

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЯ ПО ПОДЗЕМНОЙ ДОБЫЧЕ ХРОМОВОЙ РУДЫ

© 2019 г. И. Н. Аликина

E-mail: oleg@fcrisk.ru

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровья населения», Пермь, Россия

Поступила: 24.05.2019. Принята: 28.06.2019

Иммунологическое исследование особенностей нарушения клеточного звена иммунитета у работников предприятия по добыче хромовых руд выявило избыточную продукцию супрессорных Т-регуляторных клеток CD4<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>, апоптического белка Вах, наблюдалось повышение показателя специфической сенсибилизации IgE к хрому по отношению к группе сравнения, ассоциированное с повышенным содержанием хрома в крови (более чем в 5 раз по отношению к референтному уровню). Установлено достоверное снижение показателей CD-иммунограммы: CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>, снижение экспрессии внутриклеточного белкового фактора Bcl-2, транскрипционного фактора, регулирующего клеточный цикл – p53, рецептора к фактору некроза опухоли TNFR по сравнению с значениями показателей работающих в условиях вне воздействия исследуемых производственных факторов (p<0,05). Таким образом, условия производства, ассоциированные с нагрузкой гаптенами (хром), формируют дисбаланс клеточной регуляции, нарушая программированную процедуру клеточной гибели (апоптоза).

**Ключевые слова:** кластер дифференцировки, иммунная система, хром

DOI: 10.31857/S102872210007231-9

**Адрес:** Пермь, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровьем населения», Долгих Олег Владимирович.

Тел.: (342) 236-39-30, E-mail: oleg@fcrisk.ru

**Авторы:**

Аликина И. Н., младший научный сотрудник лаборатории клеточных методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», Пермь, Россия.

### ВВЕДЕНИЕ

Предприятия горнорудной промышленности занимают одно из ведущих мест в экономике страны, продолжают характеризоваться наиболее вредными и опасными условиями труда. На этапе технического перевооружения предприятий подземной и открытой добычи руд за счёт привлечения мощной, высокопроизводительной горной техники увеличивается производительность труда, снижается численность работающих [1]. Профессиональная заболеваемость горнорабочих является важнейшей медицинской, социальной и экономической проблемой, поскольку около 40% работающих в этой отрасли промышленности продолжают трудиться во

вредных условиях. Даже при непродолжительном воздействии профессиональных факторов возникают отклонения в деятельности функциональных систем организма – переход от приспособительных реакций к патологическим процессам. Более длительное воздействие превышает риск развития профессиональных заболеваний и инвалидизации рабочих [2]. К факторам риска возникновения профзаболеваний у горнорабочих относится специфика и организация труда в шахтах, определяющие последовательность различных трудоемких операций, темп выполнения работ при чрезмерной физической нагрузке, вынужденное положение тела, выполнение вспомогательных операций вручную, монотонные однообразные движения [3]. Более 85% случаев заболеваний приходится на четыре вида болезней: пылевые заболевания органов дыхания (30%), кохлеарные невриты (8%), болезни опорно-двигательного аппарата (19%), вибрационная болезнь (28%). Среди прочих видов болезней зарегистрированы заболевания, связанные с токсическими воздействиями раз-

личных химических веществ (2,9%), аллергические заболевания и нарушения иммунной системы (1,1%) [4–6]. Иммунная система, являясь одной из важнейших гомеостатических систем, занимает центральное место в выработке адаптационной реакции на воздействие факторов окружающей среды. Результатом взаимодействия производственных факторов с иммунной системой может проявляться в снижении функции иммунитета, вызывать вторичные иммунодефицитные состояния по Т- и В-типу и смешанного характера. [7]. Хром является высококанцерогенным металлом и токсические процессы, развивающиеся в результате его действия на организм могут проявляться в виде ухудшения основных показателей иммунологической реактивности и увеличения общей заболеваемости населения, включая рост злокачественных новообразований [8]. В настоящее время весьма актуальной проблемой является оценка влияния на состояние здоровья и, в частности, на иммунный статус человека воздействия вредных производственных факторов.

**Целью** данного исследования является оценка показателей клеточного иммунитета у работников, занятых на выполнении подземных горных работ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись работники ( $n=50$ ) предприятия по подземной добыче хромовой руды (группа наблюдения). Основными производственными факторами, воздействующими, на работников являются шум, вибрация, тяжесть трудового процесса, охлаждающий микроклимат, а также пыль и химические вещества (хром), присутствующие в воздухе рабочей зоны. Группу сравнения составили работники ( $n=35$ ), работающие в условиях вне воздействия исследуемых производственных факторов – руководители и специалисты административно-управленческого персонала предприятия.

Изучение иммунного статуса рабочих включало анализ общего содержания лейкоцитов, а также относительного и абсолютного содержания лимфоцитов стандартными методами лабораторного анализа. Определение относительного и абсолютного количества субпопуляций лимфоцитов осуществляли по экспрессии соответствующих мембранных маркеров (Т-регуляторные лимфоциты (Treg) – CD127<sup>-</sup>, CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, активированные Т-лимфоциты – CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, активированные Т-лимфоциты – CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>)

(«Becton Dickinson», США), а также клеток, экспрессирующих маркеры апоптоза: факторы p53, Bcl-2, Bax, рецептор к TNF $\alpha$  (TNFR1<sup>+</sup>) («Becton Dickinson», США), осуществляли на проточном цитометре FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson» с использованием универсальной программы CellQuestPro с использованием метода мембранной иммунофлюоресценции и панели меченых моноклональных антител, при этом регистрировали суммарно не менее 10 000 событий.

Специфические антитела к поллютанту хрому определяли методом аллоргосорбентного тестирования с ферментной меткой (IgE к хрому).

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики, рассчитывая среднее арифметическое и его стандартную ошибку ( $M \pm m$ ) и t-критерий Стьюдента для сравнения групп по количественным признакам в пакете статистического анализа Statistica 6.0 (StatSoft, США). Различия между группами считали достоверными при  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование биосред показало, что у обследуемой группы наблюдения повышено более чем в 5 раз содержание хрома в крови в сравнении с референтным уровнем ( $p < 0.05$ ). Содержание хрома в моче основной группы превышало референтный уровень в 1.5 раз у 61% рабочих ( $p < 0.05$ ).

При изучении иммунного статуса установлены нарушения клеточного иммунитета рабочих группы наблюдения, которые заключались в достоверных отклонениях показателей CD-иммунограммы в сравнении с референтными значениями, а именно – повышение относительного и абсолютного содержания супрессоров иммунного ответа – CD127<sup>-</sup> у 86% и 68% работающих соответственно, повышением содержания TNFR рецептора у 69% обследуемых.

Иммунологический анализ показал, что у работающих в условиях вредных производственных факторов достоверно повышены значения относительного и абсолютного содержания НК-клеток – CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов по отношению к значениям, полученных в группе сравнения в 1.5 и 1.7 раз соответственно ( $p < 0.05$ ).

Наблюдается угнетение содержания CD25<sup>+</sup> как по сравнению с нормой, так и группой сравнения. Установлено, что у 78% обследуемых достоверно снижено в сравнении с референтным уровнем содержание активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих молекулу CD95<sup>+</sup>.

**Таблица 1.** Результаты сравнительного анализа показателей клеточного иммунитета работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов предприятия по добыче и переработке хромовой руды

Показатель	Референтный интервал	Группа наблюдения (n=50) M±m	Группа сравнения (n=35) M±m
TNFR, %	1–1.5	3.202±0.777*	3.540±1.343
p53, %	1.2–1.8	1.849±0.457**	3.408±0.879
Vax, %	5–9	10.125±1.311**	5.567±1.534
Vcl-2, %	1–1.5	0.833±0.233**	3.918±1.113
Treg (CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>-</sup> ), отн., %	0.8–1.2	2.865±0.661*	2.746±0.712
Treg (CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>-</sup> ) абс., 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup>	0.015–0.04	0.074±0.026*	0.059±0.018
NK (CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ), %	5–27	16.800±2.277**	11.360±2.691
NK (CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ), абс., 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup>	0.09–0.59	0.400±0.069**	0.229±0.055
Активированные Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> ), %	13–24	5.833±0.809*/**	13.000±1.951
Активированные Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> ), абс., 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup>	0.19–0.56	0.137±0.022*/**	0.274±0.051
Активированные Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> ), %	39–49	24.233±3.228*/**	33.800±3.713

**Примечание:** \* – разница достоверна относительно референтного интервала (p<0.05). \*\* – разница достоверна относительно группы сравнения (p<0.05).

Продемонстрировано, что у работающих в условиях производства хромовой руды достоверно (p<0.05) понижен уровень экспрессии p53, понижен уровень Vcl-2 относительно группы сравнения в 1.8 и 4.7 раз соответственно. У 63% обследованных наблюдается экспрессия внутриклеточного маркера Vax (p<0.05) (Таблица 1).

Наблюдается изменение гуморального звена иммунитета, который характеризуется повышением показателя специфической сенсибилизации IgE к хрому почти в 3 раза.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Достоверные изменения иммунологических показателей CD-иммунограммы и функции программированной клеточной гибели с одновременной активацией процессов сенсибилизации, ассоциируются с известными токсикологическими эффектами соединений хрома (аллергизация, онкогенез) и формируют особенности иммунологического статуса работающих на предприятии по добыче и переработке хромовых руд, которые характеризуются активацией супрессорных Т-клеточных рецепторов CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, CD127<sup>-</sup>, апоптического белка Vax, повышением показателя специфической сенсибилизации IgE к хрому, а также снижением показателей CD-

иммунограммы: CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>, экспрессии белков vcl-2 и p53 и рецептора к фактору некроза опухоли TNFR.

## ВЫВОДЫ

Иммунологическое исследование работников на предприятия по подземной добыче хромовой руды выявило нарушения клеточного звена иммунитета, выражающиеся в активации рецепторов CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, CD127<sup>-</sup>, белка Vax, в снижении CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>, белкового фактора Vcl-2, транскрипционного фактора p53, рецептора TNFR по сравнению с работающими в условиях вне воздействия исследуемых производственных факторов предприятия. Наблюдалось повышение показателя специфической сенсибилизации IgE к поллютанту (хрому) по отношению к группе сравнения, которое ассоциировано с повышенным содержанием данного металла в крови.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Алтынбеков Б. Е., Долтаева Б. З. Производственные и биогеохимические основы профилактики свинцовой интоксикации работников ЗАО «Южполиметалл». Медицина и экология 2000, 3, 15–18. [Altynbekov B. E., Dultaeva B. Z. Production and

- biogeochemical basis for the prevention of lead intoxication of workers of JSC “Yuzhpolimetall”. *Medicine and ecology* 2000, 3, 15–18.]
2. *Тимова Е. Я.* Современные проблемы охраны здоровья работников крупного промышленного предприятия, работающих в условиях профессиональных вредностей. Анализ риска здоровью 2017, 4, 83–90. [Titova E. Ya. Modern problems of health protection of workers of a large industrial enterprise working in conditions of occupational hazards. *Health Risk Analysis* 2017, 4, 83–90.]
  3. *Жеглова А. В.* Профессиональный риск и критерии нарушения здоровья работников горнорудной промышленности. Медицина труда и промышленная экология 2009, 5, 14–18. [Zheglova A. V. Occupational risk and criticalities for disrupting the health of mining workers. *Occupational health and industrial ecology* 2009, 5, 14–18.]
  4. *Степанов С. А., Герасимова И. В., Белякова Н. А.* О групповых случаях острых профессиональных отравлений. Здоровье населения и среда обитания 1994, 3, 8–9. [Stepanov S. A., Gerasimova I. V., Belyakova N. A. On group cases of acute occupational poisoning. *Public health and habitat* 1994, 3, 8–9.]
  5. *Досмагамбетова Р. С., Аликина С. В.* Влияние ферментных антиоксидантов на состояние окислительного метаболизма при экспериментальном пылевом бронхите. *Здравоохранение Казахстана* 1998, 1(2), 19–21. [Dosmagambetova R. S., Elkina S. V. Effect of enzyme antioxidants on the state of oxidative metabolism in experimental dust bronchitis. *Health Care In Kazakhstan* 1998, 1(2), 19–21.]
  6. *Халимов Ю. Ш., Сухонос Ю. А., Ценкова Г. А.* Состояние иммунной системы и качество жизни персонала, работающего в условиях воздействия вредных производственных факторов. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2016, 2(46), 7–12. [Khalimov Y. S., Swan goose Y. A., Tsep-kova A. G. The state of the immune system and the quality of life of personnel working under the influence of harmful production factors. *Bulletin of the Russian military medical Academy* 2016, 2(46), 7–12.]
  7. *Долгих О. В., Кривцов А. В., Бубнова О. А.* Иммуногенетические показатели у работающих в условиях сочетанного воздействия пыли и производственного шума. *Российский иммунологический журнал* 2015, 9(18), 551–553. [Dolgikh O. V., Krivtsov A. V., Bubnova O. A. Immunogenetic indicators in workers occupied under exposure to dust and industrial noise. *Russian Journal of Immunology* 2015, 9(18), 551–553.]
  8. *Мусина А. А., Ерденова Г. К., Цукрова О. В.* Гигиеническая оценка факторов риска по материалам аттестации рабочих мест хромового производства. *Гигиена труда и медицинская экология* 2017, 3 (56), 51–52. [Musina A. A., Erdenova G. K., Cukrova O. V. Hygienic assessment of risk factors according to the materials of certification of workplaces chrome production. *Occupational health and medical ecology* 2017, 56(3), 51–2.]

## ASSESSMENT OF CELL-MEDIATED IMMUNITY IN WORKERS EMPLOYED IN UNDERGROUND CHROME ORE MINING

© 2019 I. N. Alikina

*E-mail: oleg@fcrisk.ru*

*FBUN Federal Research Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russia*

**Received:** 24.05.2019. **Accepted:** 28.06.2019

Immunological study of the violation of cellular component of immune system in workers employed in chrome ore mining revealed excessive production of suppressor T-regulatory cells CD4<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>, apoptotic Bax protein. What is more, there was an increase in the rate of specific sensitization of IgE to chrome in relation to the comparison group associated with elevated chrome level in the blood (more than 5 times in relation to the reference level). A significant decrease in CD-immunogram parameters was found: CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>. Besides, there was reduction in expression of intracellular protein factor Bcl-2, transcription factor regulating the cell cycle – p53, receptor for tumor necrosis factor TNFR compared with the values of employees working outside the influence of the studied industrial factors (p<0.05). Thus, the production conditions associated with hapten load (chrome) create an imbalance of cellular regulation, disrupting the programmed procedure of cell death (apoptosis).

*Key words:* clusters of cell differentiation, specific sensitization, chrome

### Author:

**Alikina I. N.**, junior researcher of the laboratory of cellular diagnostic methods FBFSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”, Perm, Russia.

Perm, FBFSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”. Phone: (342) 236-39-30.

**E-mail:** oleg@fcrisk.ru