 и 3 классов опасности — фумаровая кислота, диметилбензол (ксилол) и фталевый ангидрид. Превышением ПДК характеризуются концентрации фталевого ангидрида — 2,2–6,3 мг/м³ при ПДК 1,0 мг/м³ (класс условий труда 3.1–3.2). Поэтому условия труда относятся к классу 3.2 по степени вредности и опасности производственной среды (Р 2.2.2006-05).

Фенотипирование лимфоцитов проводили на проточном цитометре FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson» с использованием универсальной программы CellQuest.Pro. Определение популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD95+) проводили методом мембранной иммунофлюоресценции с использованием панели меченых монокло-

нальных антител к мембранным CD-рецепторам («Becton Dickinson»), в общей сложности было зарегистрировано не менее 10 000 событий.

Уровень экспрессии внутриклеточного маркера апоптоза p53 и фактора некроза опухоли TNFR определяли с помощью соответствующего МКАТ («Becton Dickinson») и одновременно проводили процедуру отрицательного изотипического контроля.

Маркеры пролиферативных реакций (CA 19-9, КЭА, ПСА) определяли с помощью иммуноферментного анализа («Вектор-Бест»).

Изменение содержания специфического к фталевому ангидриду иммуноглобулина класса E (IgE) определяли в аллергосорбентном тесте с ферментной меткой.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. (StatSoft). Достоверность различий определялась по *t*-критерию Стьюдента. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные признаки представлены в виде $M \pm m$ (среднее арифметическое $\pm$ ошибка среднего). Достоверность отличий между группами считали значимой при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение. Иммунологическое обследование группы наблюдения выявило изменения в системе иммунной регуляции (таблица).

Отмечено снижение содержания маркера CD95+ (относительного и абсолютного), ответственного за иммунорегуляцию и апоптоз, относительно нормы в 1,5 и 1,3 раза соответственно ($p < 0.05$). Также нами обнаружено снижение уровня показателя по отношению к группе сравнения без достижения уровня достоверности: относительного — в 1,8 раза, абсолютного — в 2,2 раза.

Установлен достоверно повышенный уровень TNFR по отношению к норме (99,8%) и к группе сравнения (в 2,5 раза) ($p < 0.05$). Также отмечен достоверно повышенный уровень экспрессии p53 по отношению к группе сравнения (в 1,27 раза) ($p < 0.05$).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии хронического антигенного подавления клеточного иммунитета, что способствует перестройке рецепторов и внутриклеточных защитных белков иммунокомпетентных клеток, повышая их уязвимость.

У группы наблюдения не зафиксирован рост содержания онкомаркеров относительно референтного уровня. Однако установлен повышенный уровень CA 19-9, КЭА,

Таблица / Table

Иммунологические показатели работающих, занятых на производстве фталевого ангидрида
Immunological indicators of workers engaged in the production of phthalic anhydride

Показатель	Референтный уровень	Группа наблюдения (n=31) M±m	Группа сравнения (n=23) M±m
CD3+CD95+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /дм ³	0,63–0,97	0,474±0,159*	1,061±0,317
CD3+CD95+-лимфоциты, отн., %	39–49	25,800±5,074*	45,750±6,144
TNFR, %	1–1,5	3,956±0,459*/**	1,605±0,291
p53, %	1,2–1,8	1,735±0,331**	1,362±0,107
СА-19-9, единиц/см ³	0–35	6,756±0,318**	3,416±0,475
КЭА, нг/см ³	0–2,9	1,244±0,236**	1,049±0,241
ПСА, нг/см ³	0–3,9	0,669±0,126**	0,532±0,124
IgE к фталевому ангидриду, МЕ/см ³	0–0,1	0,199±0,072*/**	0,091±0,042

Примечание: * разница достоверна относительно референтного уровня ($p<0,05$); ** разница достоверна относительно группы сравнения ($p<0,05$).

Note: * the difference is significant relative to the reference level ($p<0.05$); ** the difference is significant relative to the comparison group ($p<0.05$).

ПСА относительно группы сравнения в 1,94, 1,19 и 1,26 раз соответственно ($p<0,05$).

Выявлен достоверно повышенный уровень IgE специфического к фталевому ангидриду (по его метаболиту фталевой кислоте) по отношению к норме (61,6%) и группе сравнения (в 2,19 раз) ($p<0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии фталевого ангидрида на иммунную систему и его способности вызывать аллергические реакции, что подтверждает и установленный специфический к фталевому ангидриду характер выявленной сенсибилизации. Отмечены достоверные изменения иммунной регуляции под действием химических факторов, характеризующиеся нару-

шением запуска и регуляции процесса апоптоза у группы наблюдения, связанные со снижением экспрессии CD95+ и повышением уровня TNFR и p53.

Заключение. Таким образом, рабочие, занятые на производстве фталевого ангидрида, имели значительно сниженный уровень экспрессии CD95+, повышенные уровни TNFR, p53, СА 19-9, КЭА, ПСА. Также выявлено повышение специфической сенсибилизации, что указывает на недостаточность иммунного контроллинга за продолжительностью жизненного цикла клеток, что не исключает развитие аллергических, аутоиммунных и онкопролиферативных сценариев производственно обусловленной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Валеева Э.Т., Бакиров А.Б., Капцов В.А. и др. Профессиональные риски здоровью работников химического комплекса. *Анализ риска здоровью*. 2016; 3: 88–97.
2. Карамова Л.М., Красовский В.О., Башарова Г.Р., Власова Н.В. Нарушения здоровья, обусловленные условиями труда на производстве фталатов. *Здоровье населения и среда обитания*. 2017; 5(290): 20–3.
3. 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.

4. Старкова К.Г., Кривцов А.В., Бубнова О.А. Особенности иммунной регуляции у работников химического производства. *Российский иммунологический журнал*. 2015; 9(3): 214–6.

REFERENCES

1. Valeeva E.T., Bakirov A.B., Kapstov V.A. et al. Occupational risks for health of the workers of the chemical complex. *Analiz riska zdorov'yu*. 2016; (3): 88–97. (in Russian).
2. Karamova L.M., Krasovskiy V.O., Basharova G.R., Vlasova N.V. Health violations by the terms and conditions of labour at work phthalates. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2017; 5(290): 20–3 (in Russian).
3. 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).

4. 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)