

Алексеев Вадим Борисович (Alexeyev V.B.),

зам. дир. ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровьем населения», д-р мед. наук. E-mail: vadim@fcrisk.ru.

Шляпников Дмитрий Михайлович (Shlyapnikov D.M.),

зав. отд. анализа рисков для здоровья ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровьем населения». E-mail: shlyapnikov@fcrisk.ru.

Носов Александр Евгеньевич (Nosov A.E.),

зав. стац. отд. центра мед. труда и профпатологии ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровьем населения», канд. мед. наук. E-mail: nosov@fcrisk.ru.

Баранников Владимир Григорьевич (Barannikov V.G.),

зав. каф. коммунальной гигиены и гигиены труда ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, д-р мед. наук, проф. E-mail: barannikov41@mail.ru.

УДК 613.64: 616.717 – 057

О.В. Долгих<sup>1-3</sup>, А.В. Кривцов<sup>1</sup>, К.Г. Старкова<sup>1</sup>, О.А. Бубнова<sup>1</sup>, Д.Г. Дианова<sup>1</sup>, Н.А. Вдовина<sup>1</sup>, В.М. Ухабов<sup>4</sup>

### ИММУНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ШУМА И ПЫЛИ

<sup>1</sup> ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровьем населения», ул. Монастырская, 82, Пермь, Россия, 614045

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

<sup>3</sup> ФГБОУ ВПО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», Комсомольский пр., 29, Пермь, Россия, 614990

<sup>4</sup> ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, ул. Петропавловская, 26, Пермь, Россия, 614000

---

Проведен сравнительный анализ иммуногенетических показателей у работников предприятия цветной металлургии. Установлены различия иммуногенетического профиля у работающих мужчин и женщин в условиях воздействия комбинации вредных производственных факторов: пыли и шума. Результаты генетического анализа полиморфизма генов выявили преимущественные нарушения у женского работающего контингента по критерию распространенности минорного аллеля генов 1 и 2 фаз детоксикации, нейро-эндокринной регуляции, функции жирового и энергетического обменов, генов иммунной регуляции и апоптоза.

**Ключевые слова:** пыль, шум, полиморфизм генов.

O.V. Dolgikh<sup>1-3</sup>, A.V. Krivtsov<sup>1</sup>, K.G. Starkova<sup>1</sup>, O.A. Boubnova<sup>1,2</sup>, D.G. Dianova<sup>1</sup>, N.A. Vdovina<sup>1</sup>, V.M. Uhabov<sup>4</sup>  
**Immune and genetic changes in workers exposed to industrial noise and dust**

<sup>1</sup>FBSI «Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies», 82, Monastyrskaya str., Perm, Russia, 614045

<sup>2</sup>FSBEI of Higher Professional Education «Perm State National Research University», 15, Bukirev str., Perm, Russia, 614990

<sup>3</sup>FSBEI of Higher Education «Perm National Research Polytechnic University», 29, Komsomolsky pr-t, Perm, Russia, 614990

<sup>4</sup>State Budget Educational Institution of Higher Professional Education «Perm State Medical University named after E.A. Vagner», 26, str. Petropavlovskaya, Perm, Russia, 614000

Comparative analysis covered immune genetic parameters in nonferrous metallurgy workers. The authors demonstrated differences in immune genetic profile between male and female workers, under exposure to combination of occupational hazards: noise and dust. Analysis of gene polymorphism revealed predominant disorders in the female workers, concerning criterion of prevalence for minor allele of genes in 1 and 2 phases of detoxication, neuro-endocrine regulation, lipid and energy metabolism, genes of immune regulation and apoptosis.

**Key words:** dust, noise, gene polymorphism.

---

Восприимчивость организма работника к воздействию вредных факторов производственной среды в значительной мере зависит от особенностей генетических ассоциаций, определяющих активность ферментов системы детоксикации и состояния компонентов иммунного ответа [4,6–10]. Актуальным на сегодняшний день является выделение маркерных иммунологических и генетических показателей, которые могут быть использованы в качестве ранних маркеров нарушений здоровья работающих [1–3,5].

**Цель работы** — оценка иммуногенетических особенностей здоровья работающих в условиях сочетанного воздействия производственного шума и пыли на предприятии цветной металлургии.

**Материалы и методы.** Группу наблюдения составили 66 человек, работающих в условиях сочетанного воздействия производственного шума (1,2 ПДУ) и пыли с содержанием оксида титана. В указанную группу включены работники с профессиями: выбивщик, разделщик титановой губки (ТГ) и сортировщик титановой губки (ТГ). В том числе 29 мужчин (44%) — выбивщики и разделщики ТГ и 37 женщин (56%) — все сортировщики ТГ. Средний возраст в группе наблюдения составляет  $36,9 \pm 2,4$  года. Средний стаж работников этой группы —  $8,3 \pm 1,8$  года. Группу сравнения составили инженерно-технические работники (ИТР), численностью 52 человека (44,2% мужчин и 55,8% женщин), средний возраст  $36,3 \pm 1,4$  года, средний стаж  $12,5 \pm 1,2$  года. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, стажу, этническому составу.

В ходе исследования изучали: содержание сывороточных иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, маркеры межклеточной иммунной регуляции фактор некроза опухоли, а также маркер эндотелиальной дисфункции васкулярный эндотелиальный фактор роста и содержание карцинальных антигенов (CA724, CA199, ПСА, CA153) — методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем. Изучение маркеров клеточной дифференцировки методом проточной цитометрии — определение популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+, CD56+, CD25+, CD95+) на проточном цитометре FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson» с использованием универсальной программы CellQuestPro.

Статистическую обработку результатов проводили в программе «Statistica 6.0», выполняя описательную статистику и оценку двухвыборочного t-критерия Стьюдента. Различия между группами считались значимыми при  $p < 0,05$ .

Забор материала для ПЦР проводили методом взятия мазков со слизистой оболочки ротоглотки. Выделение ДНК выполняли сорбентным методом.

Для исследования полиморфных вариантов в изучаемых генах использовали методику полимеразной

цепной реакции (ПЦР). Проведено изучение полиморфизма генов детоксикации, иммунной и нервной регуляции. Для определения генотипа человека использовали метод аллельной дискриминации, различия между гетерозиготами, гомозиготами дикого и минорного вариантов устанавливали по различиям в протекании реакций амплификации соответствующих праймеров. Обработка данных по генотипированию проводилась с использованием унифицированной программы «Ген Эксперт».

**Результаты исследований.** Установлено, что условия труда выбивщиков, разделщиков и сортировщиков ТГ характеризуются сочетанным воздействием пыли с содержанием оксида титана и производственного шума.

Уровень шума на рабочем месте выбивщика достигает 88 дБА, разделщика ТГ — 94 дБА, сортировщика ТГ — 86 дБА. Рабочие места соответствуют степени вредности 3.2. Воздействие этих факторов может вызывать стойкие функциональные изменения, приводящие к росту хронической (профессионально обусловленной) патологии. Риск этих нарушений оценивается как высокий.

Выполненные анализы образцов плазмы крови работающих выявили преобладание частиц диапазоном 0–30 нм, на их долю приходится в среднем 61%. Установлено присутствие частиц в диапазоне от 30 до 60 нм (~20,5%) и от 60 до 100 (~17,5%). Наличие частиц более 100 нм носит эпизодический характер и сильно варьирует по концентрации у обследуемых (от 0 до 52%, среднее содержание ~0,8%). У работников группы сравнения установлено меньшее содержание частиц диапазона 0–30 нм (среднее процентное содержание 48,8%). Всегда присутствуют частицы в диапазоне от 30 до 60 нм (~33%) и от 60 до 100 (~15%).

У обследованных работающих установлены изменения клеточного и гуморального звена иммунного ответа, которые сочетались с повышенным по сравнению с группой сравнения уровнем фетальных белков (CA153) — превышение у женщин в 1,2 раза.

Повышено содержание гомоцистеина у 61,8% женщин группы наблюдения ( $13,156 \pm 1,505$ , при норме 4,6–12,44 мкмоль/дм<sup>3</sup>), тогда как в группе сравнения превышений границ нормы не наблюдалось. Достоверно повышено количество микроядер и клеток с кариорексисом по отношению к группе сравнения. У мужчин в данных условиях уровень гомоцистеина повышен у 14% ( $11,589 \pm 1,105$ ) — контроль  $9,594 \pm 0,921$  — без достоверности отклонений.

Достоверно снижены в сравнении с референтным уровнем показатели абсолютного и относительного содержания активационного маркера CD95<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup> (у 100% пациентов, как мужчин, так и женщин).

Содержание гормонов гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-надпочечниковой систем находится в пределах референтного уровня и не отличается

Таблица 1

**Результаты генотипирования у женщин и мужчин, работающих в условиях воздействия пыли с содержанием оксида титана и производственного шума, %**

SNP	Аллель/ генотип	Группа наблюдения		Группа сравнения
		женщины	мужчины	
TNF	GG	61	73	100
	GA	22	9	0
	AA	17	18	0
	G	72	77	100
	A	28*(1,326±0,264)	23*(1,125±0,326)	0(0,733±0,433)
CYP1A1	GG	92	84	100
	AG	8	16	0
	AA	0	0	0
	G	96	92	100
	A	4*	8*	0
FAS	GG	56	50	67
	GA	40	46	33
	AA	4	4	0
	G	76	73	83
	A	24	27*	17
ZMPSTE	TT	72	92	92
	TC	24	8	0
	CC	4	0	8
	T	84	96	92
	C	16*	4	8
ANKK1	CC	64	76	92
	CT	28	20	0
	TT	8	4	8
	C	78	86	92
	T	22*	14	8
HTR2A	AA	29	5	56
	AG	29	23	22
	GG	42	72	22
	A	44	16	67
	G	56	84*	33
MTHFR	GG	46	50	67
	GA	50	38	33
	AA	4	12	0
	G	71	69	83
	A	29*	31*	17

Примечание. \* — разница достоверна по отношению к группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

от контроля, за исключением повышенного уровня кортизола, достоверно превышающего его значения в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Одновременно достоверно пониженное содержание релаксина у пациентов основной группы работающих по отношению к норме и к контрольной группе ( $p < 0,05$ ), преимущественно у женщин, указывает на вероятность нарушений нейро-вегетативной регуляции, а комбинация с изменениями надпочечниковой системы — на угнетение регуляции иммунной резистентности исследуемого контингента ( $p < 0,05$ ).

Достоверно повышено по отношению к контрольной группе (в 1,5 раза) содержание ФНО, также достоверно снижено содержание эритропоэтина по

отношению к норме и группе контроля в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ), причем более выраженный дефицит наблюдается у мужчин.

В табл. 1 представлены результаты генетического анализа полиморфизма генов детоксикации, иммунной и нервной регуляции.

Результаты генетического анализа 29 генных полиморфизмов у взрослых позволили выявить ключевые гены мужской и женской подгрупп основной группы, распространенность полиморфизмов которых достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

Генотипы работающих мужчин основной группы характеризовались достоверным преобладанием ва-

Таблица 2

SNP-различия гена TNF-альфа между группами наблюдения и сравнения (Мультипликативная модель наследования — тест  $\chi^2$ -квадрат,  $df = 1$ )

Аллель	Случай	Контроль	$\chi^2$	p	OR	
	n = 29	n = 29			знач.	95% CI
G	0,816	0,970	14,51	0,0001	0,14	0,04–0,44
A	0,184	0,030			7,23	2,28–22,92

риантного аллеля в сравнении с показателями группы контроля по следующим полиморфизмам генов: цитохрома CYP1A1, копропорфириногенаксидазы CPOX, рецепторов запуска процедуры апоптоза FAS и TNF, рецептора серотонина HTR2A, метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR, отвечающих за детоксикацию, нервную и эндокринную регуляцию, жировой и энергетический обмен. Генотип работающих женщин характеризовался следующими генами с повышенной полиморфностью: металлопротеиназы MMP, цинк-металлопептидаза ZMPSTE, рецепторов дофамина ANKK1 фактора некроза опухоли TNF, метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR, отвечающих за детоксикацию, иммунную, нервную и эндокринную регуляцию, как за счет гетерозиготного, так и за счет гомозиготного вариантного генотипов.

В табл. 2 и 3 приведены результаты статистического анализа генетических отклонений полиморфизма (SNP) гена TNFальфа (фактора некроза опухоли) между выборками «случай» — работники группы наблюдения и «контроль» — работники, составившие группу сравнения. Приведенные данные свидетельствуют о достоверных различиях между анализируемыми группами по генетическим маркерам апоптоза и иммунной регуляции, которые описываются как мультипликативной, так и аддитивной моделями и указывают на вероятность иммунных нарушений в условиях данного производства.

**Выводы.** 1. Результаты проведенного иммунологического исследования у работников в условиях воздействия вредных факторов производственной среды (пыль, шум) выявили существенные нарушения гуморального звена иммунитета, которые характеризовались угнетением T-клеточных рецепторов CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, снижением уровня релаксина и эритропоэтина — достоверные по отношению к референтному уровню и контролю. 2. Снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета, снижение релаксина (нервная регуляция), повышение кортизола (эндокринная регуляция), а также повышенный уровень CA153 (онкомаркер рака молочной железы) наблюдалось преимущественно в женской подгруппе. 3. Результаты генетического анализа полиморфизма генов выявили преимущественные нарушения у женщин по критерию распространенно-

Таблица 3

SNP-различия гена TNF-альфа между группами наблюдения и сравнения (Аддитивная модель наследования — тест Кохрана-Армитаджа для линейных трендов,  $\chi = [0,1,2]$ ,  $df = 1$ )

Генотип	Случай	Контроль	$\chi^2$	p	OR	
	n = 29	n = 29			знач.	95% CI
G/G	0,737	0,939	11,45	0,0007	0,18	0,05–0,67
G/A	0,158	0,061			2,91	0,66–12,82
A/A	0,105	0,000			28,43	1,31–617,71

сти минорного аллеля генов 1 и 2 фаз детоксикации, нейро-эндокринной регуляции, функции жирового и энергетического обменов, генов иммунной регуляции и апоптоза. 4. Показатели иммунной регуляции (CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, релаксин и эритропоэтин), а также кандидатные аллели их генов (ген FAS, SOD, ZMPSTE) рекомендуется использовать в качестве маркеров чувствительности при оценке риска здоровья комбинаций вредных производственных факторов — воздействием пыли и производственного шума.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 5–14)

1. Долгих О.В., Кривцов А.В., Гугович А.М. и др. // Мед. труда и пром. экология. — 2012. — №12. — С. 30–33.
2. Долгих О.В., Предеина Р.А., Дианова Д.Г. // Анализ риска здоровью. — 2014. — т.1. — С. 73–81.
3. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Дианова Д.Г. // Пермский мед. ж-л. — 2011. — № 5, Т. 28. — С. 70–74.
4. Измеров Н.Ф. // Мед. труда и пром. экология. — 2006. — № 3. — С. 1–5.

## REFERENCES

1. Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Gugovich A.M., et al. // Industr. med. — 2012; 12. — P. 30–33 (in Russian).
2. Dolgikh O.V., Predeina R.A., Dianova D.G. // Analiz riska zdorov'yu. — 2014. — 1. — P. 73–81 (in Russian).
3. Zaytseva N.V., Dolgikh O.V., Dianova D.G. // Permskiy med. zhurnal. — 2011. — 5. — V. 28. — P. 70–74 (in Russian).
4. Izmerov N.F. // Industr. med. — 2006. — 3. — P. 1–5 (in Russian).
5. Dolgikh O.V., Kharakhorina R.A., Dianova D.G., Gugovich A.M. // Proceedings of the 3rd International Academic Conference «Applied and Fundamental Studies». — 2013. — С. 149–152.
6. Falchetti R. [et. al.] // Life Sci. — 2001. — V. 70. — № 1. — P. 81–96.
7. Gleichmann [et. al.] // Arch. Toxicology. — 1989. — № 63. — P. 257–273.
8. Gervasi P.G., Longo V., Naldi F. [et al.] // Biochem Pharmacol. — 1991. — V. 41. — P. 177–184.

9. Krzystyniak K. [et. al.] // Environ Health Perspect. — 1995. — V. 103. — suppl. 9. — P. 17–22.

10. Stiller-Winkler R [et. al.] // J Clin Epidemiol. — 1996. — V. 49 (5) . — P. 527–534.

Поступила 20.10.2015

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

*Долгих Олег Владимирович (Dolgikh O.V.),*

зав. отд. иммунобиолог. методов диагн. ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», проф. каф. экологии человека и безопасности жизнедеятельности Пермского государственного национального исследовательского университета, д-р мед. наук, проф. E-mail: oleg@fcrisk.ru.

*Кривцов Александр Владимирович (Krivtsov A.V.),*

зав. лаб. иммуногенетики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», канд. мед. наук. E-mail: krivtsov@fcrisk.ru.

*Старкова Ксения Геннадьевна (Starkova K.G.),*

науч. сотр. отдела иммунобиолог. методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий

управления рисками здоровью населения», канд. мед. наук. E-mail: oleg@fcrisk.ru.

*Бубнова Ольга Алексеевна (Boubnova O.A.),*

мл. науч. сотр. отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». E-mail: oleg@fcrisk.ru.

*Дианова Дина Гумеровна (Dianova D.G.),*

ст. науч. сотр. лаб. клеточных методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», канд. мед. наук. E-mail: dianovadina@gambler.ru.

*Вдовина Надежда Алексеевна (Vdovina N.A.),*

мл. науч. сотр. отдела иммунобиолог. мет. диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». E-mail: oleg@fcrisk.ru.

*Ухабов Виктор Максимович (Uhabov V.M.),*

зав. каф. общ. гигиены и экологии человека ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» МЗ РФ, д-р мед. наук, проф. тел./факс: 7(342) 235–11–35.

УДК 613.64: 616.717–057

М.А. Землянова<sup>1–3</sup> Н.В. Зайцева<sup>1,2</sup>, Л.В. Кириченко<sup>4</sup>

### ДИНАМИКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У РАБОТНИКОВ ТИТАНО-МАГНИЕВЫХ ПРОИЗВОДСТВ

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

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

<sup>3</sup>ФГБОУ ВПО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», Комсомольский проспект, 29, Пермь, Россия, 614990

<sup>4</sup>ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, ул. Петропавловская, 26, Пермь, Россия, 614000

Показано, что условия труда работников основных профессий титано-магниевого производства (выбивщик, разделящик, сортировщик, плавильщик) характеризуются сочетанным воздействием вредных химических и физических факторов производственной среды: аэрозоля титана оксида, производственного шума, вибрации локальной, нагревающего микроклимата, тяжестью трудового процесса. Условия труда оцениваются как вредные (класс 3.2–3.4), трудовой процесс — как тяжелый (класс 3.2). У работниц выявлено достоверное повышение АсАт и пролактина при снижении уровня эстрадиола и ФСГ в сыворотке крови относительно показателей в группе сравнения. У работников отмечается повышение уровня ЛГ, ГСПГ, пролактина и эстрадиола на фоне снижения тестостерона свободного. Следствием этого может являться нарушение репродуктивной функции у женщин и мужчин, отдаленных последствий у потомства.

**Ключевые слова:** вредные условия труда, химические и физические факторы, гормональный половой статус, титано-магниевого производство.