

УДК 616.1:576

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОЙ РЕГУЛЯЦИИ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ РАБОТНИКОВ НЕФТЕХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА С ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Челакова Ю.А., Долгих О.В.

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

Цель работы – оценка особенностей клеточной регуляции и специфической сенсibilизации у работников нефтехимического предприятия с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС). По результатам иммунологических исследований отмечается дефицит экспрессии CD25+, CD95+ лимфоцитов, гиперпродукция Annexin V-FITC+7ADD-негативных клеток, TNFR, p53, bcl-2, bax, фактора роста эндотелия сосудов VEGF, избыточность специфической сенсibilизации организма к бензолу, что характеризует особенности индикаторных показателей иммунного гомеостаза, ассоциированных с формированием нарушений ССС.

Ключевые слова: клеточная регуляция, сенсibilизация, нефтехимическое производство, сердечно-сосудистая система, рабочие, бензол.

Для цитирования: Челакова Ю.А., Долгих О.В. ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОЙ РЕГУЛЯЦИИ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ РАБОТНИКОВ НЕФТЕХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА С ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ. Медицина труда и экология человека. 2020: 2:25-30

Для корреспонденции: Челакова Юлия Александровна, младший научный сотрудник ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора г. Пермь, e-mail: oleg@fcrisk.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10204>

FEATURES OF CELL REGULATION AND SPECIFIC HYPERSENSITIVITY OF WORKERS EMPLOYED IN THE PETROCHEMICAL PLANT WITH THE PATHOLOGY OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Chelakova Yu.A., Dolgikh O.V.

FBSI "Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies", Perm, Russia

The scope of the study is to evaluate the characteristics of cell regulation and specific sensitization in workers occupied in the petrochemical enterprise with the pathology of the cardiovascular system. The obtained results of the immunoassay have shown the deficit of expression of CD25+, CD95+ lymphocytes, hyperproduction of Annexin V-FITC+7ADD-negative cells, TNFR, p53, bcl-2, bax, vascular endothelial growth factor (VEGF), redundancy of the body's specific sensitization to benzene, that characterizes the specificities of immune homeostasis indicators associated with the formation of cardiovascular system disorders.

Key words: cell regulation, sensitization, petrochemical production, cardiovascular system, workers, Benzene.

For citation: Chelakova Yu.A., Dolgikh O.V. FEATURES OF CELL REGULATION AND SPECIFIC HYPERSENSITIVITY OF WORKERS EMPLOYED IN THE PETROCHEMICAL PLANT WITH THE PATHOLOGY OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM. *Occupational Health and Human Ecology*. 2020: 2:25-30

For correspondence: Julia A. Chelakova, Junior Researcher, FSBI Federal Research Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of the Public Health of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Perm, e-mail: oleg@fcrisk.ru

Financing. The study did not have sponsorship.

Conflict of Interest: Authors declare no conflict of interest.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10204>

Введение.

Нефтехимическая отрасль является базовым сегментом российской промышленности, закладывая основы ее долгосрочного и стабильного развития и оказывая существенное влияние на экономику страны, при этом стоит отметить, что отрасль является достаточно опасной для здоровья ее работников [1]. К основным заболеваниям у работающих в нефтедобывающей отрасли можно отнести: заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), нервной системы, органов пищеварения, при этом наибольший вклад в показатели смертности среди работающего населения вносят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [2]. Считается, что высокая смертность от заболеваний ССС и ее полиэтиологичность может быть обусловлена воздействием ароматических углеводородов – основных продуктов нефтехимического производства. Самый токсичный из них – бензол. [3]. Установлено, что воздействие бензола приводит к снижению уровня циркулирующих Т- и В-лимфоцитов и торможению пролиферации лимфоцитов. Первой страдает Т-система иммунитета, это связано с тем, что Т-лимфоциты характеризуются наиболее высоким содержанием микросомальных цитохромов Р-450, которые участвуют в биотрансформации ксенобиотиков, в частности бензола [4]. Сохранение профессионального здоровья, профессионального долголетия при помощи современных технологий, снижения уровня заболеваемости и травматизма – одна из основных задач общества, важнейшая функция государства и основа его социальной политики, поскольку экономический подъем государства связан с трудоспособным населением [5].

Целью данной работы является оценка особенностей клеточной регуляции и специфической сенсibilизации у взрослого населения, занятого на нефтехимическом производстве, с патологией сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы.

Производилось углубленное исследование состояния здоровья 171 мужчины, занятого на нефтедобывающем предприятии. В группу наблюдения вошли 115 человек в возрасте $45,74 \pm 0,82$ лет, в анамнезе которых отмечалось наличие ССЗ. В группу контроля вошли 56 пациентов в возрасте $33,62 \pm 0,93$, не имеющие в анамнезе ССЗ.

Для всех пациентов производился химико-аналитический анализ биосред на содержание бензола при помощи метода масс-спектрометрии в соответствии с МУК 4.1.765-99 [6]. Изменение содержания специфического к поллютанту (бензолу) иммуноглобулина класса G (IgG) определяли в аллергосорбентном тесте с ферментной меткой.

Определение популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD25+, CD95+) выполняли методом мембранной иммунофлюоресценции с использованием панели меченых моноклональных антител к мембранным CD-рецепторам. Определение уровня экспрессии к фактору некроза опухоли TNFR, белка Bcl-2, Вах, внутриклеточного маркера апоптоза p53 проводили с использованием соответствующих МКАТ. Регистрацию апоптоза лимфоцитов осуществляли методом, основанным на определении экспрессии на наружной мембране молекул фосфатидилсерина с помощью аннексина V, конъюгированного с FITC (Annexin V-FITC), и фрагментации ДНК с помощью витального красителя 7-AAD (7-amino-actinomycin D).

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Для статистической обработки результатов исследования применялись методы математической статистики с помощью программы Microsoft® Office Excel 2003 и пакета прикладных программ Statistica 6.0. (StatSoft, USA). Статистический анализ данных проводился методами описательной статистики и сравнения выборок с использованием t критерия Стьюдента и U Манна-Уитни. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные признаки – как $M \pm m$ (среднее арифметическое \pm ошибка среднего). Достоверность отличий между группами считали значимой при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение.

По результатам химико-аналитических исследований на содержание углеводов, характерных для нефтехимического производства, отмечается достоверное превышение референтного уровня содержания бензола в крови как в группе наблюдения, так и в группе сравнения (у 64,8% и 61,4 % соответственно) ($p \leq 0,05$). При этом в группе наблюдения уровень бензола в крови выше, чем в группе сравнения в 1,09 раз ($p \leq 0,05$) (Табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная оценка содержания бензола в крови взрослого населения, занятого на нефтехимическом производстве

Показатель	Референтный интервал	Группа наблюдения (n=115) $M \pm m$	Группа сравнения (n=56) $M \pm m$
Бензол [кровь], мкг/куб.см	0,0	0,000486 \pm 0,000074*/**	0,000445 \pm 0,000116

Примечание: * – разница достоверна относительно референтного интервала ($p \leq 0,05$);

** – разница достоверна относительно группы сравнения ($p \leq 0,05$).

По результатам иммунологических исследований отмечаются достоверные изменения в показателях CD абсолютных и относительных лимфоцитов. По сравнению с контрольной группой снижается показатель CD25+лимфоцитов, отвечающих за эффективность клеточного ответа (абсолютные ниже в 1,3 раза, относительные ниже в 1,34 раза), при этом у 58,2% мужчин группы наблюдения отмечается снижение показателя по отношению к референтному уровню. Также в обеих группах наблюдается понижение относительно возрастной нормы уровня рецептора клеточной смерти CD95+ абсолютных и относительных лимфоцитов ($p \leq 0,05$), при этом в группе наблюдения имеется более выраженное снижение относительных (ниже в 1,23 раза) и абсолютных (ниже в 1,25 раза) лимфоцитов относительно группы сравнения.

По показателю Annexin V-FITC+7ADD-негативные клетки обе исследуемые группы имели достоверное двукратное превышение верхней границы нормы, при этом в группе наблюдения с

заболеваниями ССС данный показатель был выше в 1,2 раза относительно группы сравнения, что указывает на преимущественную гибель клеток по пути апоптоза ($p \leq 0,05$).

По показателю транскрипционного фактора p53 и в группе наблюдения, и в группе сравнения отмечается многократный (в 6,8 раза для группы наблюдения и в 6,7 раза для группы сравнения) рост относительно верхней границы нормы ($p \leq 0,05$). При этом наблюдается превышение данного показателя у группы наблюдения в 1,3 раза относительно группы сравнения ($p \leq 0,05$).

Величина показателя мембранного фактора TNFR обеих групп превышала верхнюю границу нормы в 2,7 раза, при этом значения показателя выше в группе сравнения в 1,01 раза относительно группы наблюдения ($p \leq 0,05$).

Для антиапоптотического фактора, контролирующего агрессию иммунного ответа Vcl-2, отмечается аналогичное увеличение в обеих группах относительно верхней границы нормы ($p \leq 0,05$).

Рецептор апоптоза Вах характеризовался достоверным увеличением в обеих группах относительно верхней границы нормы (в 1,3 раза), при этом в группе наблюдения данный показатель был выше в 1,01 раза относительно группы сравнения ($p \leq 0,05$).

Зафиксирован повышенный в 1,14 раза относительно группы сравнения уровень фактора роста эндотелия сосудов VEGF ($p \leq 0,05$), что в свою очередь указывает на формирование сосудистых нарушений (табл. 2).

Таблица 2

**Иммунологические показатели взрослого населения,
занятого на нефтехимическом производстве**

Показатель	Референтный интервал	Группа наблюдения (n=115) M±m	Группа сравнения (n=56) M±m
CD3+CD25+-лимфоциты, отн., %	13-24	11,509±2,294*/**	15,409±3,879
CD3+CD25+-лимфоциты, абс., $10^9/\text{дм}^3$	0,19-0,56	0,253±0,055**	0,330±0,094
CD3 ⁺ CD95 ⁺ -лимфоциты, отн., %	39-49	21,745±3,283*/**	26,727±5,261
CD3 ⁺ CD95 ⁺ -лимфоциты, абс., $10^9/\text{дм}^3$	0,63-0,97	0,450±0,07*/**	0,562±0,125
Annexin V-FITC+7AAD негат. клетки, %	1,5-2,5	4,912±1,669*/**	4,288±1,872
p53, %	1,2-1,8	12,265±1,913*/**	12,095±3,448
TNFR, %	1-1,5	4,099±1,036*/**	4,157±1,72
Vcl-2, %	1-1,5	2,469±0,992*	2,955±1,213
Вах, %	5-9	12,265±1,913*/**	12,095±3,448
VEGF, пг/мл	10-700	208,048±35,685**	182,462±49,02

Примечание: * – разница достоверна относительно референтного интервала ($p \leq 0,05$);

** – разница достоверна относительно группы сравнения ($p \leq 0,05$).

Одновременно у 45,2% взрослого населения группы наблюдения выявлен повышенный по сравнению с возрастной нормой уровень специфической сенсибилизации организма к бензолу по критерию иммуноглобулина класса G. Также в 1,1 раза достоверно повышен уровень специфической сенсибилизации к бензолу по критерию IgG по отношению к группе сравнения ($p \leq 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3

Специфическая сенсibilизация взрослого населения, занятого на нефтехимическом производстве

Показатель	Референтный интервал	Группа наблюдения (n=115) M±m	Группа сравнения (n=56) M±m
IgG _{спец.} к бензолу, у.е.	0-0,15	0,177±0,027*/**	0,163±0,036

Примечание: * – разница достоверна относительно референтного интервала ($p \leq 0,05$),

** – разница достоверна относительно группы сравнения ($p \leq 0,05$).

Достоверные изменения показателей клеточной регуляции и процессов сенсibilизации с одновременной активацией фактора роста эндотелия сосудов формируют особенности иммунологического статуса работающих на нефтехимическом производстве с нарушениями CCC.

Вывод.

Таким образом, у взрослого населения, занятого на нефтехимическом производстве, были выявлены нарушения клеточного звена иммунитета, выражающиеся в понижении уровня CD25+, CD95+ лимфоцитов, увеличении показателей Annexin V-FITC+7ADD-негативных клеток, TNFR, p53, bcl-2, bax. Отмечается повышение специфической гиперчувствительности организма, а также фактора роста эндотелия сосудов VEGF, что в свою очередь характеризует изменения индикаторных показателей иммунного гомеостаза и отвечает за формирование нарушений CCC.

Список литературы:

1. Каримова Л.Р., Гимаева З.Ф., Капцов В.А., и др. Оценка риска здоровью работников при воздействии комплекса производственных факторов в условиях нефтехимических производств. Здоровье населения и среда обитания. 2017; № 3 (288): 30–35.
2. Шамсияхметова Г.И. Профессиональные заболевания на предприятиях нефтяной промышленности. Молодой ученый. 2016; № 16: 460–463.
3. Байдина А.С., Носов А.Е., Алексеев В.Б. Факторы риска метаболического синдрома у работников нефтедобывающего предприятия. Экология человека. 2013; № 12: 44–47.
4. Ward J.B., Hastings D.A., Whorton E.B., et.al. Mutant lymphocyte frequencies in workers in petrochemical plant. Environ. and Mol. Mutagenes. 1997; Vol.28. № 29: 55.
5. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 254 с.
6. Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. МУК 4.1.3230–14. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/495856222> (accessed 13 January 2020).

References:

1. Karimova L.R., Gimaeva Z.F., Kaptsov V.A., i dr. Otsenka riska zdorov'yu rabotnikov pri vozdeystvii kompleksa proizvodstvennykh faktorov v usloviyakh neftekhimicheskikh proizvodstv [Assessment of risk for health hazard in petrochemical production workers exposed to chemical factor]. Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya. 2017. no. 3 (288). PP. 30–35. (In Russ)
2. Shamsiakhmetova G.I. Professional'nye zabolevaniya na predpriyatiyakh neftyanoy promyshlennosti [Occupational diseases in the oil industry]. Molodoy uchenyy. 2016. no. 16. PP. 460–463. (In Russ)

3. Baydina A.S., Nosov A.E., Alekseev V.B. Faktory riska metabolicheskogo sindroma u rabotnikov neftedobyvayushchego predpriyatiya [Metabolic syndrome risk factors among oil production enterprise employees]. *Ekologiya cheloveka*. 2013. no. 12. PP. 44–47. (In Russ)
4. Ward J.B., Hastings D.A., Whorton E.B., et.al. Mutant lymphocyte frequencies in workers in petrochemical plant. *Environ. and Mol. Mutagenes*. 1997. Vol.28. no. 29. PP. 55.
5. O sanitarno-epidemiologicheskoy obstanovke v Rossiyskoy Federatsii v 2018 godu: Gosudarstvennyy doklad [On the sanitary and epidemiological situation in the Russian Federation in 2018: State report.]. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2019. 254 p. (In Russ)
6. Izmerenie massovykh kontsentratsiy khimicheskikh elementov v biosredakh (krov', mocha) metodom mass-spektrometrii s induktivno svyazannoy plazmoy [Measurement of mass concentrations of chemical elements in biological media (blood, urine) by inductively coupled plasma mass spectrometry]. MUK 4.1.3230–14. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/495856222> (accessed 13 January 2020). (In Russ)

Поступила/Received: 06.03.2020

Принята в печать/Accepted: 22.05.2020