

ДИСФУНКЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ПЕРСОНАЛА ОБЪЕКТОВ ХИМИЧЕСКОЙ ОПАСНОСТИ: НАЗНАЧЕНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИММУНОТЕРАПИИ

Козлов В.К., Петленко С.В.

ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Клинические признаки наличия иммунной дисфункции/недостаточности, выявленные путем анкетирования работников полигона по хранению и уничтожению промышленных токсичных отходов, являлись основанием для выполнения скринингового исследования иммунного статуса, что включало клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы, оценку фенотипического статуса лимфоцитов по основным субпопуляциям, определение концентрации в сыворотке иммуноглобулинов различных классов, оценку миграционной активности лейкоцитов, оценку микробицидности нейтрофилов и их способности к фагоцитозу. При выявлении у обследованных сотрудников более чем на 20% измененных значений нормативного диапазона параметров иммунного статуса и наличия сочетанных нарушений в разных звеньях иммунореактивности, в частности комбинированных нарушений в клеточном звене иммунной системы, было основанием для проведения углубленного этапа иммуноэпидемиологического обследования, что включало определение функциональной активности клеточных элементов адаптивной составляющей иммунитета, оценку выраженности аутосенсibilизации, оценку выраженности и специфичности атопической гиперсенсibilизации, оценку цитокинового статуса в норме и в ответ на митоген. При оценке фенотипического статуса клеток иммунореактивности оказалось, что у сотрудников полигона в периферической крови было достоверно снижено абсолютное количество Т-лимфоцитов (CD3⁺ фенотип), Т-лимфоцитов хелперов (CD3⁺CD4⁺ фенотип) и Т-лимфоцитов киллеров (CD3⁺CD8⁺ фенотип) ($p \leq 0,05$, в сравнении с аналогичными показателями группы контроля). Напротив, содержание НК-клеток (CD3⁻CD56⁺ фенотип) имело тенденцию к увеличению (как абсолютного количества, так и доли среди других популяций лимфоцитов). Дисфункция клеточного компонента гуморальной иммунореактивности (достоверное уменьшение абсолютного количества в периферической крови лимфоцитов с фенотипом CD3⁻CD20⁺ [В-лимфоциты]), а также достоверное увеличение концентрации сывороточного иммуноглобулина IgA-класса и выраженная дисиммуноглобулинемия в сыворотке обследованных лиц (в сравнении с лицами контрольной группы) свидетельствовали о преимущественно ингаляционном

Адрес для переписки:

Козлов Виктор Константинович
ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии
имени академика С.Н. Голикова Федерального
медико-биологического агентства России»
192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1.
Тел.: 8 (911) 775-98-39.
E-mail: kvk52@mail.ru

Address for correspondence:

Viktor K. Kozlov
S. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, Federal
Medical and Biological Agency of Russia
1 Bekhterev St
St. Petersburg
192019 Russian Federation
Phone: +7 (911) 775-98-39.
E-mail: kvk52@mail.ru

Образец цитирования:

В.К. Козлов, С.В. Петленко «Дисфункция иммунной системы у персонала объектов химической опасности: назначение и эффективность лекарственных средств иммунотерапии» // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 4. С. 801-810.
doi: 10.46235/1028-7221-16948-ISD

© Козлов В.К., Петленко С.В., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

V.K. Kozlov, S.V. Petlenko "Immune system dysfunction in personnel of chemical hazard facilities: purpose and effectiveness of immunotherapeutic drugs", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 4, pp. 801-810.
doi: 10.46235/1028-7221-16948-ISD

© Kozlov V.K., Petlenko S.V., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16948-ISD

способе воздействия на иммунную систему обладающих иммунотоксичностью промышленных токсикантов полигона. Патогенетически направленную иммуноориентированную терапию персоналу работников полигона проводили лекарственными средствами, обладающими активностью тимомиметиков (цитовир-3, тимоген), и являющимся средством заместительной иммунокоррекции цитокиновым препаратом (генноинженерный рекомбинантный дрожжевой ИЛ-2 [ронколейкин]). Установленная эффективность проведенной иммунотерапии, в частности снижение уровня заболеваемости у получивших иммунотерапию сотрудников полигона различными нозологическими формами иммунообусловленной патологии и наличие иммунокорригирующего эффекта у использованных для целей терапии иммуноактивных лекарственных препаратов, свидетельствуют о целесообразности проведения у профессионально подверженных ксенобиотическим воздействиям лиц превентивных медицинских мероприятий как компонента совершенствования медицинского обеспечения.

Ключевые слова: объект химической опасности, промышленные токсические отходы, иммунотоксические соединения объекта, персонал объекта химической опасности, иммуноэпидемиологическое обследование, дисфункция иммунной системы, патогенетическая структура иммунных расстройств, клинические проявления, совершенствование медицинского обеспечения, лекарственные средства иммунотерапии, клиническая эффективность, иммунокорригирующий эффект

IMMUNE SYSTEM DYSFUNCTION IN PERSONNEL OF CHEMICAL HAZARD FACILITIES: PURPOSE AND EFFECTIVENESS OF IMMUNOTHERAPEUTIC DRUGS

Kozlov V.K., Petlenko S.V.

^a S. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Clinical signs of the presence of immune dysfunction/insufficiency, identified by questioning workers at the landfill for the storage and destruction of industrial toxic waste, were the basis for performing a screening study of immune status. This included a clinical blood test with determination of the leukocyte formula, assessment of the phenotypic status of lymphocytes for the main subpopulations, determination of the concentration in serum immunoglobulins of various classes, assessment of the migration activity of leukocytes, assessment of the microbicidal capacity of neutrophils and their ability to phagocytosis. When the examined employees were found to have more than 20% changes in the normative range of immune status parameters and the presence of combined disorders in different parts of immunoreactivity, in particular combined disorders in the cellular part of the immune system, it was the basis for conducting an in-depth stage of immunoepidemiological examination. This included determination of functional activity cellular elements of the adaptive component of immunity, assessment of the severity of autosensitization, assessment of the severity and specificity of atopic hypersensitization, assessment of cytokine status in normal conditions and in response to mitogen. When assessing the phenotypic status of immunoreactivity cells, it turned out that the absolute number of T lymphocytes (CD3⁺ phenotype), helper T lymphocytes (CD3⁺CD4⁺ phenotype) and killer T lymphocytes (CD3⁺CD8⁺ phenotype) was significantly reduced in the peripheral blood of test site employees ($p \leq 0.05$, compared with similar indicators in the control group). On the contrary, the content of NK cells (CD3⁻CD56⁺ phenotype) tended to increase (both the absolute number and the proportion among other lymphocyte populations). Dysfunction of the cellular component of humoral immunoreactivity (a significant decrease in the absolute number of lymphocytes with the CD3⁻CD20⁺ phenotype [B lymphocytes] in the peripheral blood), as well as a significant increase in the concentration of serum IgA-class immunoglobulin and pronounced disimmunoglobulinemia in the serum of the examined individuals (compared to individuals in the control group) indicated a predominantly inhalation method of exposure to immunotoxic industrial toxicants from the landfill on the immune system. Pathogenetically targeted immune-oriented therapy for the personnel of the test site was carried out with drugs that have thymomimetic activity (cytovir-3, thymogen) and are a means of replacement immunocorrection with a cytokine drug (genetically engineered recombinant yeast IL-2 [roncoleukin]). The established effectiveness of the immunotherapy, in particular the reduction in

the incidence rate of various nosological forms of immune-related pathology among the site employees who received immunotherapy and the presence of an immunocorrective effect in the immunocorrective drugs used for therapy, indicate the advisability of carrying out preventive medical measures in persons professionally exposed to xenobiotic influences as a component of improving medical provision.

Keywords: chemical hazard object, industrial toxic waste, immunotoxic compounds of the object, personnel of a chemical hazard object, immunoepidemiological examination, dysfunction of immune system, pathogenetic structure of immune disorders, clinical manifestations, improvement of medical care, immunotherapy drugs, clinical effectiveness, immunocorrective effect

Введение

Высокая чувствительность иммунной системы к воздействию химических веществ хорошо известна, а анализ специальной литературы и многолетний собственный опыт иммуноэпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что изменение состояния иммунной системы может выступать в качестве объективного критерия воздействия неблагоприятных экологических факторов, включая факторы химической природы [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. При этом рядом авторов продемонстрирована зависимость выраженности нарушений в функционировании иммунной системы от дозы и спектра активности воздействующих на человека химических соединений. По результатам выполненных широкомасштабных научных исследований было предложено использовать иммунологические показатели для установления предельно допустимых концентраций химических веществ и критериев экологической опасности химических соединений [4, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

Актуальными аспектами научных исследований по проблеме хранения и утилизации высокоактивных токсикантов и промышленных токсичных отходов, прежде всего, являются вопросы оптимизации и совершенствования существующей системы лечебно-профилактического обеспечения объектов высокой химической опасности, в частности продолжение разработки прикладных аспектов медицинского обеспечения персонала подобных объектов с использованием современных технологий проведения иммунологического мониторинга и иммунокорректирующей терапии технического персоналу подобных объектов с выбором наиболее эффективных иммуноактивных лекарственных средств.

Материалы и методы

В комплексном исследовании с использованием современных методов оценки структурно-морфологических и функциональных параметров иммунного статуса было изучено в динамике состояние иммунореактивности сотрудников объекта высокой химической опасно-

сти – специализированного предприятия по хранению и уничтожению промышленных отходов Государственного унитарного природоохранного предприятия «полигон Красный Бор» расположенного на территории Тосненского района Ленинградской области. В основе методологии оценки иммунных расстройств у лиц, подвергшихся воздействию ксенобиотических факторов, лежит трехэтапная схема иммуноэпидемиологического обследования, показавшая свою эффективность при проведении массовых обследований лиц, пострадавших в очагах техногенных аварий и катастрофах, в результате стихийных бедствий и проживавших на экологически неблагоприятных территориях [1, 10].

Первый этап – проведение анкетного опроса с целью предварительной оценки состояния иммунной системы и ее роли в возникновении клинических признаков иммунной дисфункции/недостаточности и иммунозависимой патологии (наличие проявлений инфекционного, аллергического, аутоиммунного, иммунопролиферативного синдромов и дополнительных синдромов иммунопатологии [синдром хронической усталости, дисрегуляторный синдром]), а также наличием сопутствующих хронических заболеваний. На втором и третьем этапах при иммуноэпидемиологическом обследовании обычно проводятся скрининговые и углубленные лабораторные исследования состояния иммунной системы лиц, отнесенных к той или иной группе риска, в частности для выявления у лиц, подверженных неблагоприятным ксенобиотическим воздействиям, иммунных расстройств.

Клинические признаки наличия иммунной дисфункции/недостаточности являлись основанием для выполнения скринингового исследования иммунного статуса на втором этапе иммуноэпидемиологического обследования. Скрининговое исследование иммунного статуса включало: 1) клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы; 2) оценку фенотипического статуса лимфоцитов по основным субпопуляциям [CD3, CD4, CD8, CD19 или CD20, CD16 или CD56 маркеры]; 3) определение концентрации в сыворотке иммуноглобулинов

IgM-, IgG- IgA-классов; 4) оценку миграционной активности лейкоцитов [РТМЛ с КонА]; 5) оценку микробицидности нейтрофилов [НСТ-тест] и их способности к фагоцитозу. Нарушение у обследованных лиц миграционной функции иммуноцитов на стандартный митоген или же изменение их фенотипического статуса являлось основанием для оценки в РТМЛ индивидуальной чувствительности и сенсибилизации этих лиц к веществам из группы приоритетных загрязнителей полигона.

При выявлении значимых иммунных расстройств, а именно: 1) изменения более чем на 20% значения нормативного диапазона параметра иммунного статуса; 2) наличия сочетанных нарушений в разных звеньях иммунореактивности; 3) наличия комбинированных структурно морфологических и функциональных нарушений в клеточном звене иммунореактивности являлось основанием для проведения на третьем этапе углубленного иммунологического обследования. С использованием современных методов лабораторной диагностики углубленное иммунологическое обследование включало: 1) определение функциональной активности адаптивной составляющей иммунитета (расширенный фенотипический статус лимфоцитов по основным и функционально активным субпопуляциям (CD25, CD95), определение пролиферативной активности мононуклеарных клеток (преимущественно лимфоцитов) в реакции бластной трансформации мононуклеаров в условиях *in vitro*; 2) оценку выраженности аутоенсибилизации (определение спектра и количества циркулирующих актуальных аутоантител, РТМЛ с аутоантигенами и гаптенами); 3) оценку выраженности и специфичности атопической гиперсенсибилизации (общий уровень в циркуляции иммуноглобулинов IgE-класса, определение специфических к актуальным аллергенам IgE иммуноглобулинов, тест дегрануляции базофилов); 4) оценку профиля цитокиновой регуляции крови и способности мононуклеарных клеток крови продуцировать цитокины, включая продукцию цитокинов в ответ на митоген.

Оценка функциональной активности системы полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов осуществлялась путем определения их кислородзависимой и кислороднезависимой микробицидности. Функциональную активность кислородзависимого механизма микробицидности системы полиморфноядерных нейтрофилов определяли, используя цитохимический вариант НСТ-теста без стимуляции (спонтанная активность) и со стимуляцией зимозаном (стимулированная активность). Рассчитывали также резервную метаболическую емкость системы по-

лиморфноядерных нейтрофилов как отношение стимулированной активности нейтрофилов к спонтанной активности в НСТ-тесте. Функциональную активность кислороднезависимого механизма микробицидности системы полиморфноядерных нейтрофилов определяли, оценивая активность катионных белков нейтрофилов в лизосомально-катионном тесте. Дополнительно оценивали также функциональную активность полиморфноядерных нейтрофилов и моноцитов по способности этих клеток осуществлять фагоцитоз.

Совокупность перечисленных подходов оценки структурно-морфологического (фенотипического) статуса клеток иммунореактивности и их функциональных характеристик позволила объективно и наиболее полно охарактеризовать состояние клеточного иммунитета обследованных лиц.

Оценка гуморального звена иммунной системы включала исследования количественных и функциональных параметров. Для этого применяли комплекс методик, включавший определение содержания в крови зрелых форм В-лимфоцитов (CD3-CD20⁺) и концентрации в сыворотке крови иммуноглобулинов классов М, G и А. Профиль цитокиновой регуляции оценивался по содержанию цитокинов разных функциональных групп в сыворотке крови обследуемых лиц. Кроме того, содержание цитокинов определяли в супернатантах лейкоцитов при инкубации исследуемых образцов в присутствии соединений, используемых для реакции торможения миграции лейкоцитов.

Иммунологическое обследование различных групп сотрудников полигона по ряду особенностей их работы в условиях повышенной ксенобиотической нагрузки промышленными токсическими отходами (ПТО), содержащими обладающие иммунотоксичностью химические соединения: токсичные металлы (медь, кадмий, хром, никель, марганец, свинец, цинк, кобальт, литий, бериллий, мышьяк, ртуть), формальдегид, циклоалканы, продукты переработки нефти, ароматические углеводороды (бензол и его производные), полициклические ароматические углеводороды (бенз(а)пирен и дибензоантрацены), полигалогенированные, в частности полихлорированные бифенилы и бензофураны, углеводороды выявило типовые особенности развивавшейся дисфункции иммунной системы у различных контингентов работников полигона «Красный Бор».

Результаты и обсуждение

По характеру труда сотрудники полигона подразделялись: на сотрудников администрации

(I профессиональная группа [n = 77]); на водителей спецавтотранспорта (II профессиональная группа [n = 69]), доставлявшие токсичные отходы с предприятий города и области на полигон, имевшие контакт с ПТО во время погрузочно-разгрузочных операций продолжительностью 1,5-2 часа/в день; на бульдозеристов и экскаваторщиков (III профессиональная группа [n = 47]), выполнявших работы по обработке и перемещению доставляемых на полигон отходов, включая соединения, обладающие гемо- и миелотоксичностью (бензол и его производные, фенолы, крезолы); на операторов установок термического обезвреживания ПТО с высоким содержанием органических соединений (IV профессиональная группа [n = 56]). Контрольную группу составляли 137 работников автопредприятий Санкт-Петербурга, не имевших в анамнезе продолжительного контакта с токсичными соединениями, включая значимое употребление алкоголя.

Для выяснения характера влияния комплекса ксенобиотических факторов полигона на миелоидный росток кроветворения и иммунный статус у работающих на полигоне лиц из числа разных профессиональных групп работников (n = 249) и работников других предприятий Санкт-Петербурга, по характеру труда не связанных с воздействием химических соединений (n = 137, контрольная группа), определяли показатели клеточного иммунитета. При этом в периферической крови обследуемых лиц определяли: абсолютное количество лейкоцитов, абсолютное и относительное количество лимфоидных клеток, абсолютное и относительное количество основных субпопуляций лимфоцитов (В-лимфоциты, Т-лимфоциты, Т-лимфоциты-хелперы, Т-лимфоциты-киллеры [специфические цитотоксические лимфоциты (CTL-клетки)], естественные киллеры [NK-клетки]). Для характеристики сбалансированности клеточных субпопуляций вычисляли также иммунорегуляторный индекс по отношению $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$, а для оценки функциональной активности лейкоцитов ставили реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) в ответ на митоген – конканавалин А (КонА). Представленные в таблице 1 данные иллюстрируют полученные результаты.

Из данных, представленных в таблице 1, следует, что у сотрудников полигона по сравнению с аналогичными показателями группы контроля в периферической крови достоверно ($p \leq 0,05$) снижено абсолютное количество Т-лимфоцитов ($CD3^+$ фенотип), Т-лимфоцитов-хелперов ($CD3^+CD4^+$ фенотип) и Т-лимфоцитов-киллеров ($CD3^+CD8^+$ фенотип). Напротив, содержание

NK-клеток ($CD3^-CD56^+$ фенотип) имеет тенденцию к увеличению, как абсолютного количества, так и доли среди других популяций лимфоцитов. Очевидно, что наличие у сотрудников полигона фенотипического дисбаланса со статистически достоверной абсолютной субпопуляционной лимфопенией по Т-лимфоцитам, Т-лимфоцитам-хелперам и Т-лимфоцитам-киллерам является следствием выявленных при клиническом анализе крови у этой категории обследованных лиц тенденций уменьшения абсолютного количества лейкоцитов и снижения среди лейкоцитов доли лимфоцитов. Наличие фенотипического дисбаланса отмеченного выше типа было подтверждено и при исследовании структурности клеточных популяций у сотрудников ГУПП «Полигон «Красный Бор», которые имели разный стаж работы на полигоне. Была обнаружена зависимость выраженности фенотипического дисбаланса субпопуляций лимфоцитов периферической крови от продолжительности ксенобиотического воздействия факторов полигона на его сотрудников. При увеличении стажа работы в условиях воздействия иммунотоксикантов ПТО компоненты выявленного варианта дисфункции иммунной системы однозначно становились более выраженными, что свидетельствует о наличии иммунотоксического эффекта приоритетных токсикантов полигона.

Анализ совокупности полученных результатов обследования сотрудников полигона показал, что основной закономерностью изменения количественных параметров адаптивного клеточного иммунитета у этого контингента обследованных лиц в условиях воздействия комплекса факторов химической опасности является развитие фенотипического дисбаланса лимфоцитарной составляющей адаптивного иммунитета с формированием субпопуляционной абсолютной лимфопении Т-лимфоцитов и увеличением содержания в периферической крови обследованных лиц доли NK-клеток. Эта тенденция оказалась характерной для всех групп обследованных сотрудников полигона и практически не зависела от стажа работы сотрудников на предприятии. Тем не менее очевидно, что развитие и углубление подобных иммунных нарушений способствует дегармонизации и функциональной неполноценности иммунной системы. Данный механизм лежит в основе иммунопатогенеза ряда заболеваний и патологических состояний, в развитии которых важное значение имеет неблагоприятное воздействие на иммунную систему химических факторов окружающей среды [2, 4, 14, 15, 16].

Индивидуальный анализ результатов иммунологического обследования персонала полигона показал, что более 40% всех включенных в исследова-

ТАБЛИЦА 1. СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ СОТРУДНИКОВ ПОЛИГОНА «КРАСНЫЙ БОР» В СРАВНЕНИИ С ЛИЦАМИ, НЕ ИМЕВШИМИ ДЛИТЕЛЬНОГО КОНТАКТА С ТОКСИЧНЫМИ ХИМИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ (КОНТРОЛЬ)

TABLE 1. THE STATE OF IMMUNE SYSTEM CELLULAR PART EMPLOYEES OF THE KRASNY BOR LANDFILL IN COMPARISON WITH PERSONS WHO DID NOT HAVE PROLONGED CONTACT WITH TOXIC CHEMICAL COMPOUNDS (CONTROL)

Показатели Parameters	Группы обследованных лиц Groups of surveyed persons	
	сотрудники полигона landfill employees (n = 249)	контрольная группа control group (n = 137)
Лeu. ($\times 10^9/\text{л}$) Leu. ($\times 10^9/\text{L}$)	7,92 \pm 1,60	8,83 \pm 1,71
Лym. (%) Лym. ($\times 10^9/\text{л}$) Lym. ($\times 10^9/\text{L}$)	32,56 \pm 6,48 2,58 \pm 0,47	37,85 \pm 7,52 3,34 \pm 0,62
CD3 ⁺ CD20 ⁺ (%; абс. [$\times 10^9/\text{л}$]) (В-лимфоциты) CD3 ⁺ CD20 ⁺ (%; abs. [$\times 10^9/\text{L}$]) (B lymphocytes)	25,30 \pm 5,20 0,65 \pm 0,10	22,80 \pm 4,30 0,76 \pm 0,20
CD3 ⁺ (%; абс.) (Т-лимфоциты) CD3 ⁺ (%; abs.) (T lymphocytes)	51,17 \pm 10,23 1,32 \pm 0,25 *	68,14 \pm 13,57 2,28 \pm 0,38
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (%; абс.) (Т-хелперы) CD3 ⁺ CD4 ⁺ (%; abs.) (T helpers)	28,58 \pm 5,71 0,74 \pm 0,12 *	40,21 \pm 8,02 1,34 \pm 0,23
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%; абс.) (CTL-клетки) CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%; abs.) (CTL cells)	18,99 \pm 3,69 0,49 \pm 0,09 *	22,16 \pm 4,38 0,74 \pm 0,12
CD3 ⁺ CD4 ⁺ / CD3 ⁺ CD8 ⁺ (иммунорегуляторный индекс) CD3 ⁺ CD4 ⁺ / CD3 ⁺ CD8 ⁺ (immunoregulatory index)	1,51 \pm 0,31	1,81 \pm 0,37
CD3 ⁺ CD56 ⁺ (%; абс.) (NK-клетки) CD3 ⁺ CD56 ⁺ (%; abs.) (NK cells)	14,36 \pm 2,85 0,37 \pm 0,07	9,36 \pm 1,82 0,31 \pm 0,04
РТМЛ с КоНА (%) RTML with ConA (%)	68,57 \pm 13,67	53,24 \pm 10,48

Примечание. * – статистически значимые различия с аналогичным показателем у лиц контрольной группы ($p \leq 0,05$).

Note. *, statistically significant differences with the same indicator in individuals in the control group ($p \leq 0.05$).

дование сотрудников полигона, подвергавшихся пролонгированному воздействию комплекса приоритетных токсикантов, имели достоверное, в сравнении с контролем, снижение абсолютного и относительного количества лимфоцитов в периферической крови. Повышение иммунорегуляторного индекса (отношение CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺) было выявлено у 6% обследованных лиц, а снижение этого индекса отмечалось у 18%

обследованных. Вариации относительного содержания NK-клеток отмечались примерно с одинаковой частотой, как в сторону увеличения (6% обследованных), так и в сторону уменьшения (10% обследованных) этого параметра иммунного статуса.

Достоверные различия в параметрах гуморального иммунитета между обследованными сотрудниками полигона и лицами контрольной группы

оказались характерны только для содержания сывороточной фракции иммуноглобулина IgA-класса. Уровень иммуноглобулина IgA-класса в сыворотке крови сотрудников полигона превышал значение данного показателя у лиц контрольной группы более чем в два раза ($p \leq 0,05$). Концентрация иммуноглобулина IgG-класса у обследованных сотрудников полигона превышала этот же показатель у лиц контрольной группы только на 40%. При более детальном анализе полученных данных оказалось, что у сотрудников полигона распределение сывороточных иммуноглобулинов на классы (при сравнении концентраций иммуноглобулинов разных классов в сыворотке крови) принципиально отличалось от распределения сывороточных иммуноглобулинов у лиц контрольной группы. Существенно, что увеличение уровня сывороточной фракции IgA одновременно сопровождалось уменьшением отношения IgM/IgA (1/4 – у сотрудников полигона против 1/2 – у лиц контрольной группы), что также является косвенным свидетельством наличия у сотрудников полигона хронических заболеваний бронхо-легочной системы. Выявление дисиммуноглобулинемии подобного типа [17] подтверждает иммуноопосредованный генез установленной высокой заболеваемости сотрудников полигона (особенно бульдозеристов, экскаваторщиков и операторов установок термического обезвреживания токсичных отходов) хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями респираторного тракта и бронхо-легочной системы. Иммуноглобулины IgA-класса выступают как эффективный компонент противоинфекционной иммунной защиты на региональном уровне [18, 19], что объясняет факт достоверного увеличения их содержания в сыворотке крови обследованных сотрудников полигона.

Основным проявлением неблагоприятного воздействия комплекса ксенобиотических факторов специализированного предприятия по захоронению и уничтожению промышленных токсичных отходов «Полигон «Красный Бор» на гуморальный компонент иммунной системы также являлось формирование у представителей всех профессиональных групп работников полигона незначительно выраженной дисфункции клеточного компонента гуморального звена иммунореактивности. Дисфункция этого типа проявлялась увеличением доли в периферической крови В-лимфоцитов с CD3⁺CD20⁺ фенотипическим маркером и незначительным уменьшением абсолютного количества этих клеток. У сотрудников полигона, максимально подверженных воздействию приоритетных токсикантов полигона (бульдозеристы и экскаваторщики, которые по

роду деятельности на полигоне заняты обслуживанием открытых карт захоронения токсичных отходов) со стажем работы на полигоне в этом качестве более 10 лет, абсолютное количество в периферической крови лимфоцитов с фенотипом CD3⁺CD20⁺ (В-лимфоциты) достоверно снижено в сравнении с лицами контрольной группы. Весьма вероятно, что при воздействии комплекса ксенобиотических факторов полигона на иммунную систему ведущее значение в формировании и углублении нарушений гуморальной иммунореактивности играет ранее отмеченная недостаточность Т-лимфоцитарного звена клеточного иммунитета, прежде всего Т-лимфоцитов хелперов, носителей CD3⁺CD4⁺ фенотипа.

Дисфункция клеточного компонента гуморальной иммунореактивности, достоверное увеличение концентрации сывороточного иммуноглобулина IgA-класса и выраженная дисиммуноглобулинемия в сыворотке обследованных лиц подтверждают ранее высказанное предположение о преимущественно ингаляционном способе воздействия приоритетных промышленных токсикантов полигона на иммунную систему. Эти нарушения гуморального звена иммунореактивности свидетельствуют также о иммунотоксичности приоритетных экотоксикантов полигона.

При исследовании кислородзависимой микробицидности нейтрофилов в НСТ-тесте установили, что спонтанная микробицидная активность нейтрофилов периферической крови у сотрудников полигона превышала аналогичный показатель в контрольной группе в 4 раза, что по общепринятым критериям оценки влияния различных факторов на состояние здоровья обследуемых контингентов следует расценивать как доказательство наличия неблагоприятного воздействия факторов полигона на его сотрудников. При этом стимулированная кислородзависимая бактерицидность нейтрофилов периферической крови работников полигона находилась в пределах нормальных значений, а рассчитанный на основании этих значений названных показателей критерий – резервная метаболическая ёмкость кислородзависимой микробицидности нейтрофилов составлял не более 25% от значения этого показателя у лиц контрольной группы. По результатам определения микробицидности нейтрофилов периферической крови в НСТ-тесте можно рекомендовать включение этого показателя в систему мониторинга состояния здоровья обслуживающего полигон персонала.

Так как в период проведения обследования у сотрудников полигона не было выявлено каких-либо инфекционно-воспалительных заболеваний, которые могли бы способствовать развитию подобных нарушений, то увеличение спонтанной

активности системы полиморфно-ядерных нейтрофилов периферической крови обследованных сотрудников может быть только следствием экзогенных воздействий, прежде всего вследствие ксенобиотического прессинга. Тенденции изменения активности системы полиморфноядерных нейтрофилов периферической крови сотрудников полигона, выявленные при исследовании кислородзависимой микробицидности, были однотипными у всех сотрудников полигона, и не зависели от характера трудовой деятельности сотрудников на полигоне. У обследованных сотрудников всех профессиональных групп резервная метаболическая емкость кислородзависимой системы микробицидности статистически была достоверно ($p \leq 0,05$) ниже, чем у лиц контрольной группы, прежде всего за счет высоких значений спонтанной кислородзависимой бактерицидности в НСТ-тесте. Максимальная выраженность изменений активности системы полиморфно-ядерных нейтрофилов периферической крови среди сотрудников разных профессиональных групп работников полигона была зафиксирована у экскаваторщиков и бульдозеристов (III группа обследованных).

Комплексный характер обнаруженной дисфункции иммунной системы у персонала работников объекта накопления и утилизации ПТО явился основанием для проведения сотрудникам полигона «Красный Бор» патогенетически направленной иммуноориентированной терапии. Из множества известных в настоящее время лекарственных препаратов были выбраны лекарственные средства, обладающие активностью тимомиметиков (цитовир-3, тимоген), и являющийся средством заместительной иммунокоррекции цитокиновый препарат (генно-инженерный рекомбинантный дрожжевой IL-2 [ронколейкин]).

Препарат цитовир-3 назначали по схеме, рекомендованной производителем: ежедневный 3-разовый пероральный прием по 1 капсуле препарата в течение 4 дней. Повторный курс иммунотерапии препаратом проводили по аналогичной схеме через 14 дней после окончания первого курса. Помимо иммунокорригирующего эффекта цитовира-3 (коррекция фенотипического дисбаланса Т-лимфоцитов) была отмечена клиническая эффективность иммунотерапии препаратом. Так, у лиц, получавших препарат, нормализация структурно-функциональных параметров компартментов иммунной системы сопровождалась снижением уровня инфекционно-воспалительной патологии верхних отделов респираторного тракта в 1,94 раза.

Для удобства назначения тимогена в амбулаторных условиях медицинской части ГУПП

«Полигон «Красный Бор» был выбран дозированный назальный спрей. Препарат использовали в суточной дозе 100 мкг в один прием. Продолжительность курса иммунотерапии составила 10 дней. В качестве интегрального клинического показателя эффективности проведенной иммунокорригирующей терапии тимогеном следует отметить увеличение резистентности лиц, получивших иммуноактивный препарат тимоген, к инфекционным возбудителям. Заболеваемость в группе сотрудников полигона, получивших тимоген, снизилась как по графам ОРВИ и другим инфекционным заболеваниям бронхолегочной системы, так и по графе заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Так, в группе сотрудников полигона, получавших в качестве средства иммунокоррекции тимоген, заболеваемость ОРВИ снизилась на 37,3%, а бронхолегочной патологией — на 25,0% от ранее зафиксированного уровня.

Наличие выраженных структурно-функциональных нарушений в клеточном компартменте иммунитета лиц, имевших достаточно продолжительный контакт с иммунотоксикантами ПТО, обусловило выбор в качестве основного средства иммунотерапии для этой категории сотрудников полигона иммунокорригирующего препарата заместительного типа действия — ронколейкина. Для удобства использования в амбулаторной практике производителями предложен энтеральный способ введения препарата в организм. При проведении иммунокорригирующей терапии сотрудникам полигона «Красный Бор» ронколейкин назначали по 0,25 мг (250 000 МЕ) сублингвально 1 раз в 3 дня, по 5 приемов препарата на курс иммунотерапии. Помимо очевидного иммунокорригирующего эффекта иммунотерапии ронколейкином было отмечено также снижение заболеваемости у сотрудников, которым назначали препарат: существенно снизилась частота ОРВИ и практически двухкратно — частота заболеваний желудочно-кишечного тракта, что так же, как и при использовании пептидных тимомиметиков, свидетельствует о наличии клинической эффективности иммунотерапии ронколейкином. Во время проведения курса иммунотерапии у находившихся под врачебным наблюдением лиц побочных эффектов применения данного иммунокорригирующего препарата, а также случаев непереносимости или же развития аллергических реакций в ответ на сублингвальное использование ронколейкина не выявили.

Заключение

Таким образом, полученные научные данные об эффективности иммунотерапии, в частности наличие иммунокорригирующего эффекта у

использованных для целей терапии иммуноактивных лекарственных препаратов и снижение уровня заболеваемости у получивших иммунотерапию сотрудников полигона «Красный Бор» различными нозологическими формами иммунообусловленной патологии, свидетельствуют о целесообразности проведения у профессионально подверженных ксенобиотическим воздействиям лиц превентивных медицинских мероприятий как компонента медицинского обеспечения персонала объектов высокой химической опасности.

Обязательными составляющими адекватного медицинского обеспечения подобных объектов являются: 1) необходимость раннего выявления иммунных расстройств посредством использо-

вания в системе медицинского обеспечения иммунодиагностических технологий лабораторного анализа иммунного статуса у сотрудников объектов; 2) включение в систему профилактических и лечебных мероприятий медицинского обеспечения персонала объектов алгоритмов патогенетической иммуноориентированной терапии современными иммуноактивными лекарственными препаратами; 3) организационные мероприятия, минимизирующие негативные воздействия комплекса ксенобиотических факторов объектов химической опасности на ранних этапах работы сотрудников на предприятиях по захоронению и уничтожению промышленных токсичных отходов.

Список литературы / References

1. Забродский П.Ф., Мандыч В.Г. Иммунотоксикология ксенобиотиков: Монография. СВИБХБ, 2007. 420 с. [Zabrodsky P.F., Mandych V.G. Immunotoxicology of xenobiotics: Monograph]. SVIBKbB, 2007. 420 p.
2. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 800 с. [Kishkun A.A. Guide to laboratory diagnostic methods]. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 800 p.
3. Козлов В.К., Петленко С.В. Объекты высокой химической опасности как модель длительного воздействия на человека комплекса ксенобиотических факторов. Экологическая опасность и экологические риски. Иммунотоксиканты объектов химической опасности // В кн.: Козлов В.К. [и др.]. Основы иммунотоксикологии. Том 2. Частная иммунотоксикология. Объекты химической опасности: иммунотоксикологические аспекты / под ред. В.К. Козлова. М.: Комментарий, 2019. С. 9-106. [Kozlov V.K., Petlenko S.V. Objects of high chemical danger as a model of long-term exposure to a complex of xenobiotic factors on humans. Environmental hazards and environmental risks. Immunotoxicants of chemically hazardous objects. In the book: Kozlov V.K. [and etc.]. Fundamentals of immunotoxicology. Volume 2. Private immunotoxicology. Objects of chemical hazard: immunotoxicological aspects / ed. V.C. Kozlov]. Moscow: Kommentariy, 2019, pp. 9-106.
4. Мамонтова Е.А., Мамонтов А.А., Тарасов Е.Н. Суточная доза и оценка риска здоровью населения при воздействии стойких органических загрязнителей (СОЗ), содержащихся в почвах байкальского региона // Окружающая среда и здоровье человека: Материалы II Санкт-Петербургского международного экологического форума. СПб., 2008. С. 71-72. [Mamontova E.A., Mamontov A.A., Tarasov E.N. Daily dose and assessment of the risk to public health when exposed to persistent organic pollutants (POPs) contained in the soils of the Baikal region. Environment and human health: Mat. II St. Petersburg int. environmental forum]. St. Petersburg, 2008, pp. 71-72.
5. Мартынов А.И. Особенности клинико-иммунологической характеристики работников, подвергающихся воздействию химического фактора, по результатам 3-летнего мониторинга // Иммунология, 2012. Т. 33. № 3. С. 148-152. [Martynov A.I. Features of the clinical and immunological characteristics of workers exposed to chemical factors, based on the results 3-year monitoring. *Immunologiya = Immunologiya*, 2012, Vol. 33, no. 3, pp. 148-152. (In Russ.)]
6. Орадовская И.В., Радзивил Т.Т., Воробьев В.А., Хаитов Р.М. Распространенность клинических проявлений иммунной дисфункции и изменения показателей иммунного статуса персонала сибирского химического комбината в зависимости от продолжительности работы в условиях контакта с факторами профвредности // Физиология и патология иммунной системы, 2016. Т. 20, № 9. С. 3-34. [Oradovskaya I.V., Radzivil T.T., Vorobyov V.A., Khaitov R.M. Prevalence of clinical manifestations of immune dysfunction and changes in indicators of the immune status of personnel at a Siberian chemical plant, depending on the duration of work in conditions of contact with occupational hazard factors. *Fiziologiya i patologiya immunnoy sistemy = Physiology and Pathology of the Immune System*, 2016, Vol. 20, no. 9, pp. 3-34. (In Russ.)]
7. Орадовская И.В., Радзивил Т.Т., Воробьев В.А., Хаитов Р.М. Алгоритмы изменения иммунного статуса персонала сибирского химического комбината при основных иммунопатологических синдромах и иммунозависимых заболеваниях // Физиология и патология иммунной системы, 2017. Т. 21, № 1. С. 3-32. [Oradovskaya I.V., Radzivil T.T., Vorobyov V.A., Khaitov R.M. Algorithms for changing the immune status of the personnel of the Siberian chemical plant with the main immunopathological syndromes and immune-related diseases. *Fiziologiya i patologiya immunnoy sistemy = Physiology and Pathology of the Immune System*, 2017, Vol. 21, no. 1, pp. 3-32. (In Russ.)]

8. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях // Иммунология, 1992. № 6. С. 51-62. [Petrov R.V., Khaitov R.M., Pinegin B.V. Assessment of human immune status during mass examinations. *Immunologiya = Immunology*, 1992, no. 6, pp. 51-62. (In Russ.)]
9. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 800 с. [Pulmonology. National leadership. Brief edition / ed. A.G. Chuchalina]. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 800 p.
10. Хаитов М.Р., Ильина Н.И., Лусс Л.В., Бабахин А.А. Мукозальный иммунитет респираторного тракта и его роль при профессиональных патологиях // Медицина экстремальных ситуаций, 2017. Т. 3 (61). С. 8-24. [Khaitov M.R., Ilyina N.I., Luss L.V., Babakhin A.A. Mucosal immunity of the respiratory tract and its role in occupational pathologies. *Meditsina ekstremalnykh situatsiy = Medicine of Extreme Situations*, 2017, Vol. 3 (61), pp. 8-24. (In Russ.)]
11. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: Изд-во ВНИРО, 1995. 219 с. [Khaitov R.M., Pinegin B.V., Istamov Kh.I. Ecological immunology]. M.: Publishing House VNIRO, 1995. 219 p.
12. Шубик В.М. Проблемы экологической иммунологии. Л.: Медицина, 1976. 240 с. [Shubik V.M. Problems of environmental immunology]. Leningrad: Meditsina, 1976. 240 p.
13. Шубик В.М., Петленко С.В., Смирнов В.С. Иммунная система человека в экстремальных климатоэкологических условиях // В кн.: Иммунодефицитные состояния. СПб: Фолиант, 2000. С. 237-292. [Shubik V.M., Petlenko S.V., Smirnov V.S. The human immune system in extreme climatic and environmental conditions. In the book: Immunodeficiency states]. St. Petersburg: Foliant, 2000, pp. 237-292.
14. Dean J.H., House R.V., Luster M. Immunotoxicology: effects of and response to drugs and chemicals. In: A.W. Hayes (ed.), Principles and Methods of Toxicology. 5th ed. Philadelphia: Taylor & Francis, 2007, pp. 1755-1796.
15. Faustini A., Settini L., Pacifici R. Immunological changes among farmers exposed to phenoxy herbicides: Preliminary observations. *Occup. Environ. Med.*, 1996, Vol. 53, no. 9, pp. 583-585.
16. Holsapple M.P. Developmental immunotoxicology and risk assessment: A workshop summary. *Hum. Exper. Toxicol.*, 2002, Vol. 21, no. 9/10, pp. 473-478.
17. Lacour M., Zunder T., Schmidtke K., Chemical Sensitivity Syndrome (MSC) – suggestions for an extension of the US MSC – case definition. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 2005, no. 3, pp.141-151.
18. Lipson J., Doiron N. Environmental issues and work: Women with multiple chemical sensitivities. *Health Care Women Int.*, 2006, Vol. 27, no. 7, pp. 571-584.
19. Tarkowski M., Lutz W., Birindelli S. The lymphocytic cholinergic system and its modulation by organophosphorus pesticides. *Intern. J. Occup. Med. Environ. Health*, 2004, Vol. 17, no. 3, pp. 325-337.

Авторы:

Козлов В.К. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург, Россия

Петленко С.В. — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Kozlov V.K., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Laboratory of Biochemical Toxicology and Pharmacology, S. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

Petlenko S.V., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Biochemical Toxicology and Pharmacology, S. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 09.04.2024

Отправлена на доработку 09.04.2024

Принята к печати 11.04.2024

Received 09.04.2024

Revision received 09.04.2024

Accepted 11.04.2024