

MEDLINE.RU, ТОМ 21, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ, 17 МАЯ 2020

**АНАЛИЗ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ СОТРУДНИКОВ
ОБЪЕКТА ХРАНЕНИЯ И УНИЧТОЖЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ ГОРОДА
КАМБАРКА**

Гришина М.А., Куликова С.А., Иванникова Е.В., Рябцева С.В., Агафонова В.М.,
Шипков В.Ю.

*Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский
институт гигиены, токсикологии и профпатологии» Федерального медико-
биологического агентства, 400048, г. Волгоград, ул. Землячки, 12,
Тел. (8442) 78-62-57, e-mail: niigtp@rihtop.ru*

Резюме. Проведено девятилетнее клинико-лабораторное изучение отдельных показателей иммунного статуса сотрудников объекта по хранению и уничтожению химического оружия «Камбарка» (г. Камбарка Удмуртской Республики), работавших в производственных помещениях, в которых существовала потенциальная опасность поражения отравляющими веществами, с целью выявления устойчивых дозозависимых изменений иммунного статуса. Обследовано 574 работника. Контрольная группа – условно здоровые люди, не работающие на объекте, но проживающие на прилегающих территориях – 286 человек. Наиболее выраженный сдвиг иммунитета отмечен у сотрудников, работающих во вредных условиях труда, в показателях гуморального звена адаптивного иммунитета. Однако данные изменения однозначно не укладываются в модель дозоэффективной зависимости, ввиду наличия тенденций сохранения разнонаправленных изменений и в сторону снижения, и в сторону повышения количеств отклонений, и по годам, и по изучаемым анализам.

Ключевые слова: объект уничтожения химического оружия, производственный персонал, иммунный статус, адаптивный иммунитет, иммуноглобулины

MEDLINE.RU, ТОМ 21, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ, 17 МАЯ 2020

**ANALYSIS OF EMPLOYEES IMMUNOLOGICAL RESISTANCE AT KAMBARKA
CHEMICAL WEAPON DESTRUCTION FACILITY**

Grishina M.A., Kulikova S.A., Ivannikova E.V., Ryabtseva S.V., Agafonova V.M.,
Shipkov V.Yu.

*Federal State Unitary Enterprise «Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational
Pathology» of Medical and Biological Agency, Russia*

Abstract. The nine-year clinical and laboratory study of immune status specific indicators of Kambarka chemical weapon destruction facility's employees (Kambarka City, Udmurt Republic), who worked in industrial areas with the potential danger to be exposed to poisonous substances, was carried out in order to identify the stable dose-dependent changes in immune status. 574 workers were examined. The control group is conditionally healthy 286 people who do not work at the facility, but live in the surrounding territories. The most obvious immunity shift in parameters of adaptive immunity humoral link was observed in employees working in hazardous working conditions. However, these changes clearly do not fit into the dose-effective dependence model due to the tendencies presence of multidirectional changes preservation in directions to decrease and to increase the deviations number and both over the years and according to the analyzed analytes.

Key words: chemical weapon disposal facility, operating personnel, immune status, adaptive immunity, immunoglobulins

Введение.

Иммунная система выполняет протекторную функцию защиты не только от инфекционных агентов, химических веществ, ядов, а также и от процессов, происходящих во внутренней среде организма, которые возникают в связи со стрессом, повреждением или аномальным поведением собственных клеток организма. Производственная среда на объектах по уничтожению химического оружия (ОУХО), с позиции возможного влияния на здоровье работников, характеризуется риском воздействия чрезвычайно опасных химических соединений, сочетанием иных химических и физических вредных факторов, тяжестью и напряженностью трудового процесса, что может приводить к изменению функционирования иммунной системы в связи с ее высокой чувствительностью. [1,2].

В связи с тем, что иммунная система является мишенью действия неблагоприятных производственных факторов, степень ее поражения и полнота восстановления играют важную роль в сохранении качества здоровья и трудоспособности сотрудников ОУХО.

Не вызывает сомнения тот факт, что иммунные нарушения приводят к снижению иммунного надзора и развитию инфекционных, аутоиммунных, аллергических и онкологических заболеваний.

Таким образом, актуальность изучения особенностей функционирования иммунологической резистентности сотрудников ОУХО несомненна.

Целью исследования является выявление устойчивых изменений иммунного статуса у сотрудников объекта хранения и уничтожения химического оружия при длительном клиничко-лабораторном мониторинге.

Материал и методы исследования.

Проведено изучение показателей иммунологической резистентности у производственного персонала ОУХО «Камбарка» (г. Камбарка Удмуртской Республики). На протяжении девяти лет обследовано 574 человека. В группу наблюдения входили сотрудники, выполняющие работы в помещениях I группы опасности, где существовала потенциальная опасность контакта с отравляющим веществом. Сопоставление показателей клиничко-лабораторного исследования проведено с данными, полученными в группах сравнения, в которые были включены лица соответствующего возраста и пола, не имеющие контакта с химически опасными веществами, но проживающие на прилегающих территориях. Все обследованные не предъявляли активных жалоб, считали себя здоровыми.

Материалом для исследования иммунного статуса служила периферическая кровь.

Изучение иммунологической резистентности включало определение фагоцитарной активности нейтрофилов с применением латекса (количество гранулоцитов, вступивших в фагоцитоз (фагоцитарный индекс (ФИ)) и фагоцитарное число (ФЧ) – среднее число частиц латекса, поглощенное одним нейтрофилом), и бактерицидной функции нейтрофилов – НСТ-тест (тест с нитросиним тетразолием) по методам [3]. Исследование морфологического состава крови проводили в объеме обычного анализа рутинным методом, лизоцимную активность сыворотки крови – колориметрически с культурой клеток *Micrococcus lysodeikticus* [4]. Определение мажорных групп иммуноглобулинов (А, М, G, Е) и уровень регуляторных цитокинов (IL-6, IL-10, ФНО- α , INF- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4,) в сыворотке крови – осуществляли иммуноферментным методом с тест-системами фирмы «Вектор-Бест», Новосибирск.

Полученные данные обрабатывали в «Statistica 10»: проводили вычисление средней арифметической, медианы, средней ошибки средней величины, частоты отклонений показателей от нормативных значений, достоверности различий (t критерий Стьюдента). Критический уровень значимости считали равным 0,05.

Результаты и обсуждение.

По итогам девятилетних клинико-лабораторных исследований по влиянию вредных производственных факторов на иммунную систему, которое может проявляться в виде чрезмерной активации или супрессии иммунологической резистентности, нами была проанализирована частота отклонений лабораторных показателей от нормативных значений. По каждой группе обследованных проведен анализ количества измененных параметров иммунной системы (таблица 1). Количество измененных параметров варьировало в течение всего срока наблюдений с максимумом в 2011 и минимумом в 2013 годах, без тенденции к возрастанию при увеличении срока эксплуатации объекта. При сравнении с контрольной группой, количество измененных параметров иммунного статуса у сотрудников основной группы, было практически идентичным.

Таблица 1

Характеристика измененных параметров иммунного статуса обследованных в городе Камбарка

Год обследования	Количество обследованных		Количество измененных параметров иммунного статуса	
	Основная группа (персонал Объекта)	Группа сравнения (население)	Основная группа (персонал Объекта)	Группа сравнения (население)
2018	32	19	15	15
2017	36	65	11	12
2016	37	64	13	14
2015	69	31	13	13
2014	49	отсутствовала	10	отсутствовала
2013	67	отсутствовала	7	отсутствовала
2012	40	35	15	14
2011	110	отсутствовала	16	отсутствовала
2010	134	72	10	17

Анализ иммунологических показателей на индивидуальном уровне позволил установить направленность и частоту иммунологических сдвигов, максимально выраженную в гуморальном звене адаптивного иммунитета (таблица 2). При этом выявлено как снижение, так и повышение концентраций изучаемых иммуноглобулинов. Наибольшие отклонения обнаружены по уровню IgG. Так максимальный процент снижения концентрации IgG определен в 2011 году у 32,73% обследованных сотрудников, а повышение содержания этого иммуноглобулина в 85,08% случаях - в 2013 году. Ранжирование по всем годам наблюдений колебаний уровней иммуноглобулинов других классов не выявляет тенденций сохранения и стабилизации изменений ни в сторону снижения, ни в сторону повышения количеств отклонений, ни и по годам, ни по классам.

Таблица 2

Характеристика обследованного контингента основной группы (производственный персонал) по наличию нарушений гуморального иммунитета.

Год обследования	Отклонения показателей								Ранги							
	Ig A, %		Ig M, %		Ig G, %		Ig E, %		Ig A		Ig M		Ig G		Ig E	
	↓ нормы	↑ нормы	↓ нормы	↑ нормы	↓ нормы	↑ нормы	↓ нормы	↑ нормы	↓ нормы	↑ нормы	↓ нормы	↑ нормы	↓ нормы	↑ нормы	↓ нормы	↑ нормы
2018	0	6,25	0	12,50	0	53,13	0	18,75	1	5	1	4	1	8	1	3
2017	27,78	0	5,55	2,78	5,55	13,88	0	30,56	8	1	4	1	3	2	1	7
2016	0	5,41	0	54,06	0	43,25	8,11	13,52	1	4	1	9	1	7	2	1
2015	2,80	0	0	4,20	5,70	24,60	0	17,30	3	1	1	2	4	4	1	2
2014	18,37	2,04	4,08	36,79	0	16,33	0	42,86	7	2	3	7	1	3	1	9
2013	4,48	2,99	1,50	34,33	1,50	85,08	0	19,41	4	3	2	6	2	9	1	4
2012	12,50	7,50	0	10,00	7,50	40,00	20,00	22,50	5	6	1	3	5	6	3	5
2011	16,37	0	0	25,06	32,73	1,81	0	24,54	6	1	1	5	6	1	1	6
2010	0,75	18,66	0	44,78	0	39,55	0	42,54	2	7	1	8	1	5	1	8

Похожая картина разбросов количеств отклонений мажорных классов иммуноглобулинов наблюдалась и в контрольной группе (таблица 3). Статистически

достоверные различия состояния гуморального звена иммунитета от группы сравнения нами обнаружены только среди мужчин по иммуноглобулину А в 2016 году, IgM в 2017 году и по Ig A, M, G в 2012 году, когда эти иммуноглобулины имели минимальный процент отклонений, причем значения медиан оцененных параметров у обследованных находились в пределах диапазона нормальных значений.

Таблица 3

Характеристика обследованного контингента группы сравнения (население) по наличию нарушений гуморального иммунитета.

Год обследова ния	Отклонения показателей								Ранги							
	Ig A, %		Ig M, %		Ig G, %		Ig E, %		Ig A		Ig M		Ig G		Ig E	
	↓ нормы	↑ нормы	↓ нормы	↑ нормы	↓ нормы	↑ нормы	↓ нормы	↑ нормы	↓ нормы	↑ нормы	↓ нормы	↑ нормы	↓ нормы	↑ нормы	↓ нормы	↑ нормы
2018	0	31,58	0	21,06	0	47,37	0	10,53	1	5	1	5	1	6	1	2
2017	50,77	3,08	4,62	3,08	6,15	7,69	3,08	16,92	5	2	3	2	3	1	2	4
2016	0	9,38	1,57	56,25	0	43,75	4,69	12,50	1	3	2	6	1	5	3	3
2015	6,60	0	6,60	0	10	10	0	6,60	3	1	5	1	4	3	1	1
2012	28,58	0	22,86	8,58	42,86	8,58	5,72	25,72	4	1	6	3	5	2	4	5
2010	2,80	19,40	4,20	15,30	2,80	39,50	0	42,1	2	4	4	4	2	4	1	6

Отклонения от нормы показателей цитокинового статуса были менее выражены. Анализ полученных данных у персонала Объекта позволил установить, что у подавляющего большинства работников значения медиан оцененных параметров цитокинов попадали в пределы диапазона нормальных значений, практически во все сроки наблюдения, за исключением 2013 года, когда обнаружено повышение провоспалительных цитокинов – IL-6 и ФНО-α, в 28,36 % и 22,39 % случаях соответственно. Во все остальные сроки наблюдений средние значения изученных показателей цитокинов находились в пределах физиологической нормы, что свидетельствует об отсутствии цитокинэмии и нормальном состоянии цитокиновой сети в целом у работников ОУХО.

Реакция организма на воздействие различных химических производственных факторов реализуется, в том числе и в реакциях фагоцитоза, обеспечивающего неспецифическую защиту организма. Наиболее выраженное среднегрупповое снижение фагоцитоза отмечено в 2012 году, когда снижение фагоцитарного индекса наблюдалось у 65 % сотрудников объекта и 74,29 % обследованного населения. Для 2012 года характерна и активация повышение НСТ спонтанного в 37,5 % случаев, в сочетании с одновременным снижением уровня лизоцима в сыворотке крови у 35 %. Причем, в этом году выявлены достоверные изменения относительно контрольной группы таких

показателей как ФЧ и лизоцим. В остальные сроки наблюдений комплексный анализ результатов теста восстановления нитросинего тетразолия, показателей ФЧ и ФИ, проведенный у сотрудников предприятия и населения, находились в интервалах диапазона нормальных значений и не имели статистических различий.

Проявления иммунных нарушений могут быть ранжированы по всем годам наблюдений. При ранжировании обследованных групп по каждому показателю и затем по сумме присвоенных им рангов оказалось, что наиболее выраженный сдвиг иммунитета отмечен в 2010, 2012, 2013 годах, а наименьшая степень иммунопатологии – в 2015, 2017 годах (таблица. 4).

Таблица 4

Гигиеническая характеристика обследованного контингента по наличию нарушений лабораторных показателей иммунологической резистентности.

Год обследо вания	Общий процент изменений				Персонал		Население	
	персонал		население					
	↓ нормы	↑ нормы	↓ нормы	↑ нормы	Общий процент изменений	Итоговый ранг	Общий процент изменений	Итоговый ранг
2018	3,39	11,72	2,64	14,04	15,11	7	16,68	9
2017	4,73	6,67	7,39	5,39	11,4	2	12,78	5
2016	1,36	12,98	0,79	15,16	14,34	6	15,95	8
2015	1,72	10,28	3,52	7,63	12	3	11,15	1
2014	3,41	15,88	-	-	19,29	10	-	-
2013	1,07	27,72	-	-	28,79	14	-	-
2012	11,67	9,21	14,07	13,19	20,88	11	27,26	13
2011	4,55	7,69	-	-	12,24	4	-	-
2010	0,25	35,33	3,77	22,62	35,58	15	26,39	12

При сравнительном анализе показателей иммунной системы сотрудников объекта, работавших в условиях «возможного контакта» с отравляющими веществами с результатами иммунологических тестов населения, проживающего в этом регионе и не имеющего контакта с химически опасными веществами, не выявлено значимых различий, свидетельствующих о токсическом действии вредных производственных факторов на иммунную систему. Также не обнаружены выраженные депрессивные нарушения, имеющие тенденцию к усугублению при длительном мониторинге наблюдения. Тем не менее, выявленные изменения иммунного статуса свидетельствуют о смещении гомеостатического равновесия и активации воспалительных механизмов, которые однозначно не укладываются в модель дозоэффективной зависимости.

Проведенный в обеих группах населения анализ индивидуальных иммунологических показателей позволяет сделать вывод, что процент встречаемости измененных параметров, не попадающих в референтный диапазон значений, примерно одинаков во всех группах исследованного контингента населения и сотрудников объекта.

Поэтому можно сделать вывод, что выявленные сдвиги отдельных показателей, характеризующих действие иммунной системы, локализованы в пределах реакции адаптивного реагирования и, вероятно, связаны со своеобразной эпидемиологической обстановкой в разные сроки исследований, результатом которой является многократное воздействие антигенов, что способствует увеличению уровня гуморального иммунитета. Подобная ситуация зачастую обусловлена различными типами реагирования иммунной системы, а в результате разнообразными изменениями показателей на какие-либо неблагоприятные воздействия. Сохранение структурной целостности и функциональной полноценности иммунной системы у сотрудников объекта нашло свое отражение в структуре заболеваемости, где представительство иммунозависимой патологии не имело достоверных различий со среднестатистическими популяционными показателями.

Заключение.

Выявленные сдвиги отдельных показателей, характеризующих действие иммунной системы, локализованы в пределах нормы адаптивного реагирования, не связаны с воздействием вредных производственных факторов и не сопровождалась в период проведенного мониторинга клиническими проявлениями иммунной недостаточности.

Литература

1. Журавлева Л.В., Князев Е.Г., Мухачева О.В., Соколова И.Б., Филатов Б.Н. Состояние иммунного статуса сотрудников объекта уничтожения химического оружия г. Камбарка / Медицина экстремальных ситуаций. 2011. № 1 (35). С. 65-70.
2. Мартынов А.И., Зеленова З.В. Исследование возможности прогнозирования величины риска развития иммунодефицитных состояний у сотрудников, работающих в условиях профессиональной вредности / Иммунология. 2003. № 3. С. 173–177.
3. Фримель Г. Иммунологические методы. М.: Медицина, 1987. 472 с.
4. Прияткин С.А. Лизоцим как биохимический показатель секреторной активности нейтрофилов крови при физической нагрузке: Автореф. дисс... канд. биол. наук. 1999.

References

1. Zhuravleva L.V., Knjazev E.G., Muhacheva O.V., Sokolova I.B., Filatov B.N. Immune status of workers at the chemical weapon distruction facility in Kambarka / Extreme situation medicin. 2011. №1 (35). P. 65-70. (in Russian).
2. Martynov A.I., Zelenova Z.V. Possibilities to forecast an immunodeficiency development risk in personnel working under occupational hazardous conditions / Immunology. 2003. №3. P. 173–177. (in Russian).

3. Frimel' G., red. Immunological methods: Moscow .: Medicine, 1987. 472 p. (in Russian).
4. Prijatkin S.A. Lysozyme as a biochemical indicator of secretory activity of blood neutrophils during exercise: the PhD thesis. St. Petersburg. 1999. (in Russian).