DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-2-97-102>

УДК 57.083.3/57.021/613.6

© Коллектив авторов, 2021

Дианова Д.Г., Долгих О.В.

Продолжительность трудовой деятельности работников производства фталевого ангидрида и дисбаланс показателей клеточного иммунитета

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

Введение. Фталевый ангидрид, достаточно широко используемый во многих отраслях химической промышленности, в условиях хронического поступления в организм приводит к дезадаптации иммунитета, что является фактором риска формирования ассоциированной с ним производственно обусловленной патологии.

Цель исследования — изучить субпопуляционный профиль лимфоцитов и цитокиновый статус работников, занятых в производстве фталевого ангидрида с учётом их трудового стажа.

Материалы и методы. Группа наблюдения, всего 68 мужчин, работники основных профессий в производстве фталевого ангидрида. Работники группы наблюдения распределены на две подгруппы с учётом рабочего стажа на предприятии: 44 человека, чей стаж составил от 0 до 10 лет и 24 человека со стажем более 10 лет. Группа сравнения — 40 мужчин, не имеющих профессионального контакта с вредным производственным фактором. В работе использованы химико-аналитические, цитофлуориметрические, иммуноферментные методы исследования.

Результаты. У работников, экспонированных фталевым ангидридом, со стажем на предприятии до 10 лет и более 10 лет содержание фталевой кислоты в крови в 2,3 и 3,3 раза соответственно выше результатов, выявленных у лиц, не контактирующих с анализируемым вредным производственным фактором ($p=0,002-0,033$). Установлено, что у работников, занятых на производстве фталевого ангидрида, определяется стажевая детерминированность дисфункции клеточного звена иммунного ответа. Обнаружено, что у лиц основных профессий в производстве фталевого ангидрида с трудовым стажем более 10 лет отмечается преобладание активационных процессов (по критерию $CD25^+$), ингибирование цитотоксического клеточно-опосредованного ответа (по критерию $CD3^+CD16^+CD56^+$), гиперэкспрессия Th2-цитокинов (по критерию IL4) относительно значений, полученных у работников предприятия со стажем в условиях вредного производства менее 10 лет ($p=0,002-0,033$).

Выводы. Продолжительность трудового стажа работников, контактирующих с избыточными концентрациями фталевого ангидрида в воздухе рабочей зоны, способствует негативной динамике дисбаланса T-клеточного звена и продукции цитокинов. Динамический мониторинг иммунорегуляторных показателей у работников, занятых в производстве фталевого ангидрида, будет способствовать своевременной индикации нарушений со стороны иммунной системы для снижения рисков формирования ассоциированной с ней производственно обусловленной патологии, связанной с воздействием химических производственных факторов.

Ключевые слова: фталевый ангидрид; стажевая детерминированность; клеточный иммунитет

Для цитирования: Дианова Д.Г., Долгих О.В. Продолжительность трудовой деятельности работников производства фталевого ангидрида и дисбаланс показателей клеточного иммунитета. *Мед. труда и пром. экол.* 2021; 61(2): 97–102. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-2-97-102>

Для корреспонденции: Долгих Олег Владимирович, д-р мед. наук, зав. отделом иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». E-mail: oleg@fcrisk.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 21.12.2020 / Дата принятия к печати: 25.01.2021 / Дата публикации: 15.03.2021

Dina G. Dianova, Oleg V. Dolgikh

The duration of labor activity of workers in the production of phthalic anhydride and the imbalance of cellular immunity indicators

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

Introduction. The phthalic anhydride, which widely used in chemical industry in conditions of chronic ingestion, chronically leads to a disadaptation of immunity, which is a risk factor in the formation of associated production related pathology.

The aim of the work is to study the subpopulation profile of lymphocytes and cytokine status in workers engaged in the production of phthalic anhydride with their work experience.

Materials and methods. The observation group, totally 68 men, consisted of employees working at the main phthalic anhydride production facility. The workers of the observation group were divided into two subgroups with their work experience at the enterprise: 44 persons with 0 to 10 years of work experience and 24 persons with more than 10 years of work experience. The comparison group — 40 men who had no professional contact with harmful production factors. The chemical-analytical, cytofluorimetric, immunoenzyme methods use during the study.

Results. The workers being exposed to phthalic anhydride with up to 10 and more than 10 years of work experience at the enterprise have a phthalic acid content in their blood that is 2.3 and 3.3 times higher, respectively than related to persons who are not in contact with the analyzed harmful production factor ($p=0.002-0.033$). It was found that longtime workers, engaged in the production of phthalic anhydride, manifested the immune response cellular link dysfunction. Workers employed in the main production of phthalic anhydride with more than 10 years of work experience revealed a prevalence of activation processes (according to $CD25^+$ criterion), inhibition of cytotoxic cell-mediated response (according to $CD3^+CD16^+CD56^+$ criterion), hyperexpression of Th2-cytokines (according to criterion IL4) relative to values obtained from workers of the production with less than 10 years of work experience in hazardous production conditions ($p=0.002-0.033$).

Conclusions. *The duration of employment of the workers, contacting with excessive concentrations of phthalic anhydride in workplace air, contributes to negative dynamics in the imbalance between T-cells and cytokine products. The dynamic monitoring of immunoregulatory indicators in workers occupied in the production of phthalic anhydride will contribute to just-in-time revealing of the immune system violations in order to reduce the risks of formation of associated production-related pathology induced by the chemical production factors.*

Keywords: *phthalic anhydride; work employment determinancy; cell-mediated immunity*

For citation: Dianova D.G., Dolgikh D.G. The duration of labor activity of workers in the production of phthalic anhydride and the imbalance of cellular immunity indicators. *Med. truda i prom. ekol.* 2021; 61(2): 97–102. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-2-97-102>

For correspondence: *Oleg V. Dolgikh, Dr. (Sci.) Med., the Head of the Department of Immunobiological Diagnostics, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies. E-mail: oleg@fcrisk.ru*

Information about authors: Dianova D.G. <https://orcid.org/0000-0002-0170-1824>

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

Funding. The study had no funding.

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

Received: 21.12.2020 / Accepted: 25.01.2021 / Published: 15.03.2021

Введение. Сохранение и укрепление здоровья работающего населения являются не только предпосылкой высокой производительности труда, но и служат гарантией устойчивого, стабильного социально-экономического развития общества [1]. Химическая промышленность, которая является базовой отраслью российской индустрии, между тем занимает одно из ведущих мест по потенциальной угрозе для здоровья, так как в зоне дыхания работающих на местах их постоянного или временного пребывания одновременно могут присутствовать десятки химических веществ [2]. В связи с этим, контроль состояния производственной среды и здоровья работающих, как составной части социально-гигиенического мониторинга, приобретает особую значимость [3].

Фталевый ангидрид — один из важнейших продуктов органического синтеза. На предприятиях химической промышленности фталевый ангидрид (ангидрид фталевой кислоты, изобензофуран-1,3-дион, ангидрид 1,2-бензолдикарбоновой кислоты) нашёл достаточно широкое применение в виде сырья для производства фталатных пластификаторов (диметилфталата, диэтилфталата, дибутилфталата), алкидных и эпоксидных смол, лакокрасочных материалов, резинотехнических изделий и шин, лекарственных и косметических средств, инсектицидов и др. Большей частью (до 60% мирового производства) фталевый ангидрид используется для получения пластификаторов [4]. Современное интенсивное развитие производства полимерных материалов в течение последних десятилетий повысило потребность во фталевом ангидриде, что привело к значительному увеличению объёмов его

производства. Условия труда работников основных групп профессий в производстве фталевого ангидрида характеризуются комбинированным воздействием нескольких классов химических соединений на фоне тяжёлого и напряженного трудового процесса [5].

Иммунная дезадаптация на фоне хронической экспозиции промышленными токсикантами, часто является причиной развития различных патологических состояний, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит нарушениям клеточного звена иммунитета. В настоящее время установлено, что длительное профессиональное ингаляционное воздействие фталевого ангидрида может вызывать ринит, кашель, отёк лёгких, хронический обструктивный бронхит [6], респираторную сенсibilизацию, профессиональную астму [7], а также IgE-опосредованную аллергию [8]. Показано, что фталевый ангидрид обладает иммуногенностью и аллергизирующим потенциалом, при этом данные эффекты являются дозозависимыми [6]. Доказано наличие мутагенных и канцерогенных эффектов у отдельных фталатов [9]. Очевидно, является актуальным установление особенностей клеточного ответа от длительности экспозиции химических факторов у работников основных профессий в производстве фталевого ангидрида.

Цель исследования — изучить субпопуляционный состав лимфоцитов и цитокиновый статус у работников, занятых в производстве фталевого ангидрида с учётом их трудового стажа на предприятии.

Материалы и методы. Исследование выполнено в соответствии с обязательным соблюдением этических принципов медико-биологических исследований,

Таблица 1 / Table 1

Химический анализ биологических сред работников, экспонированных фталевым ангидридом, с учётом рабочего стажа M(m); 95% ДИ

Chemical analysis of biological media of workers exposed to phthalic anhydride, with the working experience M(m); 95% CI

Показатель	Группа сравнения (n=40)	Группа наблюдения, стаж в условиях производства		p	p ¹	p ²
		до 10 лет (n=44)	>10 лет (n=24)			
Фталевая кислота	0,032 (0,01) 0,03–0,04	0,075 (0,015) 0,05–0,10	0,105 (0,02) 0,09–0,11	t=2,17 p=0,033	t=3,26 p ¹ =0,002	t=1,20 p ² =0,234

Примечание: p — различие между группой сравнения и группой наблюдения (стаж на предприятии до 10 лет); p¹ — различие между группой сравнения и группой наблюдения (стаж на предприятии более 10 лет); p² — различие между обследуемыми группы наблюдения, чей стаж на предприятии до 10 лет и обследуемыми, чей стаж на предприятии более 10 лет.

Note: p — the difference between the comparison group and the observation group (work experience in the company to 10 years); p¹ — the difference between the comparison group and the observation group (work experience in the company for more than 10 years); p² — the difference between the examined groups of observation, whose experience in the enterprise up to 10 years and the subject, whose experience in the company for over 10 years.

Таблица 2 / Table 2

Цитокиновый и субпопуляционный дисбаланс у работников предприятия по производству фталевого ангидрида с учётом рабочего стажа, M(m); 95% ДИ**Cytokine and subpopulation imbalance in employees of the phthalic anhydride production plant, with work experience, M(m); 95% CI**

Показатель	Группа сравнения (n=40)	Группа наблюдения, стаж в условиях производства		p	p ¹	p ²
		до 10 лет (n=44)	>10 лет (n=24)			
CD3 ⁺ CD25 ⁺ -лимфоциты, %	13,71 (1,00) 13,20–14,22	15,00 (1,5) 12,93–17,07	17,8 (2,0) 17,00–18,60	t=0,72 p=0,476	t=1,83 p ¹ =0,072	t=1,12 p ² =0,266
CD3 ⁺ CD25 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /дм ³	0,23 (0,03) 0,21–0,25	0,26 (0,04) 0,23–0,28	0,36 (0,03) 0,28–0,48	t=0,60 p=0,550	t=3,06 p ¹ =0,003	t=2,00 p ² =0,049
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻ -лимфоциты, %	1,66 (0,05) 1,51–1,81	0,66 (0,07) 0,45–0,87	1,28 (0,09) 0,92–1,64	t=11,62 p<0,001	t=3,69 p ¹ <0,001	t=6,00 p ² <0,001
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /дм ³	0,40 (0,01) 0,37–0,43	0,44 (0,04) 0,32–0,56	0,27 (0,05) 0,23–0,31	t=0,97 p=0,334	t=2,55 p ¹ =0,013	t=2,65 p ² =0,009
IL4, пг/см ³	0,77 (0,02) 0,71–0,85	0,78 (0,02) 0,71–0,85	0,91 (0,05) 0,85–0,99	t=0,35 p=0,724	t=2,60 p ¹ =0,011	t=2,41 p ² =0,018
IL6, пг/см ³	0,60 (0,1) 0,26–0,94	0,95 (0,2) 0,89–1,01	1,51 (0,4) 1,23–1,79	t=1,57 p=1,21	t=2,21 p ¹ =0,031	t=1,25 p ² =0,214
IL17, пг/см ³	0,94 (0,2) 0,85–1,03	1,24 (0,3) 1,12–1,34	1,09 (0,5) 0,98–1,18	t=0,83 p=0,407	t=0,28 p ¹ =0,781	t=0,26 p ² =0,797

Примечание: p — различие между группой сравнения и группой наблюдения (стаж на предприятии до 10 лет); p¹ — различие между группой сравнения и группой наблюдения (стаж на предприятии более 10 лет); p² — различие между обследуемыми группами наблюдения, чей стаж на предприятии до 10 лет и обследуемыми, чей стаж на предприятии более 10 лет.

Note: p — the difference between the comparison group and the observation group (work experience in the company to 10 years); p¹ — the difference between the comparison group and the observation group (work experience in the company for more than 10 years); p² — the difference between the examined groups of observation, whose experience in the enterprise up to 10 years and the subject, whose experience in the company for over 10 years.

изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. (с изменениями и дополнениями на октябрь 2013 г.). Все участники исследования дали информированное согласие на участие в исследовании. Выполнено обследование 108 мужчин в возрасте от 22 до 49 лет. Группа наблюдения, всего 68 человек, работники основных профессий в производстве фталевого ангидрида. Работники группы наблюдения распределены на две подгруппы с учётом рабочего стажа на предприятии: 44 человека, чей стаж составил от 0 до 10 лет и 24 человека со стажем более 10 лет. На организм работников, обслуживающих производство фталевого ангидрида, воздействует комплекс вредных производственных факторов, включающий химическое воздействие (фталевый ангидрид), производственный шум, вибрацию, тяжесть и напряжённость трудового процесса. Фактическая концентрация изобензофуран-1,3-диона в воздухе рабочей зоны составила 2,2–6,3 мг/м³ (ПДК — 1,0 мг/м³). Группа сравнения — 40 человек, не имеющих профессионального контакта с факторами производства изобензофуран-1,3-диона (работники административного аппарата), из них со стажем на предприятии от 0 до 10 лет 27 человек и 13 человек — более 10 лет.

Химико-аналитическое исследование содержания фталевой кислоты (1,2-бензолдикарбоновая кислота), являющейся основным продуктом распада фталевого ангидрида, в крови обследуемых работников выполнено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в соответствии с МУК 4.1.2772-10 на жидкостном хроматографе Agilent (Agilent Technologies, USA).

Распределение лимфоцитов на субпопуляции выполнено с использованием многоцветной проточной цито-

метрии на основании экспрессии CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻, CD16⁺ и CD56⁺ на T-лимфоцитах периферической крови. Иммунофенотипирование осуществлено на приборе FACSCalibur фирмы Becton Dickinson («BD», USA). Уровень экспрессии цитокинов IL4, IL6, IL17 определяли на иммуноферментном анализаторе Sunrise (Tecan, Austria).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программного пакета StatSoft (USA). Проверка распределения количественных данных выполнена с помощью статистического критерия Колмогорова–Смирнова. Все данные представлены в виде среднего арифметического значения (M), стандартной ошибки (m) и 95% доверительного интервала для среднего (95% ДИ). Для проверки нулевых гипотез о равенстве средних значений между двумя независимыми группами применялся двухвыборочный критерий Стьюдента. Для всех выполненных анализов различия считались статистически достоверными при уровне значимости p<0,05.

Результаты и обсуждение. Содержание фталевой кислоты в биосредах у работников со стажем на предприятии до 10 лет статистически значимо (p=0,033) в 2,3 раза превышает значения, идентифицированные у лиц, чья профессиональная деятельность не связана с исследуемым производственным фактором. Установлено, что у работников, чей стаж на предприятии составил более 10 лет среднegrupповое содержание 1,2-бензолдикарбоновой кислоты в крови статистически значимо (p=0,002) в 3,3 раза выше значений, выявленных у работников группы сравнения.

Иммунофенотипирование лимфоцитов методом проточной цитометрии показало, что у обследуемых группы наблюдения со стажем работы до 10 лет статистиче-

ски значимо ($p < 0,001$) снижено процентное содержание регуляторных T -клеток (в 2,5 раза) относительно значений, полученных у обследуемых группы сравнения. Оценка иммунного статуса выявила статистически значимо ($p = 0,003$) высокий уровень клеток с маркером ранней активации ($CD25^+$) по абсолютной величине (в 1,6 раза) у лиц, обслуживающих производство фталевого ангидрида с трудовым стажем более 10 лет, по сравнению с аналогичными показателями, идентифицированными у работников, выполняющих работу вне профессионального контакта с факторами производства фталевого ангидрида. Установлено, что у работников группы наблюдения, чей стаж в условиях вредного производства более 10 лет, статистически значимо ($p \leq 0,001-0,013$) снижены процентное содержание $CD4^+CD25^+CD127^-$ -лимфоцитов (в 1,3 раза), а также уровень $CD3^+CD16^+CD56^+$ -лимфоцитов (NKT) по абсолютной величине (в 1,5 раза) в сравнении с результатами, выявленными у работников группы сравнения. Данные проточной цитометрии продемонстрировали, что у обследуемых работников, обслуживающих производство фталевого ангидрида, со стажем работы более 10 лет, статистически значимо ($p \leq 0,001-0,049$) повышено абсолютное число $CD3^+CD25^+$ -лимфоцитов (в 1,4 раза) и процентное содержание $CD4^+CD25^+CD127^-$ -лимфоцитов (в 2 раза) относительно значений, полученных у работников со стажем работы до 10 лет. В группе обследуемых, чей трудовой стаж на предприятии более 10 лет, статистически значимо ($p = 0,009-0,035$) снижено количество $CD3^+CD16^+CD56^+$ -лимфоцитов по относительной и абсолютной величине (в 1,3 и 1,6 раза соответственно) по сравнению с аналогичными результатами, выявленными у работников предприятия со стажем до 10 лет.

Результаты изучения показателей цитокинового профиля продемонстрировали, что у работников, контактирующих с избыточными концентрациями фталевого ангидрида в воздухе рабочей зоны, чей стаж в условиях вредного производства более 10 лет, статистически значимо ($p = 0,001-0,011$) повышена экспрессия $Th2$ цитокинов $IL4$ (в 1,2 раза) и $IL6$ (в 2,5 раза) по сравнению с результатами, выявленными у работников, не подвергающихся воздействию фталевого ангидрида. У работников комплекса производства фталевого ангидрида со стажем работы более 10 лет уровень продукции $IL4$ статистически значимо ($p = 0,018$) превышает значения (в 1,2 раза), установленные в группе работников со стажем до 10 лет.

Иммунной системе принадлежит ключевая роль в адаптации организма к различным факторам производственной среды. При этом множество клеточных факторов и механизмов принимают участие в процессе реализации иммунного ответа, среди которых ключевую роль играют различные кластерные варианты лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD25^+$, $CD16^+$, $CD56^+$, $CD127^-$), а также некоторые цитокины, основными продуцентами которых являются иммунокомпетентные клетки. К настоящему времени накоплены научные сведения об изменениях показателей иммунной системы, обусловленные хронической ингаляционной химической нагрузкой фталевым ангидридом. Следует отметить, что иммунологические методы являются высокоинформативными даже в тех случаях, когда другими технологиями идентифицировать негативное действие химических производственных факторов (ангидрид фталевой кислоты) на организм не удалось.

Установлено, что фталевый ангидрид сдвигает баланс $Th1/Th2$ в пользу $Th2$ иммунного ответа [7]. На мышах

инбредной линии $BALB/c$ и популяции тучных клеток человека линии $HMC-1$ показано, что ангидрид фталевой кислоты, влияя на уровень экспрессии мембранных маркеров на T -лимфоцитах, нарушает соотношение $Th1$ -клеток и $Th2$ -клеток в сторону $Th2$ -лимфоцитов [10]. Доминирующее участие клонов $Th1$ или $Th2$ отвечает за развитие гуморальных или клеточных иммунных реакций соответственно. Следует отметить, для реализации эффективного противоопухолевого ответа необходимо достаточное количество $Th1$ -лимфоцитов. Преобладание $Th2$ -лимфоцитов способствуют формированию аллергических процессов. T -хелперы 2 характеризуются определенным профилем внутриклеточных цитокинов (синтез $IL4$ и $IL6$), а также экспрессией мембранных антигенов. В системе *in vivo* показано, что фталевый ангидрид повышает уровень экспрессии $IL6$, $TNF\alpha$ [11]. Установлено, что у трансгенных мышей изобензофуран-1,3-дион вызывал гиперпродукцию $IL4$ [12]. Модификация активности $MAPK$ -киназных каскадов и сигнального пути $NF-\kappa B$ наблюдалась при обработке фталевым ангидридом человеческих эпидермальных кератиноцитов ($HaCaT$) и макрофагальных клеток мыши ($RAW\ 264.7$) [13]. Экспозиция клеток меланомы мыши ($B16F10$), кератиноцитов человека ($HaCaT$) и NK -клеток человека ($NK92MI$) с изобензофуран-1,3-дионом приводила к амплификации сигнала при его прохождении через $JAK/STAT$ систему [14]. Нарушения передачи внутриклеточных сигналов (активация/ингибирование) под влиянием фталевого ангидрида приводят к изменению экспрессии дифференцировочных антигенов лимфоцитов, усилению/угнетению синтеза и продукции цитокинов.

$CD3$ принимают участие в активации эффекторных T -клеток: цитотоксических T -клеток и T -лимфоцитов с хелперной активностью [15, 16]. $CD3^+CD16^+CD56^+$ -лимфоциты (NKT) опосредуют противоопухолевый иммунный ответ, обусловленный их способностью распознавать гликолипидные антигены, специфичные для раковых клеток [17]. Регуляторные клетки ($CD4^+CD25^+CD127^-$), оказывающие супрессивный эффект, обеспечивают протекцию организма от развития аутоиммунных заболеваний и воспалительных процессов. Через $CD127$, которые являются рецепторами для $IL7$, происходит активация $Th1$ -лимфоцитов [18, 19]. Доказаны реципрокные взаимоотношения между $Treg$ и $Th17$, экспансия последних способствует развитию аутоиммунной патологии. Очевидно, фталевый ангидрид определенно и значимо оказывает влияние на адаптационный потенциал организма, вызывая дисбаланс субпопуляционного и цитокинового профиля, что говорит о необходимости динамического мониторинга функциональной активности иммунной системы в условиях риска формирования производственно обусловленной патологии под влиянием химических производственных факторов.

Выводы:

1. У работников, занятых в производстве фталевого ангидрида, определена стажевая детерминированность дисфункции иммунной системы, обусловленная повышенным содержанием в крови изобензофуран-1,3-диона. Выявлено, что у работников со стажем на предприятии до 10 лет и более 10 лет среднегрупповое содержание фталевой кислоты статистически значимо ($p = 0,002-0,033$) в 2,3 и 3,3 раза соответственно выше значений, полученных у обследуемых, чья работа не связана с воздействием вредных производственных факторов.

2. Установлено, что у работников, обслуживающих фталевое производство более 10 лет, статистически значимо ($p \leq 0,001-0,049$) на 56% повышается активационный статус Т-лимфоцитов (по критерию $CD25^+$), снижается на 27% регуляторный потенциал клетки (по критерию $CD4^+CD25^+CD127^-$), ингибируется до 33% индукция цитотоксического клеточно-опосредованного ответа (по критерию $CD3^+CD16^+CD56^+$), увеличивается от 20 до 200% экспрессия Th2 цитокинов (по критерию IL4, IL6) относительно значений, идентифицированных у лиц, не контактирующих с химическим производственным фактором (фталевый ангидрид). Дисбаланс показателей клеточного иммунитета, обусловленный стажем в условиях

влияния вредных факторов производства, подтверждается обнаруженным статистически значимым ($p=0,002-0,033$) дефицитом NKT-лимфоцитов, а также гиперэкспрессией мембранного $CD25^+$ -маркера (40% выборки) и гиперпродукцией IL4 по сравнению с аналогичными показателями, полученными у работников, чей трудовой стаж на производстве фталевого ангидрида менее 10 лет.

3. Динамический мониторинг показателей клеточного иммунитета у работников, занятых в производстве фталевого ангидрида, будет способствовать своевременному выявлению ранних нарушений адаптационных процессов с целью предотвращения развития иммуноассоциированной производственно обусловленной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бухтияров И.В., Денисов Э.И., Лагутина Г.Н., Пфаф В.Ф., Чесаалин П.В., Степанян И.В. Критерии и алгоритмы установления связи нарушений здоровья с работой. *Мед. труда и пром. экол.* 2018; 8: 4–12. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-8-4-12>
2. Долгих О.В., Алексеев В.Б., Дианова Д.Г., Кривцов А.В. Иммунная дисрегуляция у работников предприятия черной металлургии в условиях избыточной контаминации ванадием. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60(5): 294–8. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-5-294-298>
3. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Шиган Е.Е. Реализация глобального плана действий ВОЗ по охране здоровья работающих в Российской Федерации. *Мед. труда и пром. экол.* 2015; 9: 4–10.
4. Jia P., Xia H., Tang K., Zhou Y. Plasticizers derived from biomass resources: a short review. *Polymers.* 2018; 10(12): 1303. <https://doi.org/10.3390/polym10121303>
5. Алексеев В.Б., Шур П.З., Шляпников Д.М., Костарев В.Г. Гигиеническая оценка влияния условий труда на здоровье работников комплекса по производству фталевого ангидрида и фумаровой кислоты. *Гигиена и санитария.* 2018; 97(1): 54–8.
6. *Environment and Climate Change Canada.* Health Canada; March 2019. <https://www.canada.ca/content/dam/eccc/documents/pdf/pded/caa-group/Screening-assessment-carboxylic-acid-anhydrides.pdf>
7. Basketter D.A., Kimber I. Phthalic anhydride: Illustrating a conundrum in chemical allergy. *J. Immunotoxicol.* 2016; 13(6): 767–9. <https://doi.org/10.1080/1547691X.2016.1177149>
8. Долгих О.В., Старкова К.Г., Кривцов А.В., Бубнова О.А., Дианова Д.Г., Огавина Е.А. и др. Особенности иммунного статуса работающих на производстве фталевого ангидрида. *Мед. труда и пром. экол.* 2017; 6: 17–21. <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2017-61-6-330-333>
9. Карамова Л.М., Власова Н.В., Башарова А.В. Стажевая детерминированность нарушений здоровья работников производства фталатов. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2018; 3: 152–6. <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2018-62-3-152-156>
10. Mok J.Y., Jeon I.H., Cho J.K., Park J.M., Kim H.S., Kang H.J. et al. Effect of persimmon leaf extract on phthalic anhydride-induced allergic response in mice. *PNF.* 2012; 17(1): 14–21. <https://doi.org/10.3746/pnf.2012.17.1.014>
11. Oh M.J., Song H.S. Anti-inflammatory effects of bee venom on phthalic anhydride-induced atopic dermatitis. *J. Acupunct. Res.* 2020; 37(1): 42–48. <https://doi.org/10.13045/jar.2019.00087/>
12. Sung J.E., Lee H.A., Kim J.E., Go J., Seo E.J., Yun W.B. et al. Therapeutic effect of ethyl acetate extract from Asparagus cochinchinensis on phthalic anhydride-induced skin inflammation. *Lab Anim Res.* 2016; 32(1): 34–45. <https://doi.org/10.5625/lar.2016.32.1.34>
13. Lee Y.J., Oh M.J., Lee D.H., Lee Y.S. Anti-inflammatory effect of bee venom in phthalic anhydride-induced atopic dermatitis animal model. *Inflammopharmacol.* 2020; 28(1): 253–63. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00646-w>
14. Son D.J., Jung Y.Y., Park M.H., Lee H.L., Song M.J., Yoo H.S. et al. Activated natural killer cells mediate the suppressive effect of interleukin-4 on tumor development via stat6 activation in an atopic condition melanoma model 1,2. *Neoplasia.* 2017; 9(7): 537–48. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.02.014>
15. Zheng L., Lin J., Zhang B., Zhu Y., Li N., Xie S. et al. Structural basis of assembly of the human T cell receptor-CD3 complex. *Nature.* 2019; 573(7775): 546–52. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1537-0>
16. Chai J. Atomic-resolution view of complete TCR-CD3 revealed. *Protein Cell.* 2020; 11: 158–160. <https://doi.org/10.1007/s12328-019-00677-7>
17. Webb T.J., Yuan W., Meyer E., Dellabona P. Editorial: NKT cells in cancer immunotherapy. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1314. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01314>
18. Li C., Jiang P., Wei S., Xu X., Wang J. Regulatory T cells in tumor microenvironment: new mechanisms, potential therapeutic strategies and future prospects. *Mol Cancer.* 2020; 19(1): 116. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01234-1>
19. Shevryev D., Tereshchenko V. Treg heterogeneity, function, and homeostasis. *Front. Immunol.* 2020; 10: 3100. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03100>

REFERENCES

1. Bukhtiyarov I.V., Denisov E.I., Lagutina G.N., Pfaf V.F., Chesalin P.V., Stepanyan I.V. Criteria and algorithms for establishing the connection between health disorders and work. *Med. truda i prom. ekol.* 2018; 8: 4–12. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-8-4-12> (in Russian).
2. Dolgikh O.V., Alekseev V.B., Dianova D.G., Krivtsov A.V. Immune dysregulation in workers of a ferrous metallurgy enterprise under conditions of excessive vanadium contamination. *Med. truda i prom. ekol.* 2020; 60(5): 294–8. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-5-294-298> (in Russian).
3. Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Prokopenko L.V., Shigan E.E. Implementation of the WHO global action plan for the health of workers in the Russian Federation. *Med. truda i prom. ekol.* 2015; 9: 4–10 (in Russian).
4. Jia P., Xia H., Tang K., Zhou Y. Plasticizers derived from biomass resources: a short review. *Polymers.* 2018; 10(12): 1303. <https://doi.org/10.3390/polym10121303>
5. Alekseev V.B., Shur P.Z., Shlyapnikov D.M., Kostarev V.G. Hygienic assessment of the impact of working conditions on the health of workers at the phthalic anhydride and fumaric acid production complex. *Gigiena i sanitarija.* 2018; 97(1):

- 54–8 (in Russian).
6. *Environment and Climate Change Canada*. Health Canada, March 2019. <https://www.canada.ca/content/dam/eccc/documents/pdf/pded/caa-group/Screening-assessment-carboxylic-acid-anhydrides.pdf>
 7. Basketter D.A., Kimber I. Phthalic anhydride: Illustrating a conundrum in chemical allergy. *J. Immunotoxicol.* 2016; 13(6): 767–9. <https://doi.org/10.1080/1547691X.2016.1177149>
 8. Dolgikh O.V., Starkova K.G., Krivtsov A.V., Bubnova O.A., Dianova D.G., Otavina E.A. and other Features of the immune status of workers in the production of phthalic anhydride. *Med. truda i prom. ekol.* 2017; 6: 17–21. <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2017-61-6-330-333> (in Russian).
 9. Karamova L.M., Vlasova N.V., Basharova A.V. The long-term determinism of health disorders of workers in the production of phthalates. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii.* 2018; 3: 152–6. <https://doi.org/10.18821/0044-197H-2018-62-3-152-156> (in Russian).
 10. Mok J.Y., Jeon I.H., Cho J.K., Park J.M., Kim H.S., Kang H.J. et al. Effect of persimmon leaf extract on phthalic anhydride-induced allergic response in mice. *PNF.* 2012; 17(1): 14–21. <https://doi.org/10.3746/pnf.2012.17.1.014>
 11. Oh M.J., Song H.S. Anti-inflammatory effects of bee venom on phthalic anhydride-induced atopic dermatitis. *J. Acupunct. Res.* 2020; 37(1): 42–8. <https://doi.org/10.13045/jar.2019.00087/>
 12. Sung J.E., Lee H.A., Kim J.E., Go J., Seo E.J., Yun W.B. et al. Therapeutic effect of ethyl acetate extract from *Asparagus cochinchinensis* on phthalic anhydride-induced skin inflammation. *Lab Anim Res.* 2016; 32(1): 34–45. <https://doi.org/10.5625/lar.2016.32.1.34>
 13. Lee Y.J., Oh M.J., Lee D.H., Lee Y.S. Anti-inflammatory effect of bee venom in phthalic anhydride-induced atopic dermatitis animal model. *Inflammopharmacol.* 2020; 28(1): 253–63. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00646-w>
 14. Son D.J., Jung Y.Y., Park M.H., Lee H.L., Song M.J., Yoo H.S. et al. Activated natural killer cells mediate the suppressive effect of interleukin-4 on tumor development via stat6 activation in an atopic condition melanoma model 1,2. *Neoplasia.* 2017; 9(7): 537–48. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.02.014>
 15. Zheng L., Lin J., Zhang B., Zhu Y., Li N., Xie S. et al. Structural basis of assembly of the human T cell receptor-CD3 complex. *Nature.* 2019; 573(7775): 546–52. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1537-0>
 16. Chai J. Atomic-resolution view of complete TCR-CD3 revealed. *Protein Cell.* 2020; 11: 158–60. <https://doi.org/10.1007/s13238-019-00677-7>
 17. Webb T.J., Yuan W., Meyer E., Dellabona P. Editorial: NKT cells in cancer immunotherapy. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1314. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01314>
 18. Li C., Jiang P., Wei S., Xu X., Wang J. Regulatory T cells in tumor microenvironment: new mechanisms, potential therapeutic strategies and future prospects. *Mol Cancer.* 2020; 19(1): 116. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01234-1>
 19. Shevyrev D., Tereshchenko V. Treg heterogeneity, function, and homeostasis. *Front. Immunol.* 2020; 10: 3100. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03100>