ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ
ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА
ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ»

Н.В. Зайцева, Д.В. Ланин, В.А. Черешнев

ИММУННАЯ И НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Монография

Пермь 2016

УДК 612.43+612.017.1].062:614.878
317

Рецензент
Борщук Евгений Леонидович –
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Зайцева, Н.В.

317 Иммунная и нейроэндокринная регуляция в условиях воздействия химических факторов различного генеза : монография / Н.В. Зайцева, Д.В. Ланин, В.А. Черешнев. – Пермь : Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2016. – 236 с.

ISBN 978-5-91754-229-4

Рассматриваются проблемы, связанные с оценкой воздействия химических производственных и внешнесредовых факторов риска на состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции. Выявлены приоритетные химические факторы риска и закономерности изменения иммунной и нейроэндокринной систем у взрослых и детей. Предложены диагностические маркеры при воздействии органических соединений и металлов со стороны иммунной и нейроэндокринной систем. Обоснованы недействующие на регуляторные системы уровни содержания ряда химических веществ и соединений. Представлена концептуальная математическая модель взаимосвязей механизмов иммунной и нейроэндокринной регуляции в условиях экспозиции химических факторов.

Издание предназначено для широкого круга читателей: научных сотрудников, специализирующихся в области иммунологии, эндокринологии, гигиены и экологии, специалистов Роспотребнадзора, для слушателей курсов повышения квалификации в области иммунологии, эндокринологии и гигиены, студентов медицинского, биологического, медико-биологического и экологического направлений обучения.

УДК 612.43+612.017.1].062:614.878

ISBN 978-5-91754-229-4

© Зайцева Н.В., Ланин Д.В., Черешнев В.А., 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 9

ГЛАВА 1. ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ИММУННУЮ И НЕЙРОЭНДОКРИННУЮ СИСТЕМЫ И ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ИММУННОЙ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ 13

1.1. Общая характеристика воздействия химических факторов среды обитания на здоровье человека 13

1.2. Молекулярные основы и общая характеристика взаимосвязей иммунной и нейроэндокринной систем. Подходы к оценке корегуляции иммунной и нейроэндокринной систем в условиях воздействия экзогенных химических веществ 26

1.2.1. Общие представления о взаимной регуляции иммунной и нейроэндокринной систем 26

1.2.2. Молекулярные основы нейрогормональной регуляции иммунной системы 28

1.2.3. Влияние адренокортикотропного гормона и глюкокортикоидов на функции иммунной системы 35

1.2.4. Влияние тиреотропного гормона и тиреоидных гормонов на функции иммунной системы 37

1.2.5. Влияние половых гормонов на функции иммунной системы 39

1.2.6. Подходы к оценке корегуляции иммунной и нейроэндокринной систем в условиях воздействия экзогенных химических веществ 41

ГЛАВА 2. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ И ПРОЦЕССОВ ИММУННОЙ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ 44

2.1. Сравнительный анализ маркерных патологических изменений системных связей регуляторных процессов. Общие подходы к дизайну исследования 44

2.2. Гигиеническая оценка условий труда и особенностей статуса и взаимосвязей регуляторных систем у работников текстильного производства 51

2.2.1. Оценка условий труда на текстильном производстве 51

2.2.2. Исследование содержания ряда металлов и органических соединений в крови обследованных 54
2.2.3 Сравнительная оценка состояния здоровья работниц текстильного производства 55
2.2.4. Оценка параметров моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» при воздействии толуола, марганца, свинца 64
2.2.5. Оценка изменений взаимосвязей иммунной и нейроэндокринной систем при воздействии толуола, марганца, свинца 67
2.3. Гигиеническая оценка условий труда и особенностей статуса и взаимосвязей регуляторных систем у работников металлургического производства 71
2.3.1. Оценка условий труда на металлургическом производстве 71
2.3.2 Характеристика контаминации химическими факторами биосред у работающих на металлургическом предприятии 74
2.3.3. Анализ состояния здоровья работников металлургического предприятия 75
2.3.4. Выявление маркеров эффекта со стороны регуляторных систем у работников металлургического производства 75
2.3.5. Анализ моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» у работающих в условиях экспозиции марганца, ванадия и кремния 83
2.3.6 Оценка изменений взаимосвязей иммунной и нейроэндокринной систем при воздействии ванадия, марганца, кремния 87
2.4. Гигиеническая оценка условий труда и особенностей статуса и взаимосвязей регуляторных систем у работников нефтегазодобывающего производства 90
2.4.1. Оценка условий труда на нефтегазодобывающем производстве 90
2.4.2. Характеристика контаминации биосред у работающих в условиях воздействия органических соединений на нефтегазодобывающем производстве 94
2.4.3. Анализ состояния здоровья работников нефтегазодобывающего предприятия 95
2.4.4. Выявление маркеров эффекта со стороны регуляторных систем у работающих в условиях воздействия органических соединений 95
2.4.5. Анализ моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» у работающих в условиях экспозиции органических соединений 102

ГЛАВА 3. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ПРОЦЕССОВ ИММУННОЙ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ 109

3.1. Гигиеническая оценка качества окружающей среды и процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции у детей г. Краснокамска 112

3.1.1. Гигиеническая оценка состояния атмосферного воздуха и воды системы хозяйственно-питьевого водоснабжения г. Краснокамска 112

3.1.2. Анализ содержания химических токсикантов в крови обследованных детей 113

3.1.3. Выявление маркеров эффекта со стороны регуляторных систем у детей, проживающих в условиях экспозиции ароматических и хлорорганических соединений 116

3.1.4. Анализ моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» у детей, проживающих в условиях воздействия ароматических и хлорорганических соединений 120

3.2. Гигиеническая оценка качества окружающей среды и процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции у детей г. Губахи 126

3.2.1. Гигиеническая оценка состояния атмосферного воздуха г. Губахи 126

3.2.2. Анализ содержания химических токсикантов в крови обследованных детей 127

3.2.3. Выявление маркеров эффекта со стороны регуляторных систем у детей, проживающих в условиях экспозиции ароматических и хлорорганических соединений 128

3.2.4. Анализ моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» у детей, проживающих в условиях экспозиции метанола, фенола и формальдегида 131

ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ НЕКОТОРЫХ МЕХАНИЗМОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА 138

4.1. Влияние адренергических соединений на функции иммунной системы 138

4.2. Изменения функций фагоцитирующих клеток периферической крови, брюшной полости и органов лимфомиелоидного комплекса при введении гидрокортизона и блокаде β-адренергических рецепторов 142

4.2.1. Изменение концентрации гидрокортизона
у экспериментальных животных 142
4.2.2. Влияние гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона
на фоне блокады β-адренергических рецепторов на динамику
лейкоцитов периферической крови 143
4.2.3. Влияние гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона
на фоне блокады β-адренергических рецепторов на показатели
фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови крыс 146
4.2.4. Влияние гидрокортизона *in vitro* на показатели фагоцитарной
активности лейкоцитов периферической крови крыс. Влияние
гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады
β-адренергических рецепторов на показатели НСТ-теста
с периферической кровью крыс 148
4.2.5. Влияние гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона
на фоне блокады β-адренергических рецепторов на показатели
НСТ-теста в органах лимфомиелоидного комплекса
и брюшной полости 150
4.2.6. Влияние гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона
на фоне блокады β-адренергических рецепторов на показатели
фагоцитарной активности лейкоцитов брюшной полости 152
4.2.7. Изменения показателей клеточного состава и фагоцитарной
активности лейкоцитов костного мозга на фоне введения
гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне
блокады β-адренергических рецепторов 156
4.2.8. Влияние тербуталина сульфата *in vitro* на показатели
фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови
крыс на фоне введения гидрокортизона, пропранолола
и гидрокортизона на фоне блокады β-адренергических рецепторов 159
4.2.9. Влияние адреналина гидрохлорида *in vitro* на показатели
фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови
и НСТ-теста на фоне введения гидрокортизона, пропранолола
и гидрокортизона на фоне блокады β-адренергических рецепторов 161
4.3. Изменения функций циркулирующего пула фагоцитирующих клеток
и направленности влияния на них адренергических соединений в условиях
экспериментального тиреотоксикоза различной степени тяжести 168
4.3.1. Общая характеристика использованной экспериментальной
модели тиреотоксикоза у крыс 169
4.3.2. Влияние экспериментального тиреотоксикоза на динамику
числа лейкоцитов периферической крови крыс 169

4.3.3. Влияние экспериментального тиреотоксикоза на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови и их бактерицидный потенциал в НСТ-тесте....171
4.3.4. Влияние тербуталина сульфата *in vitro* на показатели фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови крыс при экспериментальном тиреотоксикозе....174
4.3.5. Влияние адреналина гидрохлорида *in vitro* на показатели фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови и НСТ-теста на фоне экспериментального тиреотоксикоза....175

ГЛАВА 5. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ И ВЗАИМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОЙ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТЕХНОГЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ 179

5.1. Общие подходы к математическому моделированию взаимной регуляции иммунной и нейроэндокринной систем в организме....179

5.2. Биологические основы модели. Структурная схема системы 181

5.3. Математическое описание процесса регуляции....183

5.4. Модель эволюции синтетической функции (изменение продукции клеток или регуляторных молекул) иммунной и нейроэндокринной систем в условиях воздействия техногенных факторов....188

5.5. Идентификация параметров модели 189

5.6. Пример реализации модели 191

ЗАКЛЮЧЕНИЕ....196

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 201

ПРИЛОЖЕНИЕ А....229

ПРИЛОЖЕНИЕ Б 233

ПРИЛОЖЕНИЕ В....235

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CD – кластер дифференцировки
CI – доверительный интервал
EF – этиологическая доля
Ig – иммуноглобулин
IFN – интерферон
IL – интерлейкин
NK-клетки – натуральные киллеры
OR – отношение шансов
RR – относительный риск
TNF – фактор некроза опухоли
Абс. – абсолютный
АКТГ – адренокортикотропный гормон
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АсАТ – аспартатаминотрансфераза
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
γ-ГТ – гамма-глютамилтрансфераза
ДГЭА-с – дегидроэпиандростерон-сульфат
КРФ – кортикотропин-рилизинг фактор (кортиколиберин)
ЛГ – лютеинезирующий гормон
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
НУ – недействующий уровень
Отн. – относительный
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ТТГ – тиреотропный гормон
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЯСК – ядросодержащие клетки

ВВЕДЕНИЕ

Современный этап развития общества наряду с положительными сторонами социально-экономического прогресса характеризуется постоянным, глобальным и стабильным загрязнением среды обитания, прежде всего в районах интенсивного освоения на промышленно развитых территориях. Доклад ООН о человеческом развитии в России 2013 году «Устойчивое развитие: вызовы Рио» [31] предполагает обеспечение глобальной устойчивости развития РФ путем решения социально-экономических задач на основе принципов «зеленой» экономики, предусматривающих одновременное решение глобальных экологических проблем. В «Концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации до 2020 года» [55] и «Прогнозе долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации до 2030 года» [88] поставлены задачи по созданию и модернизации высокопроизводительных рабочих мест, увеличению производительности труда и валового внутреннего продукта, что невозможно обеспечить без создания благоприятных условий для развития способностей человека, улучшения условий жизни российских граждан и качества окружающей среды. Все эти мероприятия должны способствовать сохранению и укреплению здоровья человека, без которого невозможно выполнение намеченных мер. В «Докладе о человеческом развитии в Российской Федерации за 2015 год» [36] указано, что в документах ООН по новым целям устойчивого развития экологические аспекты, под которыми подразумевается и негативное антропогенное воздействие на окружающую среду, учитываются во всех положениях повестки дня.

Одним из ключевых вызовов устойчивому развитию для России является загрязнение окружающей среды. Сегодня более 3 млн человек трудится в неблагоприятных условиях и более 56 млн (55 % городского населения страны) проживают в городах с высоким уровнем загрязнения [28, 42]. Весомый вклад в это загрязнение вносят химические факторы. Проживание и работа в условиях повышенной экспозиции химических веществ и соединений является фактором риска нарушения здоровья населения, а также изменений регуляторных и адаптивных систем (иммунной и нейроэндокринной) [38, 43, 46, 47, 50, 52, 83, 181, 217, 290]. Вместе с тем до настоящего времени вопросы ги-

гиенической оценки системных регуляторных и адаптивных нарушений, связанных с воздействием внешнесредовых и производственных химических факторов риска, полностью не решены, в том числе вследствие недостаточного изучения закономерностей изменения иммунной и нейроэндокринной систем у различных экспонированных возрастных групп населения, неполного анализа нарушений регуляторных систем, ассоциированных с экспозицией химическими факторами, фрагментарности перечня и критериальных уровней маркерных показателей экспозиции и негативных эффектов со стороны иммунной и нейроэндокринной регуляции.

В настоящее время общепризнанной является концепция о «триединой» регуляторной «метасистеме», в которую включается нейроэндокринный и иммунный контуры регуляции. Являясь по существу интегративными и адаптивными системами организма, они осуществляют регуляцию всех жизненных функций [59, 61, 87, 108, 202, 327, 330], при этом нейроэндокринная и иммунная системы оказывают взаимные регуляторные влияния. Данные о наличии нейроэндокринного контроля иммунной системы суммированы в многочисленных статьях и монографиях [1, 6, 51, 53; 60, 61, 67, 68, 307, 328, 330]. В 80-х годах прошлого века появились сведения о том, что иммунокомпетентные клетки способны к синтезу ряда гормонов и нейропептидов, а также цитокинов, оказывающих регуляторное влияние на нервную и эндокринную системы [1, 59, 202, 297, 304]. Все это позволило говорить о появлении нового научного направления, которое различные авторы называют: иммунонейроэндокринология (нейроэндокриноиммунология), иммунофизиология, нейроиммунофизиология, нейроиммуномодуляция и т. д. Эти направления изучают механизмы взаимодействия и взаимосвязи основных регулирующих и адаптивных систем [59, 62, 109, 202, 268]. Указанные системы выступают соучастниками в адаптации организма к внешнесредовым факторам риска, в том числе и химической природы, при этом воздействие данных факторов может приводить к срыву адаптационных механизмов и нарушению взаимосвязей между данными системами [108].

Многочисленные эпидемиологические исследования показали связь роста числа заболеваний с влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды. Во многих из этих исследований имеются указания на связь техногенных химических факторов среды обитания с патологий нервной и эндокринной систем (вегетососудистая дистония, невроз,

неврозоподобный синдром [42], йоддефицитные заболевания [42, 83], нарушения репродуктивной сферы [7, 276]). На территориях с поликомпонентным загрязнением атмосферного воздуха органическими соединениями и металлами отмечается превышение уровня заболеваний органов дыхания с аллергокомпонентом в 4,6 раза, в 1,6 раза повышена распространенность патологии иммунной системы [42, 83]. Более того, по мнению H.A. Tilson [308], некоторые техногенные химические вещества оказывают комплексное влияние на всю нейроэндокринную систему. Также показано влияние внешнесредовых химических факторов на все звенья иммунного регуляционного контура [38, 52, 151]. Так, например, доказана способность SO_2 и NO_2 снижать фагоцитарную активность макрофагов (врожденный иммунитет) или нарушение пролиферации и созревания тимоцитов (адаптивный иммунитет) под воздействием диоксинов и ряда тяжелых металлов [174]. Хорошо документирована связь аллергопатологии и загрязнения окружающей среды [33, 35, 181]. Вместе с тем необходимо учитывать изменение взаимных регуляторных влияний рассматриваемых систем в условиях воздействия химических факторов [108].

Существующая система обеспечения гигиенической безопасности населения РФ находится в стадии активного развития, и эффективность ее реализации во многом зависит от адекватности и дальнейшего совершенствования концептуальных положений и научно-методических подходов к анализу и прогнозу системных откликов организма на комбинированные хронические воздействия техногенных химических факторов среды обитания. Сложность оценки воздействия экспозиции химических факторов обусловлена недостаточно разработанными теоретическими представлениями о патогенезе нарушений, прежде всего, тонких регуляторных механизмов нейроэндокринной и иммунной систем, проблематичностью подходов к комплексной оценке взаимосвязей иммунной и нейроэндокринной систем. Требуют совершенствования прогнозные методы оценки иммунных и нейроэндокринных нарушений и подходы к профилактике нарушений адаптивных систем при экспозиции химических факторов. Это определяет актуальность проблемы оценки воздействия химических факторов окружающей и производственной среды на состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции и является темой настоящей монографии.

Авторы выражают искреннюю благодарность всем сотрудникам Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» и лично доктору медицинских наук О.В. Долгих, доктору медицинских наук М.А. Земляновой, доктору медицинских наук О.Ю. Устиновой, доктору биологических наук Т.С. Улановой, доктору биологических наук, профессору И.В. Май, кандидату технических наук Д.А. Кирьянову и научному сотруднику В.А. Чигвинцеву за предоставленные материалы, поддержку, помощь, ценные советы и замечания при подготовке настоящей монографии. Отдельная благодарность доктору медицинских наук, профессору С.В. Ширшеву и кандидату медицинских наук, доценту Ю.И. Шилову.

ГЛАВА 1. ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ИММУННУЮ И НЕЙРОЭНДОКРИННУЮ СИСТЕМЫ И ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ИММУННОЙ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ

1.1. Общая характеристика воздействия химических факторов среды обитания на здоровье человека

На современном этапе развития человечества загрязнение среды обитания химическими факторами стало стабильным и глобальным действующим фактором риска, вызывающим доказанные расстройства здоровья, что подтверждается многочисленными исследованиями [40, 42, 70, 83, 197]. Воздействие химических факторов среды обитания вызывает разнообразные негативные эффекты практически на все органы и системы человека [2, 4, 7, 82, 83, 89]. Однако на основании современных исследований можно говорить о формировании нарушений и заболеваний по приоритетно поражаемым системам. К числу таких систем относят дыхательную, сердечно-сосудистую, систему крови и кроветворных органов, репродуктивную, пищеварительную, а также регуляторные (нейроэндокринную и иммунную) системы [42, 52, 83, 89, 107].

Исследования действия на организм эффектов химических веществ принято относить к токсикологии. Токсикология – наука о токсичных химических факторах среды обитания живых организмов, о законах взаимодействия токсичных химических веществ и живых организмов, определяющих потенциальную опасность химических веществ для индивидуумов и их популяций, а также способы и средства минимизации химической опасности [65, 82], а не только наука о взаимодействии токсических химических веществ (ядов) и живых организмов. При этом токсичность химического вещества рассматривается как внутренняя способность оказывать вредное действие, которое проявляется только при взаимодействии с живыми организмами. Один из разделов этой науки – профилактическая (гигиеническая) токсикология, которая изучает токсичные химические факторы среды обитания, обосновывает размеры допустимой «химической нагрузки» на человека, разрабатывает способы медицинской профилактики токсического воздействия в ре-

альных условиях жизнедеятельности людей [82]. Существует мнение, что в токсикологии речь чаще всего идет о ядах (ксенобиотиках), но некоторые исследователи считают [42, 82, 83], что не все токсические вещества являются ксенобиотиками, и вообще токсичность – понятие в большей степени количественное, чем качественное [42, 82, 83], и с этих позиций токсичными могут быть и микроэлементы, не являющиеся ксенобиотиками *per se* [2, 83]. В иностранной и современной отечественной литературе исследования действия на организм эффектов химических веществ часто связывают с относительно новой наукой – экологической токсикологией (экотоксикологией). Она появилась на рубеже 60–70-х годов XX века. В иностранной литературе чаще под экотоксикологией понимается изучение популяционного или даже экосистемного уровня, в отличие от *environmental toxicology* (токсикология окружающей среды) – воздействия на отдельного индивидуума (человека) или особь [82]. P.J. Lioy [239] предлагает понятие «экспозиционная наука, или наука об экспозиции (exposure science)», которую он определяет, как промежуточную отрасль знаний между традиционной наукой об окружающей среде, изучающей источники, распространение и трансформацию различных агентов в окружающей среде (в традиционной отечественной науке области, относящиеся к гигиене и экологии), и токсикологией – изучающей токсический эффект. Экспозиционная наука – это отрасль знаний, изучающая воздействие и предотвращение вредных эффектов на здоровье человека химических, физических или биологических агентов в части «первичного» контакта (экспозиции) и биодоступности, тогда как токсикология изучает аккумуляцию, трансформацию и элиминацию химических веществ в организме, а также их токсическое действие [239]. Однако, на наш взгляд, в данном случае наблюдается излишняя детализация и не полностью ясен предмет и объект изучения новой науки и ее отличие от традиционной экологии и гигиены. Хотя сама постановка вопроса вызывает интерес.

Как уже говорилось, имеются многочисленные данные об изменениях в нейроэндокринном и иммунном статусе под влиянием различных химических факторов [32, 34, 42, 43, 83, 197]. Воздействие химических веществ на регуляторные системы часто рассматривается в рамках токсикологии, например, воздействие на иммунную систему находится в сфере иммунотоксикологии – науки, изучающей влияние на иммунный гомеостаз токсических химических веществ, фармакологических средств и химических агентов [38, 217].

Гигиеническая оценка факторов среды обитания человека и состояния здоровья населения является основой для разработки рекомендаций и мероприятий по устранению влияния неблагоприятного фактора. При этом помимо эпидемиологических методов большое значение имеют и клинико-лабораторные методы. Эпидемиологические методы позволяют выделять «территории и факторы риска», целевые группы риска среди населения и т.д. [83]. В то время как клинико-лабораторные методы являются инструментом оценки воздействия вредных химических факторов на организм человека и развивающиеся при этом неблагоприятные эффекты, отражающие воздействие [58]. Эти методы позволяют оценить уровень воздействия (экспозицию) путем замера уровней содержания загрязнителей или их метаболитов в биосубстратах человека (кровь, волосы, грудное молоко, моча), таким образом устанавливается биологический маркер (биомаркер, biomarker) – система показателей, характеризующих взаимодействие организма с потенциально опасными агентами разной природы. Или, по определению ВОЗ, биомаркер – любой измеряемый показатель, отражающий взаимодействие между биосистемой и факторами окружающей среды (химическими, физическими или биологическими), он может быть функциональным, физиологическим, биохимическим и отражает воздействие на клеточном или молекулярном уровне [83, 86, 181, 239]. Существуют и другие определения этого понятия: так, по определению D.B. Peakall [272], биомаркер – биологический ответ (реакция) на химическое вещество или вещества, который раскрывает меру влияния, а иногда и токсического эффекта. Хотя последнее определение, на наш взгляд, больше относится не к биомаркерам вообще, а лишь к биомаркерам эффекта (см. ниже).

Различают три вида биологических маркеров: экспозиции (воздействия), эффекта и восприимчивости [83, 181]. Под маркером экспозиции понимают экзогенное химическое вещество или его метаболит, которое определяют в биосредах организма. Маркер эффекта – показатель, количественно характеризующий биохимическое, физиологическое, поведенческое изменение, от степени выраженности которого определяется нарушение здоровья [92]. В данной монографии рассматривается воздействие на регуляторные системы ряда металлов и органических соединений. Металлы, в отличие от органических соединений, имеющих большие межгрупповые отличия, влияют на регуляторные системы достаточно стереотипно [83, 181]. Поэтому в качестве примера диады «мар-

кер экспозиции – маркер эффекта» дадим общую характеристику воздействия металлов, выступающих как маркеры экспозиции, на различные параметры иммунной и нейроэндокринной систем (маркеры эффекта).

По современным представлениям, с одной стороны, металлы играют важную роль в биологических реакциях, например, марганец, хром, цинк, никель общепринято относить к микроэлементам, с другой стороны, концентрация металлов в организме может быть избыточной или даже токсичной и тогда они будет относиться к так называемым тяжелым металлам [64, 83, 99, 100]. Таким образом, понятия «тяжелый металл» и «микроэлемент» привязаны к крайним вариантам санитарно-гигиенической ситуации [83]. Хотя существует и группа металлов «истинных ксенобиотиков», которые однозначно можно отнести к «тяжелым», например ртуть, кадмий [82]. Также выделяют условно эссенциальные металлы (свинец, ванадий) [2, 83]. Р. Мартин [69] классифицирует металлы на необходимые, инертные и токсичные, при этом сам автор оговаривает условность такого подразделения, так как в зависимости от концентрации и времени контакта металл может действовать по каждому из названных типов. Слабость данной классификации связана еще и с тем, что само понятие «необходимость» постоянно уточняется [82].

Отличительной особенностью рассматриваемой группы металлов является их способность к материальной кумуляции в биообъектах с возможностью проявления токсического действия после скрытого периода (хронотропность) [82, 83, 181]. Кроме того, данные вещества не подвергаются биохимическому разложению, способны встраиваться в биохимические реакции, подчас вытесняя «естественные, эссенциальные» металлы из связи с белковыми компонентами [82, 83].

Основными путями поступления металлов в организм можно назвать ингаляционный и алиментарный [2, 83], однако в виде металлорганических соединений они способны проникать и через неповрежденную кожу [65, 82]. Попадая в кровь и интерстициальную жидкость, металлы распределяются по органам и системам, в большей степени поражая так называемые «критические органы», т.е. органы, обладающие наименьшим порогом чувствительности к металлу. Для большинства металлов таковыми «критическими» будут выступать органы и клетки иммунной и нейроэндокринной систем.

Основными путями действия металлов на иммунонейроэндокринный гомеостаз будут [64, 82, 83, 99, 100, 181, 217]:

1. Действие на рецепторный аппарат и/или мембраны клеток.

2. Модуляция активности ферментов и гормонов, а также влияние на гормонсвязывающие белки.

3. Изменение продукции иммуноглобулинов, процессов апопотоза, хемотаксиса, адгезии, фагоцитоза.

При анализе иммунопатологических воздействий металлов и их соединений выделяют [38, 42, 83, 106, 181]:

♦ формирование иммунологической недостаточности с заинтересованностью как врожденного, так и адаптивного звена;

♦ аутоиммунные процессы;

♦ аллергические реакции.

Рассмотрим некоторые общие механизмы развития иммунопатологических реакций [15, 38, 83, 181, 267]:

♦ образование аддуктов ДНК и нарушение ее репарации;

♦ генотоксический эффект – данные эффекты не имеют тканеи органоспецифичности, однако им могут подвергаться и иммунокомпетентные и фагоцитирующие клетки;

♦ изменение структуры мембранных рецепторов, в том числе и на клетках иммунной системы;

♦ изменение цитокинопродукции;

♦ активация аллергомедиаторов;

♦ инактивация белков системы комплемента;

♦ активация перекисного окисления липидов, которое связывают с реакцией с сульфгидрильной группой белков, по этому признаку большинство металлов относят к тиоловым ядам. В результате страдают мембраны клеток, в том числе иммуноцитов.

Кроме того, к иммунопатологическому действию относят и сенсибилизирующий эффект, обнаруженный у хрома, никеля, марганца, меди и других металлов [42, 83, 267]. Причем хром и никель являются особо опасными аллергенами, и между ними существует перекрестная чувствительность.

Влияние металлов на нейроэндокринную систему связано, прежде всего, с их нейротоксическим действие [72], которое обусловлено способностью металлов преодолевать гематоэнцефалический барьер и накапливаться в различных отделах нервной системы. В основе лежит уже упомянутая выше способность металлов активировать перекисное окисление липидов, которыми богата нервная ткань [42, 72, 82]. Кроме того,

даже при малых концентрациях металлов возможен выброс гормонов надпочечников и активация их синтеза, также отмечены фазные изменения в содержании катехоламинов в надпочечниках и возрастание моноаминоксидазной активности печени [82]. Описано значительное влияние металлов на эндокринную систему, особенно на ось, регулирующую репродуктивную сферу. В обзоре N.G. Pabello et al. [267] представлены данные по взаимодействию нервной и иммунной систем в условиях экотоксикантной нагрузки, в частности, влияния на «нейроиммунные сети» (термин авторов) тяжелых металлов.

В связи с тем что, несмотря на описанное сходство в действии большинства металлов на иммунонейроэндокринный гомеостаз, имеется вариабельность действия конкретных представителей этой группы химических веществ, рассмотрим некоторые из них.

Свинец – условно эссенциальный микроэлемент с неустановленной биологической активностью в организме [83, 99, 100], А.П. Авцин с соавт. в своей монографии относят его к токсическим микроэлементам [2]. Токсическое действие этого металла на иммунную и нейроэндокринную системы хорошо изучено [267]. По своему воздействию на организм человека относится к чрезвычайно опасным веществам (1-й класс опасности) [2, 27]. Основные пути поступления в организм пероральный и в меньшей степени ингаляционный [2, 83]. Среди основных систем-мишеней называют центральную нервную систему (ЦНС), систему крови, эндокринную и репродуктивную системы [83]. В работах 80-х годов XX века было обнаружено снижение концентрации кортизола у людей, занятых на производстве в условиях умеренного и высокого уровней экспозиции свинца [164, 201]. Анализируя экспериментальные работы, посвященные влиянию свинца на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, можно сказать, что исследователи получают довольно противоречивые результаты. Так, в работе D.A. Cory-Slechta et al. [162] было показано, что у потомства животных, полученных от нестрессированных самцов и стрессированных самок, подвергнутых пероральному приему свинца с питьевой водой, определялся повышенный уровень кортикостерона, при этом даже непродолжительный прием (экспозиция) свинца приводит к подобному эффекту, однако некоторые стрессоры могут изменять данный эффект. В работе [321] показано изменение уровня кортизола у стрессированных животных, находившихся под воздействием свинца, причем этот эффект или его отсутствие было связано с видом стрессора, что довольно необычно, так как стресс – неспецифи-

ческая реакция. В другом исследовании уровень кортикостерона стрессированных мышей, подвергнутых экспозиции свинца, не отличался от контрольной группы [228]. Однако в целом мы можем говорить о том, что свинец изменяет или повреждает работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Подобные данные есть и по гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной [42, 181] и гипоталамо-гипофизарно-гонадной осям [83, 181].

Имеются задокументированные данные о влиянии внешнесредовой экспозиции свинца на функции нервной системы [181]. Более того, именно нейротоксичность называют основным токсическим эффектом этого металла [2, 82, 181]. Данное воздействие может быть связано с изменениями в эффективности синаптической передачи, а также нарушением формирования и функции синапсов [267]. Вмешательство в эти процессы может быть важным фактором, обусловливающим нейротоксичность свинца. Другими возможными путями нейротоксического действия являются [82, 83, 181, 329]:

♦ замещение кальция, что в свою очередь может стать причиной ингибирования высвобождения некоторых нейромедиаторов, апоптоза, повреждения митохондрий, изменения во вторичных мессенджерах;

♦ влияние стресс-реакции, заметно изменяющей действие свинца, о чем мы говорили выше, что в свою очередь, возможно, опосредовано взаимодействием кортикостероидов с компонентами мезокортиколимбической системы допамина головного мозга;

♦ сильная связь свинца с глюкозосвязанным белком (GRP-78) *in vitro*, что индуцирует GRP-агрегацию, блокирует секрецию IL-6 астроглиальными клетками и может лежать в основе дегенеративных заболеваний нервной системы, например, болезни Альцгеймера, кроме того, в экспериментальных моделях воздействие свинца на ранних этапах развития организма животного приводит к прогрессии амилоидогенеза в мозге в пожилом возрасте, что также может служить подтверждением связи хронического воздействия свинца с болезнью Альцгеймера.

Воздействие свинца на иммунную регуляцию описано значительно меньше, чем нейротоксический эффект, однако тоже достаточно изучено. В ранних работах (60–70-е годы XX века) описано снижение резистивности к бактериальным и вирусным инфекциям при воздействии свинца [191, 292]. Среди иммунотропных эффектов свинца называют снижение функциональной активности иммунокомпетентных клеток,

подавление окислительного метаболизма макрофагов, снижение митогениндуцированной и антителозависимой цитотоксичности, нарушение цитокинового баланса и антителогенеза [83, 267]. Так, у людей, занятых на производстве в условиях экспозиции свинца, найдено изменение в субпопуляциях Т-лимфоцитов [285], снижение уровня иммуноглобулинов и факторов комплемента [128], хемотаксической активности полиморфноядерных лейкоцитов [316]. Несмотря на то что в основном работы посвящены иммунотоксическим эффектам свинца, имеются исследования, в которых подчеркивается наличие иммуномодулирующих свойств этого металла [235, 251]. Например, показана способность свинца «переключать» иммунные реакции с Th1- на Th2-тип, с повышением продукции IL-4, IL-6 и IL-10. Можно заключить, что свинециндуцированные изменения иммунной реактивности ведут к повышению частоты инфекционных заболеваний и аутоиммунных процессов [235, 251].

При обзоре иммунонейроэндокринных взаимосвязей на примере взаимодействия ряда цитокинов и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в условиях воздействия свинца N.G. Pobello et al. [267] указывают на неоднозначность результатов и возможную зависимость полученных противоречивых экспериментальных данных и наблюдений от половой принадлежности, т.е. говорят об участии в данных процессах половых гормонов.

Марганец – эссенциальный микроэлемент [2, 83, 134]. По своему воздействию на организм человека относится к опасным (2-й класс опасности) веществам. Из соединений марганца для человека наиболее опасны оксиды марганца [82, 83]. В организм поступает в основном алиментарным путем с водой и продуктами питания, частично респираторным путем с вдыхаемым воздухом. Однако основной путь поступления марганца на производстве – дыхательный, в меньшей степени энтеральный, а также перкутанный [83, 132]. Оказывает преимущественно хроническое общерезорбтивное действие. На иммунный и нейроэндокринный статус оказывает нейро-, иммуно- и репротоксическое действие, проявляющееся в виде сенсибилизации/аллергизации [2, 42, 82, 100], функциональных и органических поражений нервной системы [2, 83, 134, 146, 207]. Компонент ферментов выполняет следующие функции, связанные с иммунной и нейроэндокринной системами [2, 64, 83]:

- ♦ участвует в синтезе нейромедиторов,
- ♦ препятствует свободнорадикальному окислению,
- ♦ участвует в обмене гормонов щитовидной железы,

♦ участвует в обмене глюкозы через усиление гликолитической активности, а также гипогликемического эффекта инсулина,

♦ участвует в обмене ряда витаминов, холина и меди.

Так же, как и в случае со свинцом, наибольшую опасность в плане токсического действия представляет не только сам марганец, а его соединения, в частности четырехвалентный оксид марганца [83].

Основное действие марганца на регуляторные системы связано с его нейротропностью [146, 207]. Воздействие марганца на систему адренергической регуляции (катехоламины), показанное в ряде работ 60–80-х годов XX века, осуществляется через повышение образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). *In vitro* марганец способен активировать аденилатциклазу, одновременно снижая активацию этого фермента дофамином [2]. При длительной интоксикации марганца возможно формирование синдрома паркинсонизма (паркинсоноподобного синдрома, parkinsonian-like syndrome) [133, 146, 153, 280]. Описаны также явления функциональных нарушений нервной системы (астеновегетативный синдром) с возможным переходом в токсическую энцефалопатию [2, 146]. В качестве молекулярных механизмов, участвующих в токсическом воздействии марганца на нервные клетки, C.-J. Chen et al. [159] предполагают воздействие марганца на повышение синтеза провоспалительных цитокинов (IFN-γ и TNF-α) через модуляцию экспрессии соответствующих генов, с активацией ядерных рецепторов и развитием оксидативного стресса, связанного с продукцией оксида азота (NO) в активированных глиальных клетках. Воздействие на эндокринную систему связано с изменением синтеза тироксина, инсулина, а также репротоксикантной активностью [2]. По классификации промышленных аллергенов, обладая сенсибилизирующим действием, относится к умеренно опасным (2-й класс опасности) [83, 91]. Описывая молекулярные механизмы, большинство авторов говорят о действии свободных ионов марганца, которые могут обладать прямым цитотоксическим действием, изменять морфологию клеток, влияя на структуры цитоскелета [280].

В пилотном исследовании R.O. Wright et al. [332] сообщают о наличии связей между содержанием в волосах марганца и мышьяка и статистически значимым снижением показателей ряда нейропсихических тестов у детей школьного возраста, проживающих рядом с шахтными отвалами, содержащими указанные металлы. На основании этого авторы делают вывод о наличии значительного усиления «смешанного» нейротропного действия указанных металлов. Таким образом, говоря

о воздействии отдельных металлов, не стоит забывать о потенцировании большинства эффектов при совместной их экспозиции.

При рассмотрении возможных биомаркеров воздействия для идентификации повышенной экспозиции марганца обсуждаются определение содержания марганца в сыворотке крови [242], однако указывается на отсутствие значимых различий между пациентами с повышенным содержанием марганца в крови в зависимости от продолжительности воздействия [133], меньшую клиническую значимость придают идентификации марганца в моче, так как до 95 % марганца выделяется из организма через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [229]. Таким образом, эти биосреды предлагается использовать при скрининговых исследованиях для выявления факта повышенного содержания марганца, однако не для идентификации продолжительности воздействия [133]. Ряд авторов в качестве маркера воздействия, наряду с определением марганца, предлагают использовать уровень сывороточного железа, поскольку марганециндуцированная нейротоксичность, по-видимому, частично связана со способностью последнего изменять метаболизм железа как на клеточном, так и на системном уровнях [237, 238, 242]. Также для идентификации марганца в качестве маркера воздействия могут выступать и другие биосубстраты, например, волосы [332].

Никель – эссенциальный микроэлемент, по воздействию на организм человека относится к опасным веществам (2-й класс опасности) [2, 27, 83, 99]. В организм поступает в основном ингаляционным путем (с атмосферным воздухом), менее значимы алиментарный путь (вода, продукты питания) и перкутанный (при контакте с никелированными предметами). До 95 % никеля выводится через ЖКТ и лишь малая часть через почки [2, 83]. Среди специфических эффектов никеля, относящихся к регуляторным системам, выделяют нейротоксический, иммунотоксический и сенсибилизирующий. Согласно «Перечню-классификатору промышленных аллергенов» относится к 1-му (высокоопасному) классу [91]. При хроническом ингаляционном и пероральном воздействии нейроэндокринная и иммунная системы являются критическими. При этом основные эффекты реализуются на системном, органном, клеточном и субклеточном уровнях и связаны с ингибированием метллоферментов и ацитилхолинэстеразы. Основные токсические эффекты на регуляторные системы при длительной экспозиции [2, 83, 156, 165, 200]:

♦ аутоиммунные процессы и сенсибилизация;

♦ индукция свободнорадикального окисления, увеличение проницаемости биомембран;

♦ угнетение синтеза ДНК и РНК;

♦ изменение функциональной активности макрофагов, в частности, цитотоксическое действие;

♦ угнетение синтеза лизоцима альвеолярными макрофагами (нарушение врожденного звена иммунитета);

♦ нарушение синтеза T_3 вследствие замещения цинка в металлоферментах и прямого цитотоксического действия на тиреоциты;

♦ подавление активности NK-клеток.

Основным правлением сенсибилизации, связанной с никелем, является аллергический контактный дерматит, развитие которого A. Cavani [156] связывает с увеличением специфических $CD8^+$ Т-клеток, которые индуцируют апоптоз насыщенных никелем кератиноцитов через перфоринзависимый механизм. У здоровых людей (без аллергии) отсутствие циркулирующих $CD8^+$ Т-клеток, реагирующих на никель, а также воспалительной реакции в месте воздействия на кожу металла является, по мнению автора, следствием расширения специализированных Т-клеток с регуляторной функцией, таких как $CD4^+CD25^+$ Т-клетки, которые способны регулировать иммунную реакцию на никель. В противоположность этому, у $CD4^+CD25^+$-клеток, взятых от людей, страдающих никельзависимой аллергией, супрессорная активность ограничена или отсутствует [156]. Другие авторы также связывают действие никеля на иммунный статус с индукцией явлений апоптоза, который опосредуется снижением экспрессии bcl-2 (ингибитор апоптоза), стимуляцией генерации оксида азота (NO) и митохондриальной деполяризацией [200].

Имеются экспериментальные работы по изменению иммунной и нейроэндокринной систем в условиях экспозиции никеля. Так, в исследовании [275] найдено изменение параметров врожденного (выработка оксид-радикалов), но не приобретенного (пролиферация Т-лимфоцитов в селезенке) иммунитета и снижение содержания кортизола в плазме лабораторных животных в ответ на воздействие никеля, а также частичная модификация этих параметров при совместном действии никеля и температурного стресса.

Хром – эссенциальный микроэлемент [83, 100]. По воздействию на организм человека принадлежит к чрезвычайно опасным веществам

(1-й класс опасности) [27]. Наиболее опасен четырехвалентный хром, далее по токсичности следует трехвалентный, двухвалентный металлический хром и его соединения менее токсичны [83]. Основным путем поступления с организм человека является ингаляционный. Возможно поступления с водой и пищей. На регуляторные системы при длительной внешнесредовой экспозиции хром может оказывать следующие эффекты [2, 8, 73, 82, 83, 165]:

♦ сенсибилизация/аллергизация, в том числе развитие контактного дерматита;

♦ подавление энергетического обмена из-за влияния на тканевое дыхание;

♦ формирование иммунной недостаточности, связанной с индукцией освобождения провоспалительного IL-1 из кератиноцитов, дисбалансом Т-лимфоцитов, гипоиммуноглобулинемией;

♦ угнетение клеточной репарации, в том числе в иммунокомпетентных клетках;

♦ струмогенный эффект, связанный с увеличением массы щитовидной железы и продукции гормонов и, одновременно, связанное с блокированием ряда ферментов нарушение йодного обмена;

♦ нарушение ферментативной активности;

♦ усиление действия инсулина.

Медь – эссенциальный микроэлемент, физиологическая активность которого связана главным образом с включением ее в состав активных центров окислительно-восстановительных ферментов. При участии меди осуществляются процессы синтеза белков, жиров и витаминов [2, 83]. Практическое и клиническое значение большинство авторов придают не избытку, а дефициту меди, который со стороны иммунной и нейроэндокринной систем может приводить [2, 42, 64, 83, 99, 100]:

♦ к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ) с последующим повреждением мембран клеток, в том числе клеток регуляторных систем;

♦ угнетению костномозгового кроветворения, в том числе клеток миелоидного ряда;

♦ снижению активности цитохром-с-оксидазы с последующим нарушением регуляции апоптоза;

♦ угнетению миелинизации волокон нервной ткани;

♦ снижению гормонсинтетической функции щитовидной железы;

♦ нарушению обмена нейромедиаторов (катехоламины, допамин, энкефалины и т.д.);

♦ снижению продукции IL-2 Т-лимфоцитами;

♦ снижению индукции факторов транскрипции (ядерного фактора транскрипции NF-κB, NF-AT), киназ (PKC, PI-3-киназы), с последующей невозможностью предотвращения воспалительных реакций, а также развитию аутоиммунных заболеваний;

♦ угнетению системы комплемента и изменению фагоцитарной активности, а также миграции и функциональной активности макрофагов.

Состояния, связанные с избытком меди, приводят в основном к угнетению некоторых ферментов и кофакторов, содержащих тиоловые группы [42], в том числе имеющих значение для статуса и метаболических реакций иммунной и нейроэндокринной систем [83]. Кроме того, медь является функциональным антагонистом цинка [2].

Ванадий – условно эссенциальный микроэлемент, относится по воздействию на организм человека к чрезвычайно опасным веществам (1-й класс опасности) [27, 83]. В организм в основном поступает ингаляционным путем, менее значимы оральный путь (питьевая вода) и перкутанный. Повышенная внешнесредовая экспозиция ванадия характеризуется, кроме общетоксического, иммунотоксическим эффектом, проявляющимся [83, 100]:

♦ сенсибилизаций/аллергизацией;

♦ супрессией клеточного звена иммунной системы;

♦ активацией процессов диссоциации ингибиторов апоптоза Bcl-Bad и Bcl-Bax, что повышает апоптотические процессы.

Токсический эффект избытка ванадия на нервную систему ряд авторов связывают с ингибирующим действием на некоторые ферменты, например на АТФ-азы.

Завершая обзор воздействия металлов на иммунную и нейроэндокринную системы, необходимо отметить наличие особенностей реакций адаптивных систем на внешнесредовой избыток металлов в зависимости от возраста (дети – взрослые) [42, 82, 83] и пола обследуемых [5, 43, 83]. Так, женщины репродуктивного возраста и особенно дети в связи со спецификой регуляторных систем относят к «наиболее уязвимым» контингентам населения, которые наиболее чувствительны к воздействиям химических факторов окружающей среды любой, даже малой интенсивности, в том числе подпороговой [5, 42].

Кроме того, необходимо помнить о сложностях синергизма и антагонизма в действии эссенциальных и тяжелых металлов [82, 181].

Таким образом, можно сделать вывод о научно обоснованном и доказанном факте влияния металлов на статус иммунной и нейроэндокринной систем и изменении регуляторных систем под влиянием этих веществ.

Далее рассмотрим основные вопросы взаимодействия этих систем в различных условиях.

1.2. Молекулярные основы и общая характеристика взаимосвязей иммунной и нейроэндокринной систем. Подходы к оценке корегуляции иммунной и нейроэндокринной систем в условиях воздействия экзогенных химических веществ

1.2.1. Общие представления о взаимной регуляции иммунной и нейроэндокринной систем

В настоящее время общепризнанным является наличие взаимосвязей между нейроэндокринной и иммунной системами как в норме, так и при многих патологических состояниях, обусловленных действием разнообразных факторов риска, в том числе химических факторов окружающей среды. Будучи интегративными и адаптивными системами организма, они осуществляют контроль всех жизненных функций, оказывая при этом взаимные регуляторные влияния [268]. Разнообразие механизмов нейроэндокринного контроля иммунной системы суммировано в многочисленных статьях и монографиях [1, 6, 54, 59, 63, 172, 307, 327, 328]. Однако еще в 80-х годах прошлого века появились данные о том, что иммунокомпетентные клетки способны к синтезу ряда гормонов и нейропептидов, а также цитокинов, оказывающих регуляторное влияние на нервную и эндокринную системы [1, 172, 192, 297, 304]. Все это позволило говорить о появлении нового научного направления, которое различные авторы называют «иммунофизиология», «нейроиммуноэндокринология» и т.д. Эта наука изучает механизмы взаимодействия и взаимосвязи основных регулирующих и адаптивных систем [1, 6, 59, 63, 192, 268]. По мнению R.L. Wilder [330], схематически взаимодействие нервной, иммунной, эндокринной систем и их взаимосвязь с нарушениями психического и соматического здоровья могут быть показаны следующим образом (рис. 1.1).

Рис. 1.1. Взаимодействие иммунной и нейроэндокринной систем (приводится по [330] с изменениями)

Как видно из рис. 1.1, на эти связи могут действовать различные факторы риска, в том числе экзогенные химические факторы (на схеме «патогенты или токсины»).

Имеются также многочисленные данные об отдельных изменениях в нейроэндокринном и иммунном статусах под влиянием различных химических факторов [2, 7, 8, 38, 42, 50, 83, 108, 197]. В упрощенном виде это взаимодействие представлено на рис. 1.2: экзогенные химические вещества могут оказывать воздействие на все три системы, при этом необходимо учитывать не только прямой эффект токсиканта на регуляторные системы, но и действие, опосредованное корегулирующим влиянием интегративных систем [38, 197]. Для последующего анализа механизмов этого «корегулирующего влияния» в условиях воздействия химических факторов остановимся на нем подробно.

Еще в 80-х годах XX века считалось, что глюкокортикоиды, андрогены, эстрогены и прогестерон подавляют иммунные реакции, а соматотропный гормон, тироксин и инсулин обладают стимулирующим эффектом. Однако уже на рубеже веков столь упрощенная схема находила все меньше сторонников, и, по современным представлениям, корректнее говорить не об иммуностимулирующем или иммуносупрессивном эффекте гормонов, а об иммуномодуляции в зависимости от дозы гормона, экспериментальной системы, а также типа клеток и этапа иммунной реакции.

Рис. 1.2. Взаимодействие нервной, эндокринной и иммунной систем в реализации эффектов токсических химических веществ (приводится по [38] с изменениями)

Наличие нейроэндокринных влияний на функции иммунной системы связано с экспрессией на фагоцитирующих, иммунокомпетентных и вспомогательных клетках иммунной системы специфических рецепторов. Проанализируем современные данные по этому вопросу.

1.2.2. Молекулярные основы нейрогормональной регуляции иммунной системы

Возможность гормональных влияний на клетки иммунной системы определяется наличием на них специфических рецепторов. Лимфоциты, так же, как и фагоцитирующие клетки, имеют рецепторы для многих гормонов и нейромедиаторов [179, 195, 215, 219, 245, 252, 262], однако степень экспрессии рецепторов варьируется у различных клеточных популяций, поэтому реактивность различных отделов иммунной системы на гормональные влияния может существенно отличаться. Остановимся на вопросе экспрессии рецепторов для стероидных, тиреоидных гормонов и катехоламинов.

Ядерные рецепторы – лигандиндуцируемое семейство транскрипционных факторов, принадлежащее к стероид-тиреоид-ретиноидному суперсемейству [136, 173, 184, 195, 198, 234, 243, 253, 313, 324, 327]. Каждый рецептор этого семейства имеет три основные доменные структуры: вариабельный N-концевой домен (активатор транскрипции); высококонсервативный ДНК-связывающий домен (распознает специфиче-

ские ДНК-последовательности и отвечает за взаимодействие протеинов); консервативный С-концевой лигандсвязывающий домен (связывает гормон, отвечает за протеин-протеиновые связи, проводит дополнительный активационной сигнал) [184, 195, 234, 324]. На основании изучения функций и лигандной специфичности ядерных рецепторов G.D. Barish et al. [136] предлагает следующую классификацию:

♦ эндокринные или стероидные рецепторы, лиганды для которых были известны до идентификации рецепторов;

♦ «усыновленные» орфан-рецепторы (adopted orphan receptors), лиганды для которых идентифицированы после обнаружения рецепторов;

♦ истинные орфан-рецепторы (true orphan receptors), чьи лиганды до сих пор неизвестны [136].

В статье [291] показана экспрессия более 20 видов различных ядерных рецепторов на периферических мононуклеарах, и хотя значение экспрессии большинства из них на клетках иммунной системы еще требует дополнительного исследования, высказывается предположение об их корегулирующей роли в иммунных функциях [291]. Подробнее остановимся на особенностях и экспрессии на клетках иммунной системы некоторых рецепторов.

Известно два типа рецепторов для глюкокортикоидов: минералокортикоидные (I тип) и глюкокортикоидные (II тип). Причем рецепторы I типа имеют большее сродство к природным глюкокортикоидам, а II типа – к синтетическим. На клетках иммунной системы имеется значительная гетерогенность представительства определенного типа рецепторов в зависимости от типа клеток [173, 216, 252]. Например, клетки тимуса и некоторые моноциты экспрессируют наивысший уровень рецепторов II типа в организме, в то время как в клетках селезенки обнаружены рецепторы обоих типов, но I тип представлен в селезенке в малом количестве [252, 327]. Лимфоциты умеренно экспрессируют рецепторы I и II типа, при этом нет существенных различий между Т- и В-клетками. Нейтрофилы имеют наименьшее число II типа рецепторов среди описываемых клеток [173, 252, 256, 327]. По-видимому, именно преобладанием того или иного типа рецепторов определяется чувствительность к гормону [173, 195, 252, 327]. Глюкокортикоидные рецепторы реализуют свои эффекты как через «прямую» трансактивацию или репрессию генов, так и через взаимодействие с другими транскрипциоными факторами, такими как AP-1 или NF-κB [173, 327], моду-

ляция глюкокортикоидными рецепторами может быть селективной и подвергать трансрепрессии NF-κB, но не AP-1 [168]. Кроме того, имеются данные о вариабельности чувствительности различных типов клеток и отделов иммунной системы к синтетическим и природным глюкокортикоидам на разных этапах онтогенеза, что также связывают с особенностями рецепторного аппарата, хотя при этом отмечается, что число рецепторов в разных возрастных группах существенно не отличается [208]. Также необходимо отметить, что глюкокортикоидные рецепторы I и II типов имеют несколько вариантов из-за наличия полиморфизма кодирующих их генов [173]: так, для глюкокортикоидных рецепторов II типа описаны как минимум две изоформы (α и β) [173], когда глюкокортикоидные рецепторы впервые клонировали, было обнаружено два клона, которые различаются в С-концевом участке молекулы, второй вариант получил название глюкокортикоидного рецептора β, он образуется в результате альтернативного сплайсинга, идентичен глюкокортикоидному рецептору α, однако лишен 50 аминокислотных остатков в С-конце молекулы и при этом имеет 15 уникальных аминокислот. Этот вариант рецептора локализуется в ядре безотносительно лигандного статуса, но также обнаружен и в цитоплазме в комплексе с белками теплового шока 90 (Hsp90) [227]. Он не связывает лиганд и не активирует генную транскрипцию, но может действовать как доминантный негативный рецептор *in vitro* путем формирования транскрипционно неактивного гетеродимера с глюкокортикоидным рецептором α [263, 322]. Однако другие исследования не обнаружили подобного эффекта [154]. Ряд авторов указывают на существование и большего числа вариантов глюкокортикоидных рецепторов [173]. Для минералокортикоидных рецепторов (I тип) описаны две изоформы – А и Б [173]. При этом имеется клеточная и тканевая специфичность изоформ. Так, значительная экспрессия глюкокортикоидных рецепторов типа α была обнаружена в мозге, скелетной мускулатуре, легких, печени, почках, самая низкая экспрессия этого субтипа зафиксирована в сердце, слизистой толстого кишечника и в нейтрофилах, значительная эксперессия мРНК глюкокортикоидных рецепторов типа β детектирована во всех клетках и тканях при воспалении, исключая слизистую толстого кишечника [335]. Подобная специфичность описана и для клеток и тканей иммунной системы, в частности, при системных заболеваниях соединительной ткани [173, 327]. Было показано также, что с различным уровнем глюкокортикоидных рецепторов α и β ассоциирована первичная и вторичная рези-

стентность к глюкокортикоидам. Так, при бронхиальной астме, резистентной к глюкокортикоидам, обнаружен повышенный уровень экспрессии глюкокортикоидных рецепторов β на лимфоцитах периферической крови [204]. Повышение этого типа рецепторов при устойчивом к действию кортикоидов язвенном колите зафиксировано на мононуклеарах периферической крови [212].

Так же, как и глюкокортикоиды, половые стероиды реализуют свое влияние на иммунную систему в основном через специфические ядерные рецепторы. Среди этих рецепторов выделяют: эстрогеновые рецепторы, имеющие подтипы α и β, каждый из которых кодируется своим геном и лигандами для которых служит эстрадиол; прогестероновые рецепторы, имеющие варианты А и В, кодируемые одним геном, путем альтернативного сплайсинга (главный лиганд – прогестерон); и андрогеновые рецепторы, кодируемые одним геном, его лигандами являются тестостерон и дегидротестостерон [169]. Имеются данные об экспрессии эстрогеновых и андрогеновых рецепторов на В-лимфоцитах [299], эстрогеновые рецепторы обнаружены на Т-лимфоцитах [312], показана экспрессия обоих типов эстрогеновых рецепторов (α и β), а также прогестероновых рецепторов (А и В) в селезенке самок и самцов мышей. Гонадэктомия оказывает значительное влияние на экспрессию этих рецепторов, причем данный эффект зависит от пола. Хотя экспрессия этих рецепторов в селезенке ниже, чем в эндокринных тканях, присутствие этих лигандзависимых транскрипционных факторов значимо во вторичных лимфоидных органах. Эстрогеновые и прогестероновые рецепторы были обнаружены на Т-лимфоцитах ($CD4^+$ и $CD8^+$), В-лимфоцитах ($CD19^+$), NK-клетках и макрофагах [169].

Тиреоидные рецепторы также имеют подтипы α и β [48, 131, 203, 324]. Кроме того, при альтернативном сплайсинге матричных РНК образуются α_1, α_2 и β_1, β_2, β_3, β_4 изоформы данных рецепторов. Четыре изоформы (α_1 и $\beta_{1–3}$) этого рецептора в равной степени способны связываться с гормоном и тиреоидчувствительными элементами генов-мишеней, при этом основными, представленными в большинстве органов и систем, считают α_1 и β_1 изоформы [203]. Изоформа α_2 не только не связывает гормон, а наоборот, ингибирует его действие, препятствуя связыванию с ДНК «истинных» рецепторы [48]. Относительно недавно появились данные об идентификации еще одной изоформы – β_4, которая также не способна к связыванию гормона, но ингибирует транскрип-

цию, опосредованную другими изоформами. Таким образом, обе изоформы (α_2 и β_4) могут модулировать действие гормонов в качестве эндогенного антагониста, при этом не могут называться тиреоидными рецепторами в полном смысле этого слова, поскольку не способны к связи с гормоном [288]. Что касается представительства данного типа рецепторов на клетках иммунной системы, показано, что в ядрах и митохондриях лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов обнаружены рецепторы к тиреоидным гормонам [48, 131, 288].

Для стероидных и тиреоидных гормонов невозможно существовать в свободной, растворимой в плазме форме, поскольку они имеют очень ограниченную растворимость в воде. Поэтому специфические плазменные белки связывают эти гормоны. Важнейшим регулятором количества естественных глюкокортикоидов является кортикостероид-связывающий глобулин [252]. Этот белок, синтезируемый в печени, выполняет свои функции в плазме [279]. Необходимо отметить, что большинство синтетических глюкокортикоидов не способны связываться с кортикостероидсвязывающим глобулином. При этом только несвязанные (свободные) гормоны могут проникать в клетки и взаимодействовать с внутриклеточными рецепторами. Этим фактом объясняется больший эффект синтетических кортикостероидных гормонов *in vivo* в сравнении с природными аналогами, так как более 90 % циркулирующих в крови в обычных условиях кортикостероидов связаны с этим глобулином. Этим объясняется также и то, что такие синтетические гормоны, как дексаметазон, очень хорошо проникают в различные отделы иммунной системы, в частности в селезенку [252].

Кроме того, все больше говорят о так называемых негеномных эффектах ряда гормонов, имеющих ядерные рецепторы. Негеномными называются эффекты, которые реализуются без участия известных гормональных ядерных рецепторов и опосредованы влиянием гормонов на биохимические процессы, органеллы клетки, специфические функции цитоплазматической мембраны. Обычно они, в отличие от «продленных» геномных эффектов, регистрируются в течение нескольких секунд или минут [185, 325]. Продемонстрированы негеномные эффекты для стероидов, осуществляемые за счет специфических мембранных рецепторов, имеющих структурное сходство с классическими ядерными рецепторами. Кроме того, антагонисты ядерных рецепторов способны к блокаде мембранных рецепторов [185, 241, 325]. В негеномном дейст-

вии гормонов участвуют, главным образом, вторичные посредники, отвечающие за внутриклеточное проведение сигнала, при этом отсутствует чувствительность к ингибиторам транскрипции и синтеза белка. Существование этих эффектов показано в экспериментальных моделях *in vivo*, а также при исследовании клеток человека. Учитывая, что стероидные гормоны оказывают на клетки-мишени различных органов как «быстрые» негеномные эффекты, так и «продленные» геномные, предложена двухступенчатая модель их действия [185, 224]. Оба пути (ступени) по этой модели представлены на равных правах и взаимосвязаны. По-видимому, при осуществлении конкретных биологических эффектов, в зависимости от клетки или ткани-мишени, используется ядерная или мембранная форма [224]. Подобный механизм действия описан и для тиреоидных гормонов, в том числе и для клеток иммунной системы [14, 170].

Как и в случае со стероидными и тиреоидными гормонами, реализация биологических эффектов адренергических соединений происходит через соответствующие рецепторы. Адренорецепторы, в отличие от гормональных ядерных, локализуются на наружной цитоплазматической мембране. Природными лигандами для адренергических рецепторов являются катехоламины адреналин и норадреналин [97, 266]. Идентифицируется девять генетических подтипов рецепторов к данным катехоламинам: α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}, α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}, β_1, β_2, β_3 [149, 327]. Адренергические рецепторы – это гликопротеины с молекулярной массой 60–80 kD, принадлежащие к семейству рецепторов, сцепленных с G-белками. Они имеют семь трансмембранных доменов и внеклеточный (поверхностный) гликозилированный N-концевой, а также внутриклеточный С-концевой участки [149, 208, 327].

Имеющие два подкласса α-адренорецепторы (α_1 и α_2) разделяют не по функции и/или локализации, а по чувствительности к антагонистам и агонистам [97, 130, 193]. β-адренорецепторы имеют три подтипа: β_1, β_2 и β_3. β_3, в отличие от β_1 и β_2-рецепторов, устойчивы к индуцированной фосфорилированием через протеинкиназу А или β-ARK кратковременной десенсибилизации. Часто β_1/β_2-антагонисты будут агонистами для β_3-рецепторов [223, 303]. Регуляция трех указанных подклассов различна и зависит от стадии клеточного развития и физиологической роли рецепторов в разных тканях [194]. В последние 25 лет, с момента открытия, β_3-рецепторы привлекают к себе внимание

исследователей, в том числе в плане создания терапевтических препаратов [221, 223, 250, 270, 303, 314], но большинство работ посвящено изучению β_1- и β_2-адренорецепторов. Первые преимущественно локализуются в синапсах и реагируют на потенциалы действия, а β_2-адренорецепторы имеют внесинаптическое расположение и в качестве лигандов для них выступают в основном катехоламины циркуляторного русла. Большинство органов и тканей содержат оба подкласса β-адренорецепторов, при этом важно соотношение β_1/β_2-рецепторов, что и определяет различную чувствительность тканей к соответствующим агонистам [97].

Фосфотидилинозитоловый путь и изменения концентрации внутриклеточного Ca^{2+} опосредуют трансдукцию сигнала через α_1-адренорецепторы, тогда как снижение уровня цАМФ приводит к активации α_2-адренорецепторов. Повышение уровня цАМФ опосредует трансдукцию сигнала для всех типов β-адренорецепторов [66].

Представительство адренорецепторов на иммуноцитах изучено достаточно детально. β-адренорецепторы экспрессированы на макрофагах, NK-клетках [289, 327] эозинофилах [306], нейтрофилах [327], тучных клетках, базофилах [137, 140] и клетках стромального микроокружения [302], а также на Т- и В-лимфоцитах [13, 327]. До середины 90-х годов XX века, считалось, что основными подтипами адренергических рецепторов, опосредующих действие катехоламинов на иммунную систему, являются β_2-адренорецепторы. Однако в работах [222, 274, 317, 318] показана возможность экспрессии различных подтипов α_1-адренергических рецепторов в тимусе, миндалинах, костном мозге и на клетках периферической крови.

В заключение можно процитировать мнение, высказанное в работе [208], о том, что нейроэндокринные сигналы воздействуют на иммуноциты не только через изменение уровня концентрации гормонов и нейротрансмиттеров, но также изменяя чувствительность рецепторов для этих медиаторов на клетках иммунной системы. Кроме того, необходимо отметить, что на все рассмотренные виды рецепторов могут воздействовать экзогенные химические факторы, например, в обзоре J. Janosek et al. [218] описывают эффекты экзогенных ксенобиотиков на ядерные рецепторы и их сигнальные пути. Авторы высказывают мысль о наличии взаимосвязи между изменениями в молекулярных механизмах действия гормонов, обусловленных экотоксикантами и иммуносупрессией,

канцерогенезом, дисфункцией репродуктивной сферы и т.д. Влияние на рецепторный аппарат металлов и ряда органических соединений описано в соответствующих разделах.

1.2.3. Влияние адренокортикотропного гормона и глюкокортикоидов на функции иммунной системы

Одним из основных механизмов, при помощи которого осуществляется нейроэндокринная регуляция иммунной системы, является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. При стимуляции кортикотропин-рилизинг-гормон (кортиколиберин) секретируется из паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Затем кортиколиберин стимулирует секрецию передней долей гипофиза адренокортикотропного гормона (АКТГ), который поступает в системный кровоток. АКТГ, в свою очередь, индуцирует синтез и продукцию глюкокортикоидов в надпочечниках [30, 328]. Основное внимание при изучении влияния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на иммунную систему уделяется изучению роли АКТГ и, в еще большей степени, глюкокортикоидным гормонам. Для понимания иммуномодулирующей активности АКТГ необходимо учитывать не только его прямое действие, но и потенциальные опосредованные (непрямые) эффекты. Последние могут реализовываться двумя путями: первый – через индукцию кортикостероидов [258], на иммуномодулирующей роли которых мы остановимся ниже, и второй – через вторичную трансформацию в меланоцит-стимулирующий гормон [298]. Этот гормон рассматривается в качестве противовоспалительного пептида, что и определяет его роль в регуляции иммунной системы [240], имеются также сведения об иммуносупресивной роли этого нейропептида, наряду с АКТГ [298]. К прямым иммунотропным эффектам АКТГ можно отнести ингибирование антителопродукции. АКТГ ингибирует *in vitro* образование антител как против Т-зависимых, так и Т-независимых антигенов [297]. В других работах при экспериментах с различными антигенами было обнаружено подавление антителопродукции в высоких дозах и усиление при очень низких концентрациях (10^{-13} и 10^{-17} М) АКТГ [145, 259]. Возможные механизмы этих противоречивых данных объяснют действие АКТГ на В-клетки. Обнаружено, что АКТГ повышает рост и дифференцировку В-клеток в присутствии IL-2 [297]. Показано, что АКТГ действует как поздний фактор роста В-клеток и синергичен с IL-5 [148]. Также име-

лись сообщения об ингибировании Т-клеточной пролиферации при ответе на митоген [297]. Следовательно, АКТГ может оказывать различные эффекты на антителопродукцию в зависимости от кинетики В-клеточного иммунного ответа и вовлеченности Т-клеток. Под влиянием АКТГ изменяется продукция и некоторых цитокинов, в частности, подавляется продукция интерферона-γ (IFN-γ) Т-лимфоцитами и также снижается интерферонозависимая противоопухолевая активность макрофагов [297]. При этом продукция фактора некроза опухоли-α (TNF-α) активированными макрофагами под влиянием АКТГ, напротив, усиливалась [214].

Как уже говорилось ранее, к опосредованным эффектам АКТГ на иммунную систему можно отнести их способность индуцировать глюкокортикоидные гормоны. Еще в 1936 году H. Selye [96, 293] при описании триады морфологических признаков стресса предположил ведущую роль глюкокортикоидов в развитии этих изменений. В последующем при исследовании роли глюкокортикоидов сформировалось представление о преимущественно иммунодепрессивном и противовоспалительном их действии [157, 158, 163, 328]. В настоящее время глюкокортикоиды нашли широкое клиническое применение для лечения разных заболеваний [29, 163, 188], что обусловливает необходимость дальнейшего их изучения, в том числе определения роли в регуляции функций иммунной системы.

Большинство авторов рассматривает глюкокортикоиды в качестве мощных иммунодепрессантов, подавляющих практически все функции иммунной системы [29, 57, 106, 252, 261, 327, 328]. Глюкокортикоиды снижают экспрессию молекул клеточной адгезии [167] и рецепторов к Fc-фрагменту иммуноглобулинов [252], угнетают клиренсную функцию клеток системы мононуклеарных фагоцитов [71], а также выделение медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов, ингибируют воспалительную клеточную эмиграцию лейкоцитов [167, 261]. Хорошо изучена роль кортикостероидов в снижении аутоиммунного ответа и воспаления, а также индукция глюкокортикоидами апоптоза в незрелых тимоцитах [29, 199, 252, 331]. А.Д. Адо [3] провел детальный обзор ранних (до 60-х годов XX века) работ отечественных авторов, посвященных иммуносупрессивному действию кортикостероидов. В представлениях о механизмах действия глюкокортикоидов на клетки иммунной системы можно выделить ряд этапов. Вначале (1936 год – начало 1970-х годов) исследователи отводили ведущую роль лимфоли-

тическому действию глюкокортикоидов [90, 160]. В конце 70-х – начале 90-х годов активно изучали перераспределительные механизмы, связанные с миграцией Т-лимфоцитов в костный мозг и соединительную ткань [25, 85], одновременно выявлена возможность минералокортикоидов стимулировать иммунные реакции [56]. В 90-е годы основная роль отдавалась индуцированным глюкокортикоидами процессам апоптоза, связанного со стероидными рецепторами Nur77 [152, 327, 331]. По современным представлениям, глюкокортикоиды оказывают влияние на многие аспекты функционирования иммунной системы, и их эффекты трудно отнести однозначно либо к супрессивным, либо к стимулирующим [113, 158, 189, 233, 252, 284]. Скорее, чем просто иммуносупрессивный, глюкокортикоиды оказывают иммуномодулирующий эффект, причем естественные и синтетические глюкокортикоиды порой оказывают противоположные эффекты [188, 209, 252, 327]. При этом глюкокортикоиды влияют практически на все стадии иммунного ответа [127, 209, 252, 269, 328]. Кроме того, необходимо помнить о наличии перекрестных взаимных регулирующих влияний глюкокортикоидов, например, через изменение экспрессии адренорецепторов [113, 115, 261, 282, 283].

Подводя итоги, можно сделать вывод о значительном влиянии гипофизарно-надпочечниковой оси на функции иммунной системы.

1.2.4. Влияние тиреотропного гормона и тиреоидных гормонов на функции иммунной системы

При анализе иммунотропных эффектов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы основное внимание уделяют анализу влияния тиреотропного гормона (ТТГ), а также тиреоидных гормонов (тироксину – T_4 и трийодтиронину – T_3).

Суммируя иммуномодулирующие эффекты ТТГ, можно сделать вывод о стимулирующей роли тиреотропного гормона [183, 230, 323], этот аспект действия ТТГ особенно значим при анализе влияния гормона на иммунитет при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях [183, 330]. При этом необходимо отметить, что так же, как и АКТГ, ТТГ наряду с прямыми эффектами модулирует функции иммунной системы в основном через изменение продукции тиреоидных гормонов.

В отличие от глюкокортикоидов, тиреоидные гормоны традиционно рассматриваются как стимуляторы иммунной системы. А.Д. Адо [3], про-

водивший анализ результатов ранних работ (до 60-х годов XX века), писал: «Удаление щитовидной железы, по данным большинства исследователей, угнетает образование антител, по другим данным, тиреоидэктомия не влияет на образование антител и даже благоприятствует образованию гемолизинов». По мнению автора, противоречия связаны с различиями в сроках наблюдения за титром антител после тиреоидэктомии. Экзогенное поступление препаратов щитовидной железы у тиреоидэктомированных животных стимулировало выработку антител [3]. Генерализованная иммунодепрессия отмечается у животных в результате введения пропилтиолуроцила, препарата, угнетающего выработку тироксина, введения радиоактивного йода (^{131}I) или тиреоидэктомии [105]. Значительно снижены проявления клеточного и гуморального иммунитета у мышей и крыс с гипотиреозом, данный иммунодефицит устраняется ежедневным ведением тироксина. Экспериментальные исследования на новорожденных и взрослых крысах с удаленной щитовидной железой показали, что тироксин нужен для поддержания активности иммунной системы во все периоды жизни животного, но особенно в эмбриональный период [105].

На сегодняшний день иммуномодулирующее действие тиреоидных гормонов широко известно [11, 20, 51, 183, 190, 230, 273, 330]. Доказано наличие иммуномодулирующего эффекта тиреоидных гормонов как адаптивного, так и врожденного иммунитета. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* установлено, что T_3 и T_4 способны оказывать стимулирующее действие на антителогенез и реакцию гиперчувствительности замедленного типа [11, 51]. Обнаружено, что тироксин принимает непосредственное участие в контроле процессов антигеннезависимого и антигензависимого этапов созревания иммунокомпетентных клеток при гуморальном иммунном ответе и определена зависимость данных эффектов от дозы гормона [11, 20, 21, 51]. В исследованиях влияния тиреоидных гормонов на фагоцитарную активность выявлена как стимуляция поглотительной активности интактных лейкоцитов перитонеальных макрофагов и периферической крови, так, в ряде случаев, и ее угнетение [12, 19] – в зависимости от типа клеток, дозы и экспериментальной модели. Также установлена индукция тиреоидными гормонами апопотоза лимфоцитов *in vitro* и у больных диффузным токсическим зобом [255]. В конце прошлого века проведены исследования нарушения развития иммуноцитов у мышей с дефектами генов, кодирующих различные изоформы тиреоидных рецепторов [175]. Также имеются

данные о взаимосвязи тиреоидных гормонов и цитокинового профиля [231, 257], необходимо отметить, что исследования проводились у пациентов с аутоиммунной патологией, а потому трудно разделить влияние тиреоидных гормонов и аутоиммунной патологии. Кроме того, имеется доказанная связь нарушений иммунной системы у пациентов с патологией щитовидной железы [281].

Важным аспектом проблемы также является взаимодействие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидных осей, иммуномодулирующие свойства которых часто диаметрально противоположны [183, 190]. Гипертиреоидное и гипотиреоидные состояния у крыс, как было показано, изменяют ответы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, гипотиреоидизм приводит к снижению, а гипертиреоидизм повышает ответ гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [220]. Это подтверждают и данные о том, что введение тироксина, индуцирующее гипертиреоидное состояние, активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и защищает от провоспалительных изменений у крыс [277], а при гипотиреоидизме снижается экспрессия гена, отвечающего за синтез АКТГ [294]. Хроническая активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси снижает продукцию ТТГ, ингибирует конвертацию менее активного T_4 в более активную форму T_3 [140]. Кроме того, показана реализация части регулирующих влияний тиреоидных гормонов на функции клеток иммунной системы через изменение адренергической регуляции [19, 20, 21].

Таким образом, ТТГ и тиреоидные гормоны активно модулируют множество функций иммунной системы.

1.2.5. Влияние половых гормонов на функции иммунной системы

Так же, как и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная оси, гипоталамо-гипофизарно-гонадная система модулирует иммунные функции [51, 53, 120, 121, 123, 124, 169]. Наиболее значимым для регуляции иммунной системы считается эстроген [53, 265]. В общем физиологические концентрации эстрогена усиливают иммунный ответ [166, 260], тогда как физиологические концентрации андрогенов, таких как тестостерон и дегидроэпиандростерон, оказывают иммуносупрессивный эффект [166]. Достаточно подробно изучена роль и изменение нейроэндокринной регуля-

ции иммунной системы в период гестации, когда развитие полуаллогенного плода вызывает значительную перестройку в регуляторных механизмах организма матери [45, 118, 119, 122,123, 124]. Женский пол увеличивает риск развития многих системных аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и рассеянный склероз. Причем среди женщин эти заболевания встречаются (в зависимости от патологии) от двух до десяти раз чаще, чем у мужчин [126, 260, 312]. В экспериментальных моделях на животных получены доказательства важности модуляции *in vivo* иммунной системы посредством эстрогеновых рецепторов [226]. Так, у мышей с дефектами генов, кодирующих изоформы эстрогеновых рецепторов, обнаружено, что оба эстрогеновых рецептора, α и β, важны для развития тимуса, кроме того, его последующая атрофия имеет гендерспецифические особенности [182]. Известно, что женщины, в отличие от мужчин, имеют повышенные концентрации сывороточных иммуноглобулинов, увеличенное число $CD4^+$ Т-клеток, а также соотношение CD4/CD8 в крови, усиленную цитокиновую продукцию в ответ на инфекции, сильный гуморальный и Т-клеточный ответы к различным антигенам, большую резистентность к инфекциям и повышенную реакцию к аллотрансплантации и опухоли [247, 260]. Как уже отмечалась, женщины предрасположены к аутоиммунным заболеваниям и смягчению симптомов этих заболеваний во время беременности, таким образом, низкие, физиологические дозы эстрогенов стимулируют, а высокие изменяют и, возможно, ингибируют клеточно-опосредованный иммунитет [260]. Однако имеется и множество данных, противоречащих этой точке зрения, что связано, возможно, с различными дозами, генетическими отличиями объектов исследования, а также особенностями клеточных типов и тканей [260]. Кроме того, необходимо учитывать, что активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси ингибируется андрогенами и эстрогенами, таким образом, различное действие половых гормонов на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось может определять половые различия в иммунных реакциях [252, 260].

Суммируя вышеприведенные данные, мы можем говорить о наличии прочной связи между половыми гормонами и иммунной системой.

1.2.6. Подходы к оценке корегуляции иммунной и нейроэндокринной систем в условиях воздействия экзогенных химических веществ

Таким образом, на сегодняшний момент представляется доказанным наличие нейроэндокринных регулирующих влияний на функции иммунной системы. Кроме участия рассмотренных выше гормонов и нейромедиаторов, доказано участие в иммунных реакциях инсулина, пролактина, соматотропного гормона и т.д. [175, 206, 327]. Доказанным является и наличие обратного регулирующего влияния иммунной системы на нейроэндокринные механизмы через различные цитокины, а также выделение иммуноцитами соответствующих гормонов [297, 304], о чем уже упоминалось выше. Иными словами, речь идет о двунаправленном регулирующем влиянии нейроэндокринной и иммунной систем. C.R. Chapman et al. [157] предлагают следующий схематический план связей трех систем (рис. 1.3). В качестве комментария к данному рисунку можно сказать, что нервная, эндокринная, иммунная системы динамично

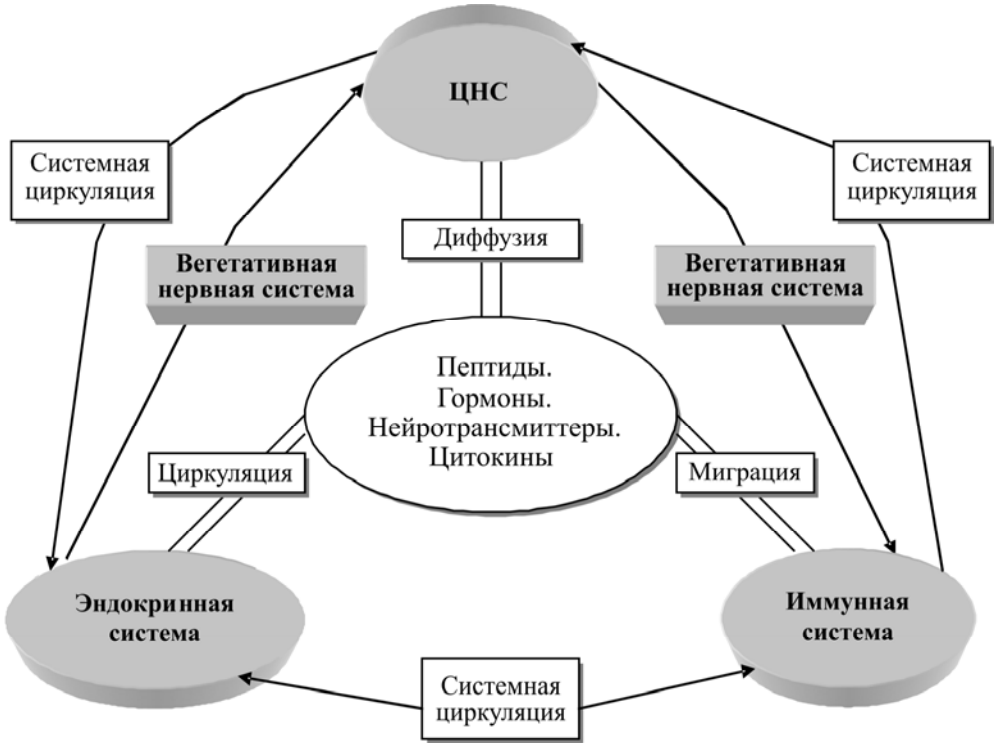


Рис. 1.3. Взаимодействие иммунной и нейроэндокринной систем (приводится по [157] с изменениями)

сообщаются, используя язык общих химических субстанций, как и показано на рисунке. Главными «языковыми элементами» этой системы являются гормоны, пептиды, нейротрансмиттеры, цитокины. Действие этих субстанций плейотропно и, во многих случаях, зависит от контекста (фаза, место приложения, компартмент и т.д.). Циркуляция, диффузия и миграция, по мнению авторов, это некоторые процессы в передаче информации. Активность системной циркуляции и вегетативной нервной системы является другим путем передачи информации. И поскольку нервная, эндокринная и иммунная системы имеют постоянную реципрокную связь, они являются своеобразной «над- или суперинтегративной» (адаптивной) системой организма.

Эта суперсистема и «оркеструет» целостное управление организмом при воздействии различных факторов [157]. К таковым, как обсуждалось выше, можно отнести и химические факторы среды обитания. Обобщая проанализированные выше данные, следует сказать, что действие химических агентов на регуляторные системы возможно через следующие механизмы [82, 197]:

♦ прямое воздействие химического соединения на соответствующую систему;

♦ действие метаболитов при биотрансформации в печени, коже, легких и т.д.;

♦ действие на клеточном уровне (активация ПОЛ, в том числе путем инактивации антиоксидантной системы; действие на соответствующие рецепторы с возможностью последующего влияния на генетический аппарат; инактивация ферментов; действие на клеточную мембрану и т.д.);

♦ действие через изменение корегуляции.

В работе [108] приводится схема взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в реализации эффектов различных факторов риска, в том числе токсических химических веществ с учетом концепции многоуровневой регуляции гомеостаза (рис. 1.4).

Подводя итоги, необходимо отметить, что, несмотря на многочисленные доказательства наличия нейроэндокриноиммунной регуляторной сети и достаточного набора научно обоснованных данных о воздействии экзогенных химических веществ на нервную, иммунную и эндокринную системы, можно констатировать, что тема комплексной гигиенической оценки взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем организма в условиях воздействия химических факторов

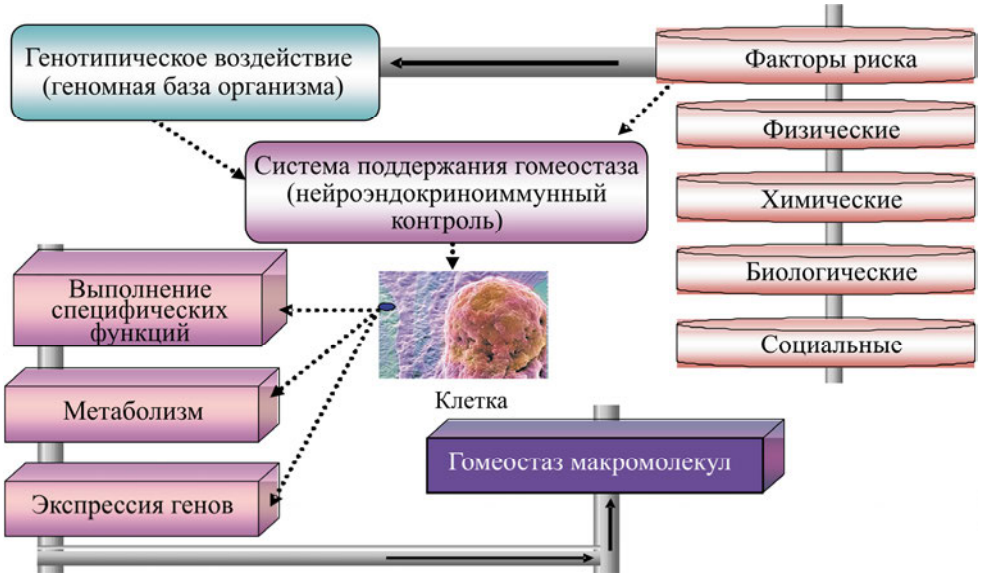


Рис. 1.4. Взаимодействие нервной, эндокринной и иммунной систем в реализации эффектов токсических химических веществ (приводится по [108] с изменениями)

до настоящего времени разработана недостаточно. Не проведен детальный анализ особенностей нейроэндокриноиммунных взаимодействий в условиях воздействия химических факторов среды обитания в зависимости от пола и возраста (дети – взрослые). Не создано системной критериальной базы для диагностики дисрегуляторных изменений интегративных систем как маркеров влияния на здоровье техногенных химических факторов. Поиску ответов на эти нерешенные вопросы посвящена практическая часть настоящей работы.

ГЛАВА 2. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ И ПРОЦЕССОВ ИММУННОЙ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ

2.1. Сравнительный анализ маркерных патологических изменений системных связей регуляторных процессов. Общие подходы к дизайну исследования

Нарушения процессов регуляции в организме могут вести к разнообразным расстройствам здоровья. В качестве маркеров патологических изменений системных связей регуляторных процессов, обусловленных воздействием исследуемых факторов, выбраны отдельные виды аллергопатологии (аллергический ринит, атопический дерматит) и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм. Сравнительный анализ маркерных патологических изменений осуществляли в эпидемиологических исследованиях по уровню и динамике заболеваемости отдельными видами аллергопатологии и нарушениями, вовлекающими иммунный механизм на территории Российской Федерации, Приволжского и Северо-Кавказского федеральных округов (ФО), а также Пермского края. Анализ проведен по статистическим материалам, подготовленным специалистами ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ при содействии специалистов Департамента анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения Министерства здравоохранения РФ за период 2008–2012 годов. При анализе динамики аллергических заболеваний (аллергический ринит (поллиноз), атопический дерматит) и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, на территории РФ за указанный период обнаружена достаточно стабильная частота встречаемости данных типов патологии (рис. 2.1) как среди всех групп населения, так и среди детей. Однако среди группы «Все население» имеется небольшая тенденция к снижению встречаемости аллергопатологии с 347 случаев на 100 тыс. населения в 2009 году до 335 случаев в 2012 году (рис. 2.1, *а*). В Приволжском ФО распространенность анализируемой

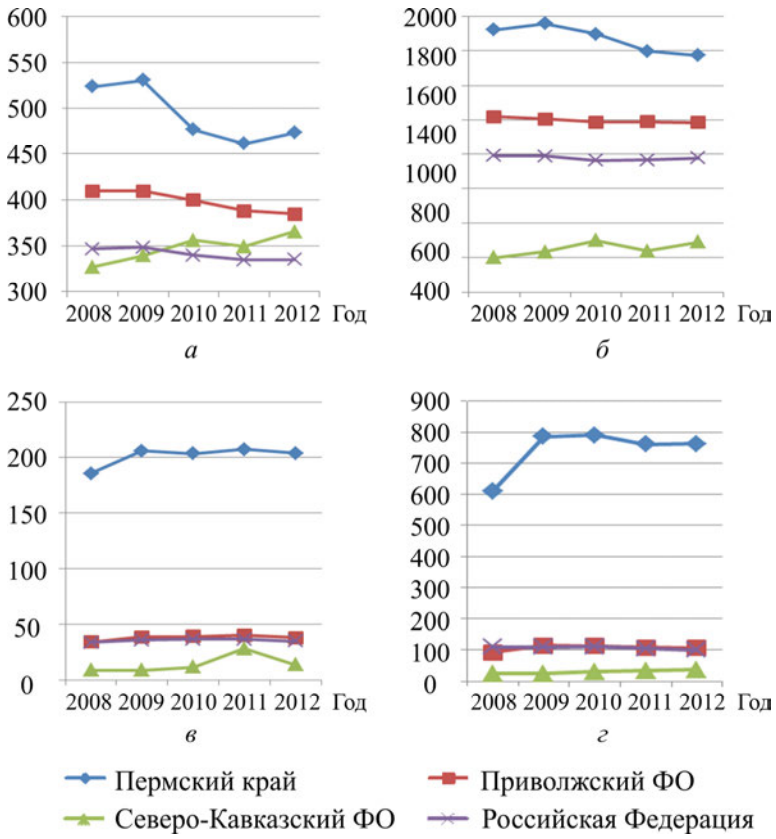


Рис. 2.1. Динамика заболеваемости аллергопатологией (*а*, *б* – аллергический ринит и атопический дерматит соответственно) и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм (*в*, *г*) на различных территориях за 2008–2012 годах; *а*, *в* – на оси ординат – всего случаев заболеваний на 100 000 населения во всех возрастных группах; *б*, *г* – то же у детей

аллергопатологии в 1,2 раза превышает уровень РФ в целом. При сравнении данных по отдельным нарушениям, вовлекающим иммунный механизм, найдено, что в Приволжском ФО динамика этого вида патологии практически повторяет общероссийский тренд в обеих анализируемых группах (рис. 2.1, *в*, *г*). При анализе динамики аллергических заболеваний на примере территории Пермского края во всех исследуемых группах обнаружено повышение частоты встречаемости аллергической патологии в 1,5 раза (все возрастные группы – в 1,44, дети – в 1,59 раза) в сравнении с заболеваемостью этим видом патологии в РФ (рис. 2.1, *а*, *б*). При этом на территории Пермского края за период на-

блюдения отмечается небольшое снижение патологии данного вида: показатели группы, включающей пациентов всех возрастов в Пермском крае превышают общероссийские в 1,5–1,52 раза в 2008–2009 годах, а в 2010–2012 годах в 1,37–1,41 раза, однако тенденция превышения общероссийских показателей сохраняется. В Пермском крае в различных возрастных группах в 5–7 раз чаще встречаются отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, чем в среднем по России и по Приволжскому округу (динамика изменения этого вида патологии в Приволжском округе не отличается от общероссийской).

В регионе с относительно благоприятной санитарно-гигиенической обстановкой по техногенным химическим факторам (Северо-Кавказский ФО) аллергопатология среди детей встречается в 1,8 раза реже, а отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, регистрируются в 3,0–3,7 раза меньше, чем в среднем по РФ (рис. 2.1). В Пермском крае в сравнении с Северо-Кавказским ФО распространенность аллергии у детей в 2,9 раза выше, а нарушения, вовлекающие иммунный механизм, у детей в Пермском крае регистрируются в 25 раз чаще. В целом у всех групп населения Пермского края данная патология встречаются в 16,8 раза чаще, чем на территории сравнения.

В Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году» [28] показано, что одной из приоритетных групп факторов, формирующих негативные тенденции в состоянии здоровья населения РФ, является загрязнение атмосферного воздуха химическими компонентами, в том числе бенз(а)пиреном, бензолом, фенолом, толуолом, формальдегидом, ксилолом, ароматическими углеводородами, марганцем, свинцом, а также загрязнение питьевых вод, в том числе хлорорганическими соединениями. Суммарный вклад этой группы факторов в повышение различных видов заболеваемости в среднем составляет 12,5 %, при этом к основным показателям здоровья, ассоциированным с данными факторами, относят заболевания органов дыхания (в том числе аллергический ринит) и заболеваемость, связанную с отдельными нарушениями, вовлекающими иммунный механизм. Ориентировочная численность населения, подверженного комплексной химической нагрузке, определяемой загрязнением питьевой воды, атмосферного воздуха, продуктов питания и почвы, составляет 89,1 млн человек, или 62,6 % населения в 48 субъектах РФ, в том числе в Пермском крае. По материалам Государственного доклада в данном субъекте РФ загрязнение атмосферного

воздуха ассоциировано в числе прочих нозологических форм с болезнями органов дыхания (в том числе с аллергическим ринитом). Количество вероятных дополнительных случаев аллергического ринита составляет до 12,7 случая на 100 000 населения. Среди химических факторов риска развития класса болезней, включающих в том числе нарушения, вовлекающие иммунный механизм, ведущими являются бензол и свинец, дополнительные случаи заболеваемости данным классом болезней, ассоциированные с указанными факторами, составляют до 10,3 %. Таким образом, аллергопатология и заболеваемость, связанная с иммунными нарушениями у экспонированных химическими факторами групп населения, выше, чем в среднем по популяции. При анализе профессиональной заболеваемости в Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году» отмечается, что наиболее неблагоприятными остаются условия труда при добыче полезных ископаемых и в металлургической отрасли. В структуре профессиональных неизменное место занимают заболевания, вызванные воздействием химических факторов, и аллергические заболевания (5,74 и 2,31 % соответственно от всех профессиональных заболеваний). Исходя из приведенных эпидемиологических и санитарно-гигиенических данных были выбраны исследуемые территории и предприятия Пермского края.

Учитывая особенности воздействия химических веществ на иммунную и нейроэндокринную системы и ранее проведенные исследования, для каждой из исследуемых групп людей авторами выбраны наиболее чувствительные маркеры эффекта, в наибольшей степени отражающие изменения регуляторных систем и возможные «ответы» организма. В этом разделе проводятся общие методические подходы (материалы и методы), примененные в данном исследовании при изучении воздействия химических веществ на работающих.

Для решения поставленных в работе задач использован комплекс эпидемиологических, санитарно-гигиенических и статистических методов исследования, а также углубленная оценка состояния здоровья с проведением клинико-анамнестического исследования, изучение химико-аналитических и клинико-лабораторных параметров; моделирование причинно-следственных связей. Исследования проводились на базе ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Все обследования осуществлялись с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей». Получено положительное заключение о возможности проведения исследования комитета по этике ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Объектом исследования (модель пациентов) выбраны мужчины в возрасте 20–60 лет и женщины в возрасте 20–45 лет, работающие на текстильном, металлургическом и нефтегазодобывающем производстве. Всего углубленно обследован 651 человек. Все обследованные в зависимости от места работы были поделены на несколько групп – контроля и наблюдения (группа контроля – 252 человека, наблюдения – 399) (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Характеристика обследованных работников различных предприятий

Предприятие	Группа	Число обследованных (чел.)			Средняя арифметическая (лет)	
		всего	жен.	муж.	возраст	стаж
Текстильное производство (n = 85)	Контроль	35	35	–	38,1	17,6
	Наблюдение	50	50	–	36,1	13,9
Металлургическое производство (n = 201)	Контроль	147	87	60	39,6	11,2
	Наблюдение	54	19	35	41,9	12,3
Нефтегазодобывающее производство (n = 365)	Контроль	70	16	54	40,3	11,1
	Наблюдение	295	56	239	39,4	11,8

Как видно из табл. 2.1, все группы контроля сопоставимы по возрасту и стажу работы на предприятии с соответствующими им группами наблюдения (p>0,05).

Методы обследования. Методы оценки экспозиции химических веществ. Для оценки условий труда на рабочих местах использованы материалы аттестации рабочих мест, результаты производственного контроля, химико-аналитического анализа содержания веществ в воздухе рабочей зоны на рабочих местах, информация обобщена согласно Р 2.2.2006-05 [91].

Для оценки связи условий труда с состоянием здоровья работающих использовались описательно-оценочные и аналитические эпидемио-

логические методы исследования, включающие расчет отношения шансов (*OR*), относительного риска (*RR*) и этиологической доли ответов, обусловленной воздействием фактора профессионального риска (*EF*). Для оценки достоверности полученных данных использовался 95%-ный доверительный интервал (*CI*). Наличие связи считали достоверно установленной при нижней границе *CI* больше 1.

Химико-аналитические методы исследования. Химико-аналитическое исследование проводилось атомно-абсорбционным методом на спектрофотометре Perkin Elmer 3110 и методом капиллярной газовой хроматографии на хроматографе «Кристалл 2000» в зависимости от группы обследования с учетом экспозиции загрязняющих веществ и соединений согласно соответствующим методическим указаниям [74, 75, 78, 79].

Химические вещества и соединения, определяемые при химико-аналитическом исследовании в крови у различных групп обследованных:

– работники текстильного производства – бенз(а)пирен, бензол, о-,п-,м-ксилолы, толуол, марганец, свинец;

– работники металлургического производства – ванадий, кремний, марганец, никель;

– работники нефтегазодобывающего производства – бензол, о-,п-,м-ксилолы, толуол, этилбензол.

Клинико-лабораторные методы исследования. Всем обследованным проводилось углубленное клинико-лабораторное исследование.

Оценка гематологических параметров и биохимический анализ крови. Оценка форменных элементов крови и гемоглобина проводилась на гематологическом анализаторе Coulter A^c T 5 diff, Beckman Coulter, США. Определение малонового диальдегида и антиоксидантной активности плазмы по реакции с тиобарбитуровой кислотой [102], щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гамма-глютамилтрансферазы (γ-ГТ), общего белка, С-реактивного белка (СРБ), альбуминов, глюкозы, холестерина общего и липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, а также триглицеридов проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 20 Thermo Fisher, Финляндия, кроме того, рассчитывали содержание липопротеидов очень низкой (ЛПОНП) плотности и индекс атерогенности. Белковые фракции (альбумин, α-, β-, γ-глобулины) определяли методом агарозного

гель-электрофореза по реакции фракционирования на основе заряда белков.

Исследование иммунного статуса включало CD-фенотипирование, определение фагоцитарной активности лейкоцитов, концентрации иммуноглобулинов (Ig) A, G, M, E. CD-фенотипирование лимфоцитов проводили при помощи цитофлюориметра FACSCalibur с помощью коммерческих наборов (Becton Dickinson, США) по инструкции производителя. Систему общего фагоцитоза исследовали с использованием в качестве объектов фагоцитоза формалинизированных эритроцитов барана [49], рассчитывали комплекс показателей, предложенных ранее [114]. Содержание сывороточных иммуноглобулинов A, G, M изучали методом радиальной иммунодиффузии по Манчини [248]. Концентрацию IgE определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА; тест-системы «Хема-Медика», РФ) по инструкции производителя на анализаторе ELx808IU.

С целью маркирования изменений в регуляторах систем определяли содержание в сыворотке крови кортизола, тиреотропного гормона (ТТГ), T_4 свободного, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-с), лептина, пролактина, лютеинезирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), эстрадиола (у женщин), тестостерона (у мужчин), серотонина. Тесты проводились с помощью иммуноферментного анализа коммерческими наборами («Хема-Медика», РФ; IBL, Германия; DRG Diagnostics, Германия) по инструкции производителя на анализаторе ELx808IU.

Причинно-следственные связи между воздействием химического вещества и ответной реакцией организма («маркер экспозиции – маркер эффекта») описывали при помощи модели логистической регрессии [138], согласно которой рассчитывали вероятность негативного изменения маркера ответа (показатели статуса регуляторных систем) при воздействии маркера экспозиции (содержание соответствующих химических веществ в крови).

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.0. Для большинства показателей рассчитывали средние величины и ошибки средних ($M \pm m$). Статистическую достоверность различий оценивали по непарному *t*-критерию Стьюдента. Для отклонения нулевой гипотезы (отсутствие различий) принимали уровни статистической значимости $p<0,05$. Также для статистического анализа использовали матричный метод, первоначально предложенный для оценки иммунно-

го статуса [110, 111]. Рассчитывали нормированные показатели параметров иммунной и нейроэндокринной систем, которые кратны стандартному отклонению от контроля. Для оценки изменения связей иммунной и нейроэндокринной систем использовали факторный анализ [16, 17, 138].

2.2. Гигиеническая оценка условий труда и особенностей статуса и взаимосвязей регуляторных систем у работников текстильного производства

2.2.1. Оценка условий труда на текстильном производстве

Всего на текстильном производстве обследовано 85 женщин. Группа наблюдения: 50 женщин, осуществляющих трудовую деятельность на рабочих местах отбельщиц, аппаратчиц мерсеризации, заготовщиц химических растворов и красок, операторов промывочного оборудования, аппаратчиц аппретирования и контролеров качества. Контролем служили показатели 35 женщин (административный персонал, метрологи, контролеры), не имеющих в процессе трудовой деятельности контакта с химическими факторами. Кроме того, при исследовании половых гормонов каждая группа была поделена на две подгруппы в зависимости от фазы (лютеиновой или фолликулиновой), в которую происходило обследование, овуляторная фаза не рассматривалась.

Для оценки условий труда на рабочих местах были использованы материалы аттестации рабочих мест и результаты производственного контроля. Классификация условий труда на рабочих местах согласно Р 2.2.2006-05 [91] приведена в приложении (прил. А, табл. 1, 2).

В качестве приоритетных химических веществ, имеющих влияние на регуляторные системы, выбраны бенз(а)пирен, ксилол, толуол, свинец и марганец. При проведении исследований воздуха рабочей зоны на рабочих местах по химическим факторам на отбельном и красильном участках, входящем в состав отбельно-красильного производства, выявлено:

– на рабочем месте отбельщика содержание о-ксилола составляет 0,023 мг/м^3, толуола – 0,116 мг/м^3, свинца – 0,000022 мг/м^3, марганца оксида – 0,000078 мг/м^3, бенз(а)пирена – нижний предел обнаружения в воздухе;

– на рабочем месте аппаратчика мерсеризации содержание о-ксилола составляет 0,023 мг/м^3, толуола – 0,007 мг/м^3, свинца – нижний предел обнаружения в воздухе, марганца оксида – 0,000062 мг/м^3, бенз(а)пирена – 0,00010 мг/м^3;

– на рабочем месте аппаратчика аппретирования содержание о-ксилола 0,026 мг/м^3, толуола – 0,023 мг/м^3, свинца – нижний предел обнаружения в воздухе, марганца оксида – 0,000022 мг/м^3, бенз(а)пирена – 0,00005 мг/м^3;

– на рабочем месте заготовщика химических растворов и красок содержание о-ксилола 0,103 мг/м^3, толуола – 0,056 мг/м^3, свинца – 0,0012 мг/м^3, марганца оксида – нижний предел обнаружения в воздухе, бенз(а)пирена – 0,00001 мг/м^3;

– на рабочем месте красильщика содержание о-ксилола составляет 0,103 мг/м^3, толуола – 0,056 мг/м^3, свинца – 0,0012 мг/м^3, марганца оксида – нижний предел обнаружения в воздухе, бенз(а)пирена – 0,00001 мг/м^3.

При проведении исследований воздуха рабочей зоны по химическому фактору на участке заключительной отделки красильно-отделочной фабрики выявлено следующее:

– на рабочем месте аппаратчика аппретирования содержание о-ксилола находится на нижнем пределе обнаружения в воздухе, толуола 0,056 мг/м^3, свинца – 0,00046 мг/м^3, марганца оксида – 0,00014 мг/м^3, бенз(а)пирена – 0,00005 мг/м^3;

– на рабочем месте заготовщика химических растворов и красок содержание о-ксилола находится на нижнем пределе обнаружения в воздухе, толуола – 0,133 мг/м^3, свинца – 0,00052 мг/м^3, марганца оксида – 0,00005 мг/м^3, бенз(а)пирена – 0,00002 мг/м^3;

– на рабочем месте аппаратчика термообработки ткани содержание о-ксилола находится на нижнем пределе обнаружения в воздухе, толуола – 0,106 мг/м^3, свинца – 0,00068 мг/м^3, марганца оксида – нижний предел обнаружения в воздухе, бенз(а)пирена – 0,00003 мг/м^3;

– на рабочем месте лаборанта химического анализа содержание о-ксилола находится на нижнем пределе обнаружения в воздухе, толуола – 0,046 мг/м^3, свинца – 0,00045 мг/м^3, марганца оксида – нижний предел обнаружения в воздухе, бенз(а)пирена – 0,00003 мг/м^3;

– на рабочем месте помощника мастера (ведущего специалиста) содержание о-ксилола 0,023 мг/м^3, толуола – 0,056 мг/м^3, свинца –

0,0002 мг/м^3, марганца оксида – нижний предел обнаружения в воздухе, бенз(а)пирена – 0,00003 мг/м^3;

– на рабочем месте контролера качества содержание о-ксилола 0,023 мг/м^3, толуола – 0,01 мг/м^3, свинца – 0,00061 мг/м^3, марганца оксида – 0,000035 мг/м^3, бенз(а)пирена – 0,00004 мг/м^3.

На данном производстве обнаружены органические соединения – банз(а)пирен, ксилол и толуол. Толуол и ксилолы относятся к ароматическим углеводородам. Дадим общую характеристику группы ароматических углеводородов: основной путь поступления бензола и его гомологов в организм – ингаляционный, при этом возможно прямое действие этих соединений в обход детоксикационных барьеров, в том числе печени [82, 83]. В целом ароматические углеводороды оказывают общетоксическое действие, а также специфически влияют на регуляторные системы (нейро-, иммуно- и репротоксикантные эффекты) [82]. Нейротоксический эффект связан как с прямым действием на ЦНС, так и с изменением в обмене ацетилхолина и функциональными нарушениями гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [83, 101].

Толуол (метилбензол, $C_6H_5CH_3$) относится к 3-му классу опасности по воздействию на организм человека [27]. Путь поступления не отличается от бензола. К основным токсическим проявлениям относят нейро- и иммунотропный эффекты, которые связаны с угнетением лейкопоэтической функции организма, развивается лейкопения, нейтропения и лимфопения, однако на костный мозг действует в меньшей степени, чем бензол. На нейроэндокринную систему оказывает разнонаправленное действие: вызывает гипофункцию надпочечников с заинтересованностью высших регуляторных отделов (гипоталамус) с одновременной гиперфункцией щитовидной железы [42, 82, 83]. Ксилолы ($C_6H_4(CH_3)_2$) – гомологи бензола, имеют по три изомера (орто-, мета-, пара-кризол и орто-, мета-, пара-ксилол). По своему воздействию на организм человека принадлежат к 3-му классу опасности [27]. Пути поступления сходны с бензолом [83]. Действие на организм подобно таковому прочих аналогов, однако большинство исследователей отмечают меньшее общетоксическое действие. Как и прочие ароматические углеводороды поражают ЦНС и костный мозг [42, 83, 181].

Таким образом, в результате химико-аналитического анализа проб воздуха рабочей зоны обнаружено одновременное присутствие нескольких веществ, потенциально опасных для здоровья человека, в том числе регуляторных систем. Необходимо отметить, что хотя концентра-

ции исследуемых веществ в воздухе рабочей зоны не превышали ПДК, но они могут оказывать негативное воздействие на регуляторные системы работающих при длительном контакте с ними.

2.2.2. Исследование содержания ряда металлов и органических соединений в крови обследованных

Для изучения особенностей механизма токсического действия и возможного этиопатогенетического влияния ряда компонентов токсикантной нагрузки и дисбаланса микроэлементов на формирование изменений регуляторных систем организма выполнено химико-аналитическое исследование содержания указанных выше металлов и органических соединений в биосредах (кровь).

У работающих в условиях воздействия химических факторов женщин обнаружено достоверное увеличение содержания в крови толуола, марганца и свинца по сравнению с контрольной группой (табл. 2.2).

Таблица 2.2

Содержание химических веществ и соединений в крови у женщин групп контроля и наблюдения (мг/дм^3, p<0,05)

Показатель	Группа		p
	контроля	наблюдения	
Бенз(а)пирен, 10^{-6}	н.п.о.*	н.п.о.*	–
О-ксилол	н.п.о.*	н.п.о.*	–
Толуол	н.п.о.*	0,0011 ± 0,0002	0,0000
Марганец	0,017 ± 0,002	0,021 ± 0,002	0,003
Свинец	0,121 ± 0,011	0,164 ± 0,014	0,0000

Примечание: *н.п.о. – ниже предела обнаружения.

Содержание бенз(а)пирена и о-ксилола, обнаруженных в воздухе рабочей зоны, в крови у женщин группы наблюдения статистически значимо не отличаются от такового в группе контроля (p>0,05), при этом обращают на себя внимание единичные случаи обнаружения в крови содержания бенз(а)пирена (в 4 % исследованных проб) и о-ксилола (в 6 % исследованных проб), которые не определяются в крови женщин группы контроля.

Таким образом, в крови у женщин группы наблюдения обнаружены повышенные концентрации содержания толуола, марганца и свинца по сравнению с контрольной группой.

2.2.3. Сравнительная оценка состояния здоровья работниц текстильного производства

В ходе обследования было установлено, что наиболее распространенной в обеих группах являлась патология репродуктивной системы. В группе наблюдения данная патология встречалась у 76 % обследованных женщин, а в группе сравнения у 65,7 % (*OR* 1,65; 95 % *CI* 0,89–3,03). Различия между группами были статистически незначимыми. В структуре экстрагенитальных заболеваний приоритетное ранговое место занимала патология сердечно-сосудистой системы, которая в 2,1 раза чаще регистрировалась в группе наблюдения (51,4 %), чем в группе сравнения (22,0 %) (*OR* 3,75; 95 % *CI* 1,27–6,50). На втором месте – патология эндокринной системы. В группе наблюдения она диагностирована у 38,0 %, а в группе контроля – у 31,1 % (*OR* 1,5; 95 % *CI* 1,36–2,42). Таким образом, в группе обследованных, которые подвергаются воздействию бенз(а)пирена, ксилола, толуола, свинца и марганца, на фоне поражения репродуктивной системы чаще, чем в группе сравнения, диагностировались эндокринные расстройства.

Анализ заболеваемости позволил установить приоритетные виды патологии и групповые различия в структуре заболеваний. Так, среди женщин, работающих в условиях воздействия химических факторов, преобладали расстройства вегетативной нервной системы. Их распространенность в 2,2 раза превышала аналогичный показатель в группе контроля (см. табл. 2.2). Второе место занимала гинекологическая патология в виде лейомиомы матки (20,0 %), в патогенезе которой значимую роль играют гормональные нарушения. Данная патология в группе наблюдения регистрировалась в 1,2 раза чаще, чем в группе контроля (см. табл. 2.2), но различия не были статистически значимы. На третьем месте в обеих группах – патология щитовидной железы. Распространенность железодефицитной анемии в группе наблюдения незначительно превышала аналогичный показатель в группе контроля (18,0 и 14,2 % соответственно). Невоспалительные болезни женских половых органов, проявляющиеся в нарушении овариально-менструального цикла, диагностированы у 14,0 % женщин группы наблюдения против 8,5 % в контрольной группе. Каждая 10-я женщина в группе наблюдения страдала ожирением, что почти в два раза больше, чем в сравниваемой (контрольной) группе (табл. 2.3).

Таблица 2.3

Структура заболеваемости в группах контроля и наблюдения

Заболевание (код МКБ-10)	Частота встречаемости, %		*OR*	95 % *CI*
	Контроль	Наблюдение		
Эссенциальная (первичная) артериальная гипертензия (I10)	5,7	8	1,3	0,48–4,11
Расстройства вегетативной нервной системы (G90)	**22**	**45,7**	**3**	**1,60–5,42***
Болезни щитовидной железы (E01)	22	20	0,89	0,45–1,74
Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов (E66.0)	**5,7**	**10**	**1,8**	**1,03–4,99**
Железодефицитная анемия (B50)	14,2	18	1,3	0,62–2,78
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (N11)	**8,5**	**14**	**1,2**	**1,35–5,46**
Воспалительные болезни женских половых органов (N70.9, N72)	25,7	18	0,37	0,33–1,25
Невоспалительные болезни женских половых органов (N91, N92)	**8,5**	**14**	**1,7**	**1,01–4,14**
Лейомиома матки (D25)	17,1	20	1,2	0,60–2,45

Примечание: * – выделены статистически значимые различия между группами контроля и наблюдения.

Таким образом, для работниц, осуществляющих трудовую деятельность в условиях воздействия бенз(а)пирена, ксилола, толуола, свинца, марганца, преимущественной патологией, в основе которой лежат нарушения регуляторных механизмов, являются нарушения вегетативной регуляции и овариально-менструального цикла. В соответствии с характером патологии можно предположить приоритетное неблагоприятное влияние рассматриваемых химических факторов на регуляторные системы.

2.2.4. Выявление маркеров эффекта со стороны регуляторных систем у женщин, работающих в условиях экспозиции химических веществ

Ранее указывалось, что все химические вещества и соединения, в условиях экспозиции которых трудились женщины группы наблюдения, имеют иммуно-, эндокрино- и нейротоксикантную активность и могут оказывать неблагоприятный эффект на нейроэндокринную регуляцию. Для выявления маркеров эффекта со стороны регуляторных систем проведено углубленное клинико-лабораторное обследование.

При оценке биохимических показателей, определяющих активность окислительных процессов в организме, найдено некоторое изменение данных, характеризующих перекисное окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран и накопление продуктов окисления. Уровень гидроперекиси липидов в сыворотке крови работниц группы наблюдения не выше физиологической нормы, однако почти в половине случаев (44 %) он превышает нормативные значения (табл. 2.4). Уровень малонового диальдегида в плазме крови, являющегося конечным продуктом окислительного процесса, в 1,3 раза превышает максимальный уровень физиологического предела. При этом значимых различий с аналогичным показателем у женщин контрольной группы не установлено (см. табл. 2.4).

Среднее значение оксида азота в сыворотке крови, содержание которого снижается при избыточном образовании активных форм кислорода, соответствует диапазону показателей контрольной группы и входит в границы физиологической нормы (см. табл. 2.4). Оценка отклонений показателей, обусловливающих определенный вклад в общую антиоксидантную активность (АОА) организма, позволила установить, что изменения носят однонаправленный характер и подтверждают истощение ресурсов антиоксидантной системы у обследуемых в группе наблюдения и контроля (см. табл. 2.4).

Активность супероксиддисмутазы – клеточного фермента первичного звена защиты – в сыворотке крови работниц группы наблюдения в среднем не отличается от таковой в группе контроля, но частота зарегистрированных проб со сниженной активностью супероксиддисмутазы в 5,8 раза выше показателя в контрольной выборке (см. табл. 2.4).

Биохимические показатели функционального состояния гепатобилиарной системы у работниц группы наблюдения (активность щелочной фосфатазы, гамма-глютамилтранспептидазы (γ-ГТ), АЛАТ, АСАТ, показатели уровня билирубина и общего холестерина) не отличаются от таковых в контрольной группе и физиологической нормы (см. табл. 2.4).

При исследовании гематологических показателей установлено, что средние значения содержания гемоглобина, эритроцитов, цветного показателя в крови работниц группы наблюдения соответствовали физиологической норме и показателям группы контроля. При оценке биохимических показателей крови, характеризирующих функции мочевыделительной системы, выявлено, что уровень креатинина в сыворотке крови не отличался от физиологической нормы и показателей контрольной группы (см. табл. 2.4).

При анализе показателей иммунной и нейроэндокринной систем (табл. 2.5) установлено, что основные изменения в группе наблюдения

Таблица 2.4

Биохимические и гематологические лабораторные показатели у обследованных, работающих на текстильном производстве

Показатель	Физиол. норма	Группа						Анализ частот по отношению к контролю, %		Межгрупповое различие (p)	
		контроля			наблюдения						
		$M \pm m$	Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %		$M \pm m$	Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %				по средним	по кратностям превышения нормы
			выше	ниже		выше	ниже	выше	ниже		
Гемоглобин, г/дм^3	120–161	130,17 ± 3,76	0,00	17,14	126,57 ± 4,09	0,00	20,41	30,61	44,90	0,1942	0,3530
Эритроциты, 10^{12}/дм^3	4–5,3	4,35 ± 0,13	0,00	8,57	4,37 ± 0,1	0,00	12,24	38,78	38,78	0,8827	0,6313
Цветной показатель, пг	27–31	29,77 ± 0,84	25,71	8,57	28,72 ± 0,88	8,16	12,24	18,37	32,65	0,0859	0,0925
Лейкоциты, 10^9/дм^3	4–9	5,65 ± 0,5	5,71	11,43	6,2 ± 0,46	4,08	8,16	51,02	30,61	0,1115	0,6669
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1–3	1,67 ± 0,2	0,00	0,00	1,77 ± 0,16	0,00	0,00	69,39	28,57	0,4577	–
Сегментоядерные нейтрофилы, %	47–56	52,99 ± 2,23	25,71	17,14	54,18 ± 2,15	38,78	18,37	42,86	34,69	0,4368	0,3148
Моноциты, %	3–4	7,27 ± 0,44	97,14	0,00	6,73 ± 0,36	97,96	0,00	26,53	46,94	0,0589	0,0474
Эозинофилы, %	0,5–3	2,94 ± 0,41	34,29	0,00	3,12 ± 0,54	30,61	0,00	30,61	48,98	0,5954	0,4849
Лимфоциты, %	30–34	35,04 ± 2,28	57,14	20,00	34,15 ± 2,15	48,98	26,53	36,73	42,86	0,5672	0,5515
Эозинофильно-лимфоцитарный индекс, усл. ед.	0,015–0,02	0,08 ± 0,01	97,14	0,00	0,08 ± 0,01	100,00	0,00	42,86	38,78	0,4036	0,4200
Тромбоциты, 10^9/дм^3	180–320	258,53 ± 21,2	14,29	5,71	247,5 ± 12,98	2,04	10,20	20,41	30,61	0,3725	0,0958
СОЭ, мм/ч	3–20	11,4 ± 2,15	5,71	0,00	12,26 ± 1,94	12,24	2,04	34,69	36,73	0,5518	0,6817
Холестерин общий, ммоль/дм^3	0–5,16	5,14 ± 0,36	45,71	0,00	4,61 ± 0,24	22,45	0,00	14,29	63,27	0,0167	0,0384
γ-ГТ, Е/дм^3	7–32	29,07 ± 10,65	28,57	2,86	27,85 ± 14,37	16,33	4,08	10,20	61,22	0,8909	0,8038
АЛАТ, Е/дм^3	0–32	22,89 ± 4,97	11,43	0,00	22,57 ± 4,27	18,37	0,00	20,41	51,02	0,9229	0,8239
АСАТ, Е/дм^3	0–31	29,07 ± 4,66	31,43	0,00	28,41 ± 2,73	28,57	0,00	22,45	40,82	0,8041	0,8010

Окончание табл. 2.4

Показатель	Физиол. норма	Группа						Анализ частот по отношению к контролю, %		Межгрупповое различие (p)	
		контроля			наблюдения					по средним	по кратностям превышения нормы
		$M \pm m$	Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %		$M \pm m$	Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %					
			выше	ниже		выше	ниже	выше	ниже		
Билирубин общий, мкмоль/дм^3	0–19	11,22 ± 1,8	5,71	0,00	10,1 ± 1,34	8,16	0,00	18,37	51,02	0,3167	0,6187
Билирубин прямой, мкмоль/дм^3	0–4,3	3,43 ± 0,38	17,14	0,00	3,14 ± 0,27	12,24	0,00	18,37	48,98	0,2055	0,5012
Щелочная фосфатаза, Е/дм^3	64–306	84,29 ± 8,11	0,00	17,14	82,71 ± 7,03	0,00	22,45	24,49	42,86	0,7678	0,7458
Креатинин, мкмоль/дм^3	44–80	77,63 ± 3,65	31,43	0,00	74,33 ± 2,15	18,37	0,00	16,33	44,90	0,1178	0,1652
Малоновый диальдегид, мкмоль/дм^3	1,8–2,5	3,43 ± 0,25	82,86	0,00	3,19 ± 0,22	73,47	0,00	22,45	61,22	0,1405	0,1965
Антиоксидантная активность плазмы, %	36,2–38,6	33,12 ± 2,45	20,00	71,43	32,84 ± 2,09	22,45	73,47	30,61	40,82	0,8599	0,9827
Гидроперекись липидов, мкмоль/дм^3	0–350	428,1 ± 81,12	58,82	0,00	336,5 ± 49,93	44,90	0,00	14,29	51,02	0,0546	0,0539
Глутатион пероксидаза, нг/см^3	35,2–87	45,69 ± 2,27	0,00	2,94	45,88 ± 1,89	0,00	0,00	42,55	51,06	0,8942	0,3204
Оксид азота, мкмоль/дм^3	70,4–208,6	101,9 ± 20,19	2,94	47,06	100,0 ± 14,27	2,13	36,17	31,91	42,55	0,8764	0,5696
Супероксиддисмутаза, нг/см^3	30,1–88,1	53,81 ± 5,16	2,94	2,94	49,11 ± 5,5	0,00	17,02	34,04	59,57	0,2112	0,5257

Таблица 2.5

Иммунологические и гормональные лабораторные показатели у обследованных, работающих на текстильном производстве

Показатель	Физиол. норма	Группа						Анализ частот по отношению к контролю, %		Межгрупповое различие (p)	
		контроля			наблюдения						
		$M \pm m$	Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %		$M \pm m$	Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %				по средним	по кратностям превышения нормы
			выше	ниже		выше	ниже	выше	ниже		
IgG, г/дм^3	11,38–13,06	11,57 ± 0,42	17,14	48,57	11,56 ± 0,5	16,33	48,98	38,78	44,90	0,9727	0,7526
IgM, г/дм^3	1,62–2,2	1,51 ± 0,14	5,71	65,71	1,53 ± 0,11	4,08	59,18	32,65	40,82	0,8349	0,9548
IgA, г/дм^3	1,18–1,6	2,15 ± 0,11	97,14	0,00	2,07 ± 0,14	85,71	4,08	30,61	53,06	0,3193	0,2942
Абсолютный фагоцитоз, 10^9/дм^3	0,964–2,988	1,97 ± 0,34	20,00	20,00	2,16 ± 0,24	14,29	4,08	36,73	24,49	0,3467	0,2999
Процент фагоцитоза	35–60	51,5 ± 6,16	34,29	20,00	52,9 ± 3,65	28,57	8,16	32,65	30,61	0,6993	0,9128
Фагоцитарное число, усл. ед.	0,8–1,2	1,2 ± 0,22	42,86	40,00	1,2 ± 0,12	42,86	16,33	28,57	36,73	0,9927	0,9211
Фагоцитарный индекс, усл. ед.	1,5–2,0	2,2 ± 0,16	54,29	5,71	2,22 ± 0,11	67,35	0,00	36,73	36,73	0,8204	0,9824
IgE общий, МЕ/см^3	0–49,9	123,9 ± 62,3	41,18	0,00	123,2 ± 48,53	51,02	0,00	16,33	51,02	0,9873	0,9684
ДГЭА-С, мкмоль/дм^3	0,19–4,07	1,55 ± 0,3	2,94	8,82	1,56 ± 0,17	0,00	12,24	34,69	32,65	0,9565	0,4725
Кортизол, нмоль/см^3	150–660	322,6 ± 39,31	0,00	2,94	469,4 ± 57,98	8,16	6,12	75,51	14,29	0,0001	0,0602
Лептин нг/см^3	1,1–27,6	42,24 ± 12,65	52,94	0,00	46,2 ± 11,64	59,18	2,04	24,49	40,82	0,6424	0,6673
T_4 свободный, пмоль/дм^3	10–25	17,65 ± 0,98	2,94	0,00	17,95 ± 0,76	0,00	0,00	34,69	34,69	0,6318	0,3203
ТТГ, мкМЕ/см^3	0,3–4,0	1,91 ± 0,32	0,00	0,00	2,4 ± 0,28	6,12	0,00	61,22	20,41	0,0246	0,1453

связаны с увеличением функциональной активности гормонального регуляторного контура. Так, у женщин репродуктивного возраста, работающих в условиях воздействия химических производственных факторов, обнаружено значимое увеличение содержания в крови ТТГ по сравнению с таковым в группе контроля, что может свидетельствовать об изменениях регуляторного контура гипофизарно-тиреоидной оси, при этом содержание регулируемого T_4 свободного в группе наблюдения не отличается от выявленного в контрольной группе и не выходит за нормативные физиологические пределы. Также найдено значимое повышение содержания глюкокортикоидного стресс-реализующего гормона кортизола, что может свидетельствовать о включении стрессовой реакции организма (см. табл. 2.5). Несмотря на то что описанные изменения в содержании гормонов не превышают физиологических норм, значимые повышения содержания как условно «регуляторных» (ТТГ), так и условно «регулируемых» (кортизол) гормонов свидетельствуют о напряженности адаптивных систем и возможности формирования в дальнейшем их дисфункции или срыве регуляторных механизмов. Кроме того, в группе контроля нет ни одного случая превышения физиологических норм этих гормонов, тогда как в группе наблюдения кортизол повышен у 8 % женщин, а ТТГ – у 6 %.

Направленность изменений нормированных биохимических, иммунологических и нейроэндокринных параметров группы наблюдения, представленных в табл. 2.6, совпадает с вышеописанными тенденциями.

Как видно из табл. 2.7, ни в одной из наблюдаемых групп нет статистически значимых изменений средних величин содержания женских половых гормонов – ни в фолликулиновую, ни в лютеиновую фазы – по сравнению как с физиологической нормой, так и при сопоставлении групп между собой. Однако обращает на себя внимание тенденция к повышению содержания ЛГ в группе наблюдения по сравнению с физиологической нормой в лютеиновую фазу. Анализ нормированных показателей говорит о повышении содержания в сыворотке крови как в фолликулиновую, так и в лютеиновую фазы пролактина (табл. 2.8), гормона, который помимо регуляции репродуктивных функций, может повышаться в ответ на стрессовое воздействие [236, 315], что в свою очередь совпадает с увеличением стресс-реализующего гормона кортизола в крови у женщин группы наблюдения (см. табл. 2.5). Большинство авторов называют именно изменение эндокринных параметров репродуктивной

Таблица 2.6

Нормированные по отношению к контролю лабораторные показатели группы наблюдения

Показатель	Значение	Показатель	Значение
γ-ГТ	–0,04	Анизоцитоз	0,15
АЛАТ	–0,02	Антиоксидантная активность плазмы	–0,04
АСАТ	–0,05		
Билирубин общий	–0,21	Эритроциты	0,03
Билирубин прямой	–0,26	Гемоглобин	–0,33
Гидроперекись липидов	–0,39*	Цветной показатель	–0,43*
Глутатион пероксидаза	0,03	СОЭ	0,14
Креатинин	–0,31	Кортизол	1,30***
Малоновый диальдегид плазмы	–0,33	Лептин	0,11
Оксид азота	–0,03	ДГЭА-с	0,01
Супероксиддисмутаза	–0,32	ТТГ	0,53**
Холестерин общий	–0,50**	T_4 свободный	0,10
Щелочная фосфатаза	–0,07	IgE общий	–0,003
Лейкоциты	0,37*	IgG	–0,01
Моноциты	–0,42*	IgM	0,04
Палочкоядерные нейтрофилы	0,16	IgA	–0,28
Сегментоядерные нейтрофилы	0,18	Процент фагоцитоза	0,08
Эозинофилы	0,15	Фагоцитарное число	0,00
Лимфоциты	–0,13	Фагоцитарный индекс	0,05
Тромбоциты	–0,18	Абсолютный фагоцитоз	0,20

Примечание: нормированные *CI*: при $p<0,05$ (*) равен 0,35; при $p<0,01$ (**) равен 0,47; при $p<0,001$ (***) равен 0,62.

Таблица 2.7

Содержание половых гормонов в группах контроля и наблюдения

Показатель	Физиол. норма	Группа		*p*
		контроля	наблюдения	
	Фолликулиновая фаза			
ЛГ, МЕд/дм^3	2,5–9,5	12,1 ± 3,8	11,3 ± 1,4	0,85
Пролактин, мМЕд/дм^3	60–600	174,8 ± 18,4	219,3 ± 25,2	0,17
ФСГ, МЕд/дм^3	3–12	6,06 ± 0,81	8,5 ± 1,8	0,23
Эстрадиол, пг/см^3	57–277	67,7 ± 8,1	74,6 ± 8,8	0,57
	Лютеиновая фаза			
ЛГ, МЕд/дм^3	0,5–17,0	13,6 ± 3,7	17,6 ± 5,1	0,53
Пролактин, мМЕд/дм^3	120–900	204,7 ± 20,9	257,5 ± 23,6	0,10
ФСГ, МЕд/дм^3	2–12	7,4 ± 1,8	7,6 ± 2	0,96
Эстрадиол, пг/см^3	77–277	92,7 ± 15,2	94,1 ± 13,5	0,95

Таблица 2.8

Нормированные по отношению к контролю показатели половых гормонов группы наблюдения

Показатель	Значение	
	фолликулиновая	лютеиновая
ЛГ	–0,07	0,23
Пролактин	0,86*	0,53*
ФСГ	–0,21	0,01
Эстрадиол	0,30	0,01

П р и м е ч а н и е: нормированные *CI*: фолликулиновая фаза – при $p<0,05$ (*) равен 0,82 для числа наблюдений в контрольной группе 8, лютеиновая фаза – при $p<0,05$ (*) равен 0,43 для числа наблюдений в контрольной группе 22.

функции женского организма надежными маркерами эффекта по отношению к техногенным химическим факторам, поскольку они особо чувствительны к внешним воздействиям вредных факторов окружающей среды любой, даже подпороговой и малой интенсивности [5, 6].

Анализ показателей неспецифической сенсибилизации организма свидетельствует о выраженном повышении эозинофильно-лимфоцитарного индекса в крови как в группе наблюдения, так и в группе контроля по сравнению с физиологической нормой. Количество проб с повышенным уровнем эозинофильно-лимфоцитарного индекса в группе наблюдения составило 100 % (см. табл. 2.4). Имеется значительное увеличение содержания IgE общего в обеих исследуемых группах, что также свидетельствует об аллергической настроенности организма. При этом частота встречаемости проб с повышенным содержанием IgE общего в группе наблюдения составляет более половины случаев, тогда как в группе контроля этот показатель равен 41 % (см. табл. 2.5). Кроме того, со стороны адаптивного звена иммунной системы в обеих группах отмечено увеличение частоты встречаемости повышенного содержания IgA и сниженного содержания IgG и IgM в сравнении с физиологической нормой, однако средние значения этих показателей в группах наблюдения и контроля статистически значимо не отличаются (см. табл. 2.5).

2.2.4. Оценка параметров моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» при воздействии толуола, марганца, свинца

С целью выявления связи маркеров экспозиции с маркерами эффекта были построены модели логистической регрессии. Результаты представлены в табл. 2.9–2.11.

Как видно из табл. 2.9, имеется достаточно однонаправленное (снижение) влияние толуола на показатели фагоцитарной реакции, однако в группе наблюдения статистически значимых отклонений этих параметров не обнаружено, более того, имеется тенденция к повышению фагоцитарной активности при сравнении параметров группы наблюдения с физиологической нормой. Этот эффект может быть связан с подключением компенсаторных регуляторных механизмов, например, известно о модуляции фагоцитоза глюкокортикоидными и тиреоидными гормонами [12, 19, 110, 211, 252]. Также найдено однонаправленное (снижение) влияние повышения концентрации толуола на показатели форменных элементов крови (лейкоциты, тромбоциты, лимфоциты), исключение составляет тенденция к повышению содержания эозинофилов, связанная с повышением концентрации толуола. Стоит отметить, что в группе наблюдения имеются признаки повышения эозинофильно-лимфоцитарного индекса, что согласуется с приведенными выше данными. Что касается про- и противооксидантной систем, то найдена связь повышения антиоксидантной активности и оксида азота и снижения концентрации супероксиддисмутазы и толуола, что подтверждает напряженность противооксидантной системы и говорит о наличии признаков оксидативного стресса в условиях экспозиции металлов и ароматических углеводородов. Также обнаружена прямая связь повышения маркеров функциональной активности печени и желечевыводящих путей (АСАТ, АЛАТ, билирубин общий) с повышением содержания в крови толуола. Найдены значимые связи между повышением содержания ТТГ, кортизола (концентрации которых повышены в группе наблюдения по сравнению с таковыми в контрольной группе) и содержанием толуола в сыворотке крови. Также имеется обратная связь концентраций толуола и ДГЭА-с и прямая – с повышением ЛГ. Построение данных моделей позволило определить недействующий (реперный) уровень толуола в сыворотке крови – 0,0006 мг/дм^3.

Таблица 2.9

Параметры моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» при воздействии толуола

Направление эффекта	Маркер эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	p	Коэффициент детерминации (R^2)	НУ*
		b0	b1				
↓	Абсолютный фагоцитоз	–3,40	55,37	431,54	0,000	0,60	0,0006
↓	Процент фагоцитоза	–2,50	25,87	47,49	0,000	0,14	0,0009
↓	Фагоцитарное число	–1,12	513,1	$1,9 \times 10^{30}$	0,000	1	0,0013
↓	Фагоцитарный индекс	–1,99	48,21	760,09	0,000	0,70	0,0005
↓	Лейкоциты	–4,12	202,98	170,94	0,000	0,77	0,0010
↓	Тромбоциты	–2,89	73,91	1483,73	0,000	0,83	0,0006
↓	Лимфоциты	–1,44	12,54	38,08	0,000	0,90	0,0026
↑	Эозинофилы	–0,92	336,0	288,2	0,000	0,79	0,0021
↓	Гемоглобин	–2,95	54,74	327,37	0,000	0,51	0,0009
↑	Цветной показатель	–2,81	53,83	1519,11	0,000	0,84	0,0007
↑	СОЭ	–3,16	98,48	809,27	0,000	0,72	0,0012
↑	Антиоксидантная активность плазмы	–1,29	114,1	3×10^{29}	0,000	1	0,0060
↓	Супероксиддисмутаза	–2,22	423,8	$1,7 \times 10^{30}$	0,000	1	0,0016
↑	Оксид азота	–4,09	1023,6	$2,5 \times 10^{30}$	0,000	1	0,0006
↑	АСАТ	–1,95	25,56	68,22	0,000	0,17	0,0009
↑	АЛАТ	–1,65	9,02	15,41	0,000	0,04	0,0014
↑	Билирубин общий	–2,21	24,53	68,80	0,000	0,17	0,0008
↑	ТТГ	–3,43	661,4	3×10^{29}	0,000	1	0,0010
↓	ДГЭА-с	–2,75	189,16	1992,62	0,000	0,88	0,0009
↑	ЛГ	–3,43	375,35	3429,29	0,000	0,92	0,0008
↑	Кортизол	–2,37	52,19	639,60	0,000	0,67	0,0009

Примечание: здесь и далее в таблицах* НУ – недействующий уровень.

Таблица 2.10

Параметры моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» при воздействии марганца

Направление эффекта	Маркер эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	p	Коэффициент детерминации (R^2)	НУ
		b0	b1				
↑	IgE общий	–1,35	64,3	9,5	0,004	0,19	0,020
↑	Эозинофилы	–1,64	41,3	9,7	0,003	0,11	0,026
↓	Лейкоциты	–5,87	182,1	375,7	0,000	0,88	0,013
↓	Фагоцитарное число	–2,46	66,4	15,6	0,000	0,17	0,019
↓	Фагоцитарный индекс	–6,27	173,4	2307,7	0,000	0,99	0,013
↓	Оксид азота	–1,58	52,7	28,4	0,000	0,28	0,022
↑	Супероксиддисмутаза	–7,50	192,0	72,0	0,000	1	0,013

Окончание табл. 2.10

Направление эффекта	Маркер эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	p	Коэффициент детерминации (R^2)	НУ
		b0	b1				
↑	Малоновый диальдегид	–0,10	61,2	18,8	0,000	0,21	0,020
↑	ТТГ	–3,35	47,9	$3{,}2 \times 10^{30}$	0,000	1	0,023
↑	ДГЭА-с	–4,69	101,5	4042,0	0,000	0,99	0,016
↓	ФСГ	–4,29	95,9	86,8	0,000	0,61	0,016
↓	Пролактин	–4,21	83,8	$1{,}8 \times 10^{29}$	0,000	1	0,017

Таблица 2.11

Параметры моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» при воздействии свинца

Направление эффекта	Маркер эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	p	Коэффициент детерминации (R^2)	НУ
		b0	b1				
↑	АЛАТ	–2,53	4,68	7,57	0,008	0,10	0,21
↑	АСАТ	–1,69	4,44	5,22	0,025	0,07	0,22
↑	Гидроперекись липидов	–1,09	6,95	19,60	0,000	0,21	0,16
↑	Глюкоза	–2,84	3,55	9,88	0,003	0,15	0,26
↓	Щелочная фосфатаза	–2,35	5,44	6,89	0,011	0,10	0,19
↓	Супероксиддисмутаза	–3,88	11,61	54,01	0,000	0,49	0,12
↓	Гемоглобин	–2,73	7,05	16,17	0,0002	0,20	0,16
↓	Цветной показатель	–2,85	5,18	5,94	0,0175	0,08	0,19
↓	СОЭ	–8,57	49,57	57,51	0,000	0,85	0,07
↑	Лейкоциты	–4,03	10,94	32,14	0,000	0,45	0,12
↑	Анизоцитоз	–3,44	7,80	9,58	0,0034	0,18	0,15
↑	IgE общий	–2,14	12,39	31,38	0,000	0,31	0,12
↑	Фагоцитарный индекс	–0,78	7,55	20,08	0,000	0,22	0,15
↑	Эозинофилы	–1,13	2,67	8,21	0,0054	0,10	0,32
↑	Эозинофильно-лимфоцитарный индекс	–0,64	30,09	29,58	0,0004	0,77	0,08
↑	ТТГ	–2,44	3,40	10,87	0,0034	0,34	0,26
↑	T_4 свободный	–5,53	16,13	73,69	0,000	0,85	0,10
↓	ДГЭА-с	–3,28	9,09	87,34	0,000	0,60	0,14
↓	ФСГ	–3,40	9,43	40,53	0,000	0,49	0,13
↓	Лептин	–9,17	55,21	53,05	0,000	0,84	0,07

Параметры моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» по металлам, найденным в воздухе рабочей зоны, содержание которых повышено в крови у женщин группы наблюдения, представлены в табл. 2.10 и 2.11. Выявлены, с одной стороны, связи между повышением концентрации марганца в крови и маркерами сенсибилизации организма (повышение концентрации IgE и относительного со-

держания эозинофилов), с другой стороны, найдена обратная связь между снижением параметров фагоцитарной реакции и повышением концентрации марганца. Увеличение марганца в крови связано с повышением концентрации антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы и малонового диальдегида и одновременным снижением содержания оксида азота. Реакция гуморального регуляторного контура на повышение концентрации марганца положительно связана с ТТГ и ДГЭА-с и отрицательно с ФСГ и пролактином (табл. 2.10). Повышение концентрации свинца увеличивает концентрацию в крови маркеров дисфункции печени и цитолиза АЛАТ и АСАТ, повышает содержание гидроперекиси липидов и снижает концентрацию противооксидативного фермента супероксиддисмутазы (табл. 2.11).

Положительная связь прослеживается между повышением содержания свинца и маркерами сенсибилизации/аллергизации (IgE, эозинофилы, эозинофильно-лимфоцитарный индекс), свинец негативно влияет на концентрацию гемоглобина и цветной показатель (см. табл. 2.11). Повышение концентрации свинца связано с возрастанием содержания гормонов тиреоидной оси и снижением ряда половых гормонов (ДГЭА-с, ФСГ, лептин). При построении моделей найдены недействующие уровни свинца в сыворотке крови – 0,07 мг/дм^3 и марганца – 0,013 мг/дм^3.

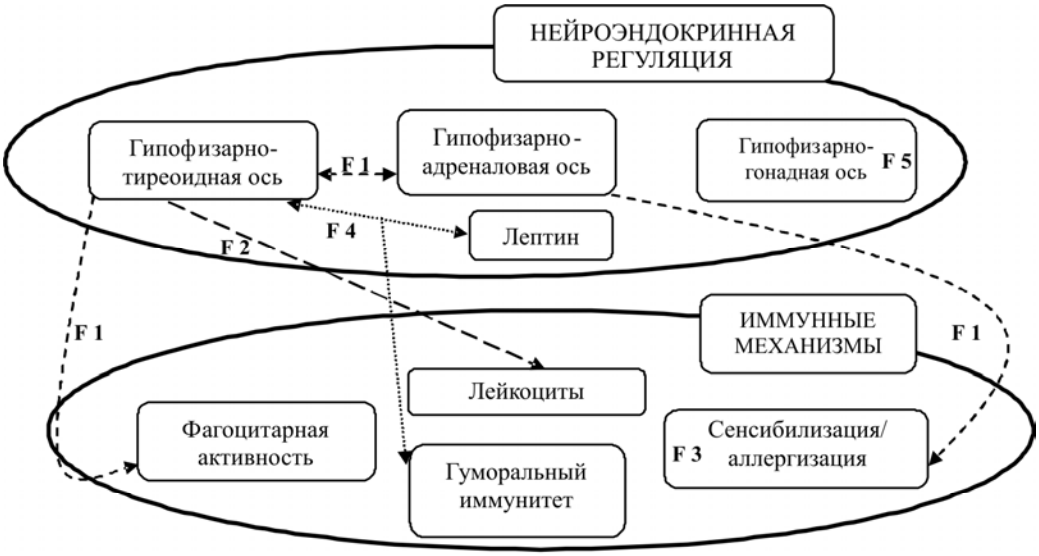
Таким образом, анализ изменений регуляторных систем у женщин репродуктивного возраста в условиях воздействия ароматических углеводородов (толуол) и металлов (марганец, свинец) позволил выявить ряд маркеров эффекта, в основном со стороны эндокринного регуляторного контура, кроме того, зафиксированы связи между повышением концентрации соответствующих маркеров экспозиции и изменением маркеров эффекта, что свидетельствует о возможности нарушения физиологических нейроэндокринных и иммунных связей и появлении новых, возможно, приводящих с течением времени к патологии.

2.2.5. Оценка изменений взаимосвязей иммунной и нейроэндокринной систем при воздействии толуола, марганца, свинца

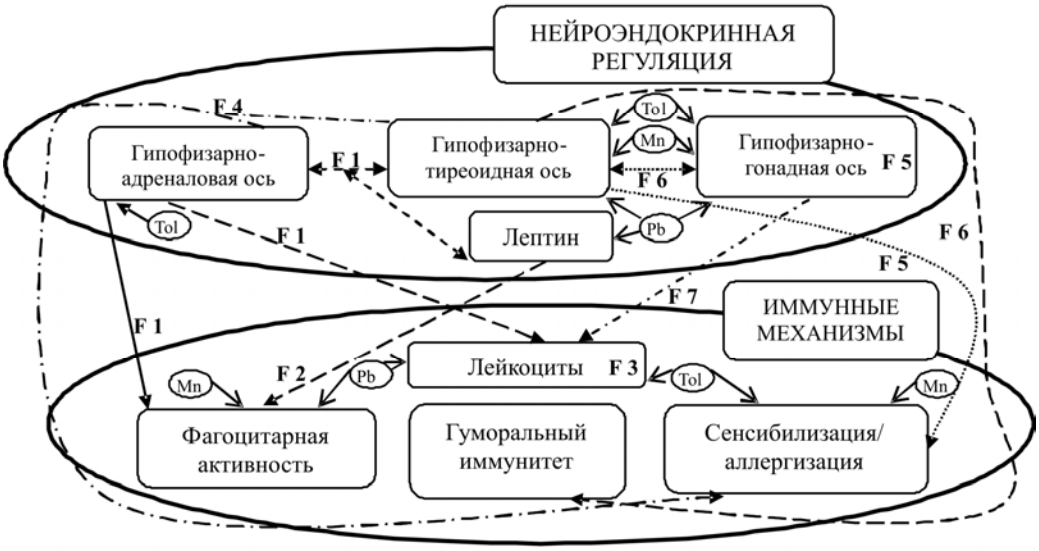
С целью уточнения межсистемных связей между «маркерами эффекта» регуляторных систем в условиях экспозиции химических веществ был проведен факторный анализ в группах контроля и наблюдения с интерпретацией его результатов, учитывающей моделирование зависимостей «маркер экспозиции – маркер эффекта». На рис. 2.2 пред-

ставлены межсистемные связи в группах контроля и наблюдения. Найдено, что в первом факторе в данной группе наибольшую факторную нагрузку имеют показатели фагоцитарной активности (факторная нагрузка (*F*) составляет 0,78–0,94; фактор фагоцитарной активности; рис. 2.2, *а*). При анализе этого фактора, кроме фагоцитарных показателей, выявлены связи (факторные нагрузки) с показателями концентрации кортизола (*F* = 0,47), IgE общего (*F* = 0,45), ТТГ (*F* = 0,31). Кортизол и ТТГ, как указывалось выше, регулируют фагоцитарную активность, поэтому наличие этих связей вполне объяснимо, что касается IgE общего, по-видимому, речь идет о его регуляции гормонами гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-надпочечниковой осей, что также имеет под собой физиологическое обоснование [29, 42, 327, 328]. Анализ второго фактора наибольшую связь демонстрирует с содержанием лейкоцитов – лейкоцитарный фактор (*F* = 0,59). Из регуляторных элементов с этим фактором связан T_4 свободный (*F* = 0,45), о возможности регуляции содержания лейкоцитов тиреоидными гормонами хорошо известно [19]. Третий фактор (фактор сенсибилизации/аллергизации) значимые связи имеет с показателями IgE общего, содержанием эозинофилов, эозинофильно-лимфоцитарным индекс (*F* = 0,45–0,88). Четвертый фактор не имеет значительных факторных нагрузок, но можно отметить тенденции, связанные с корреляцией между лептином (*F* = 0,55), гормоном, в том числе регулирующим обмен веществ и содержанием T_4 свободного (*F* = 0,36), условно фактор можно назвать «метаболический», кроме того из иммунной системы в этот фактор входят показатели иммуноглобулинов G и M (*F* = 0,36–0,69). Пятый фактор можно обозначить как «фактор половых гормонов», поскольку он включает в себя маркеры гипофизарного звена половых гормонов (ЛГ и ФСГ; *F* = 0,85–0,88) и гормон ДГЭА-с (*F* = 0,35). Прочие факторы исключены из анализа по причине невозможности интерпретировать связь и/или отсутствия сильных факторных нагрузок.

Рассмотрение факторных нагрузок, полученных при проведении факторного анализа в группе наблюдения (рис. 2.2, *б*), показывает как реаранжировку самих факторов, так и факторных нагрузок относительно группы контроля. Так, при анализе регуляторно-лейкоцитарного фактора имеется его связь с некоторыми гормонами (ТТГ, кортизолом; *F* = 0,35–40), которая наблюдалась в группе контроля. Необходимо напомнить о том, что при построении моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» найдена значимая зависимость изменений



а



б

Рис. 2.2. Некоторые механизмы нейроэндокринной регуляции функций иммунной системы у женщин репродуктивного возраста: *а* – работающие вне воздействия химических факторов (контроль); *б* – работающие в условиях воздействия ряда металлов и толуола (наблюдение). *F* с соответствующей цифрой – фактор, Tol – толуол, Mn – марганец, Pb – свинец

концентрации ТТГ от содержания толуола и исследуемых металлов, а также кортизола от содержания толуола. Также имеется корреляция с содержанием лейкоцитов (F = 0,45), с которыми ассоциировано повышение содержания свинца и толуола, и содержанием лептина (F = 0,67), концентрация которого в крови у женщин группы наблюдения коррелирует с содержанием свинца. Практически отсутствует связь этого фактора с показателями фагоцитарной активности, которые появляются в качестве сильной факториальной нагрузки во втором факторе (F = 0,74–0,95), при этом из гормонов с этим фактором коррелирует только лептин (F = 0,34). Таким образом, мы видим изменение фактора фагоцитарной регуляции. По результатам математического моделирования отмечается ассоциация изменений фагоцитарной активности с содержанием в крови исследуемых металлов. Третий фактор в группе наблюдения, так же, как и второй в контроле, можно назвать «лейкоцитарным фактором», однако показатели, относящиеся к нему, поменялись: так, сильную нагрузку дают лимфоциты и сегментоядерные нейтрофилы, также имеется связь с лейкоцитами и палочкоядерными нейтрофилами (F = 0,47–0,90), однако практически не отмечается связи этого фактора с гормональным регуляторным контуром, которая выявлена в группе контроля. У некоторых «слагаемых» этого фактора имеется значимая связь с содержанием в крови исследуемых металлокомпонентов (лейкоциты) и толуолом (лейкоциты, лимфоциты). Четвертый и пятый факторы похожи на третий (фактор сенсибилизации) группы контроля, к ним относятся с сильной нагрузкой маркеры аллергизации/сенсибилизации (IgE общий, содержание эозинофилов, эозинофильно-лимфоцитарный индекс; F = 0,63–0,95). Однако со стороны гормонального регуляторного контура коррелируют с этими факторами наряду с кортизолом (F = 0,32), как в группе контроля, и другие компоненты, в частности, обнаружена связь с ТТГ (F = 0,32). Отмечается наличие ассоциации изменений показателей, входящих в эти факторы, с повышением содержания как толуола (ТТГ, кортизол и эозинофилы), так и металлокомпонентов (свинец – ТТГ, все факторы аллергизации/сенсибилизации; марганец – IgE, эозинофилы, ТТГ). Имеющаяся прямая связь с концентрацией IgE и обратная с содержанием кортизола, с одной стороны, аналогична связи, наблюдаемой в группе контроля в первом факторе (рис. 2.2, *а*), с другой стороны, следует отметить, что из первого фактора эта связь переместилась в четвертый и пятый, т.е. несколько утратила свою значимость. Следующий фактор – половых гормонов – имеет связь с показателями концентрации эстрадиола (F = 0,57), ДГЭА-с

(F = 0,74), пролактина (F = 0,47), при этом выявлена корреляция с содержанием T_4 свободного (F = 0,63), что можно трактовать как подключение новых компонентов регуляции в условиях работы при экспозиции ряда химических соединений. Обращает на себя внимание наличие связи между изменением концентрации половых гомонов (ДГЭА-с, пролактин) и повышенным содержанием марганца и толуола, обнаруженных при анализе моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта». Еще один фактор (иммуноглобулиновый), имеющий возможность интерпретации, связан с содержанием IgG, A, M (F = 0,42–0,75), регуляторный контур коррелирует с этим фактором содержанием гипофизарного тиреотропного гормона (F = 0,63), возрастание концентрации которого, как указано выше, связано с повышением в крови у женщин группы наблюдения толуола и металлов. Последний из интерпретируемых факторов связан с содержанием гипофизарных половых гомонов ЛГ и ФСГ (F = 0,73–79), для которых показаны ассоциации «толуол – ЛГ»; «свинец, марганец – ФСГ». Этот фактор также коррелирует с моноцитами (F = 0,31), данной связи не выявлено у этих гормонов в группе контроля.

Таким образом, под воздействием химических факторов рабочей зоны происходит реаранжировка, изменение удельного веса вкладов, силы ассоциативных связей, трансформация взаимодействий внутри нейроэндокринной и иммунной систем, а также «ранние», не проявившиеся пока в виде конкретных нозологических форм, но с течением времени имеющие возможность привести к формированию различной патологии изменения нейроэндокринной регуляции иммунной системы при работе женщин-аппаратчиц репродуктивного возраста в условиях экспозиции ряда органических соединений и металлов.

2.3. Гигиеническая оценка условий труда и особенностей статуса и взаимосвязей регуляторных систем у работников металлургического производства

2.3.1. Оценка условий труда на металлургическом производстве

Состояние условий труда на предприятиях данного вида деятельности характеризуется широким набором вредных факторов производственной среды с различным уровнем их воздействия на работников. По результатам проведенной на предприятии аттестации рабочих мест выявлено, что, согласно Р 2.2.2006-05 [91], на 80–100 % рабочих мест

выбранных участков условия труда оценены как вредные (от 1-й до 4-й степени). Всего обследован 201 человек. Группа наблюдения (n = 54) состояла из 19 женщин и 35 мужчин, работающих на предприятии черной металлургии с полным циклом выпуска металла или феррованадия в подразделениях с наиболее вредными с гигиенических позиций условиями труда (дуплекс-цех и ферросплавный цех) в качестве машинистов, сталеваров, плавильщиков, шихтовщиков, обжигальщиков и аппаратчиков. Контролем (n = 147) служили показатели 87 женщин и 60 мужчин (административный персонал, метрологи, контролеры), не имеющих вредных производственных факторов. Гигиеническая оценка и классы условий труда на рабочих местах выбранных участков представлены в приложении (прил. А, табл. 3). На работников в различной степени воздействуют следующие группы опасных и вредных производственных факторов: физические, химические и психофизиологические [26].

При проведении исследований воздуха рабочей зоны по химическому фактору установлено присутствие следующих химические веществ: ванадийсодержащие шлаки (пыль), дижелезо триоксид, диванадий пентоксид, оксид углерода, оксид марганца, оксиды азота, диоксид кремния. Среди химических веществ, воздействующих на работников, преобладающее значение по воздействию на состояние их здоровья, в том числе на регуляторные системы, имеют ванадийсодержащие шлаки (пыль), содержание которых в воздухе рабочей зоны превышает предельно допустимые концентрации 2,3–19,3 раза (согласно ГН 2.2.5.1313–03 [18]); оксид марганца – превышение ПДК в 1,3–7,8 раза; диванадий пентоксид – превышение допустимого уровня в 1,2–5,2 раза и диоксид кремния (при содержании в пыли), среднесменные концентрации которого достигают превышения ПДК в 1,13–2,1 раза (табл. 2.12, 2.13). В приложении приведены характеристики компонентного и дисперсного составов выбросов пыли, полученных при выплавке феррованадия (прил. Б).

Таблица 2.12

Содержание пылевых фракций в воздухе рабочей зоны на рабочих местах металлургического предприятия

Профессия	Пылевые фракции	Фактическая концентрация, мг/м^3	ПДК, мг/м^3	Превышение ПДК, кол-во раз	Класс условий труда
Сталевар конвертеров	Ванадийсодержащие шлаки, пыль	21,2	4	5,3	3.2
Подручный сталевара конвертера	Ванадийсодержащие шлаки, пыль	58	4	14,5	3.4

Окончание табл.2.12

Профессия	Пылевые фракции	Фактическая концентрация, мг/м^3	ПДК, мг/м^3	Превышение ПДК, кол-во раз	Класс условий труда
Машинист-транспортировщик горячего металла	Ванадийсодержащие шлаки, пыль	9,3	4	2,3	3.1
Сталевар мартеновской печи	Ванадийсодержащие шлаки, пыль	9,3	4	2,3	3.1
Подручный сталевара мартеновской печи	Ванадийсодержащие шлаки, пыль	9,3	4	2,3	3.1
Аппаратчик осаждения	Ванадийсодержащие шлаки, пыль	5,2	4	1,3	3.1
Аппаратчик по производству ванадия	Ванадийсодержащие шлаки, пыль	7,4	4	1,85	3.1
Аппаратчик нейтрализации	Ванадийсодержащие шлаки, пыль	5,8	4	1,45	3.1
Шихтовщик	Ванадийсодержащие шлаки, пыль	21,5–77,1	4	5,4–19,3	3.4
	Динатрий карбонат	15,3	2	7,65	
Машинист крана металлургического производства	Ванадийсодержащие шлаки, пыль	6,2	4	1,55	3.1
Плавильщик пятиокиси ванадия	Ванадийсодержащие шлаки, пыль	6	4	1,5	3.1
Плавильщик ферросплавов	Ванадийсодержащие шлаки, пыль	21,3–71,2	4	5,3–17,8	3.4

Таблица 2.13

Содержание химических соединений в воздухе рабочей зоны на рабочих местах металлургического предприятия

Профессия	Химические соединения	Фактическая концентрация, мг/м^3	ПДК, мг/м^3	Превышение ПДК, кол-во раз	Класс условий труда
Сталевар конвертеров	Дижелезо триоксид	11	6	1,8	3.1
	Оксид марганца	0,39	0,3	1,3	
Подручный сталевара конвертера	Дижелезо триоксид	25,2	6	4,2	3.4
	Диванадий пентоксид	0,6	0,5	1,2	
	Оксид марганца	2,34	0,3	7,8	
Машинист-транспортировщик горячего металла	Оксид марганца	0,38	0,3	1,3	3.1
Сталевар мартеновской печи	Оксид марганца	0,38	0,3	1,3	3.1
Подручный сталевара мартеновской печи	Оксид марганца	0,38	0,3	1,3	3.1

Окончание табл.2.13

Профессия	Химические соединения	Фактическая концентрация, мг/м^3	ПДК, мг/м^3	Превышение ПДК, кол-во раз	Класс условий труда
Аппаратчик осаждения	Диванадий пентоксид	0,55	0,5	1,1	3.1
	Серная кислота	1,2–1,48	1	1,2–1,48	
Аппаратчик по производству ванадия	Диванадий пентоксид	1,3	0,5	2,6	3.2
Аппаратчик нейтрализации	Серная кислота	1,05	1	1,05	3.1
Шихтовщик	Диванадий пентоксид	0,61–2,6	0,5	1,22–5,2	3.3
Машинист крана металлургического производства	Диванадий пентоксид	0,61	0,5	1,22	3.1
Плавильщик пятиокиси ванадия	Диванадий пентоксид	1,3	0,5	2,6	3.2
Плавильщик ферросплавов	Феррованадий	25,3	1	25,3	3.4
	Диванадий пентоксид	1,3	0,5	2,6	

2.3.2. Характеристика контаминации химическими факторами биосред у работающих на металлургическом предприятии

При анализе содержания ряда металлов в сыворотке крови у работающих в условиях воздействия вышеперечисленных химических факторов было найдено значимое повышение уровня ванадия, кремния и марганца по отношению к контролю (табл. 2.14).

Таблица 2.14

Содержание химических веществ в крови обследованных (мкг/см^3)

Показатель	Группа		*p*
	контроля	наблюдения	
Ванадий	0,0011 ± 0,0002	0,003 ± 0,0007	0,0000
Кремний	1,94 ± 0,14	2,49 ± 0,27	0,0004
Марганец	0,015 ± 0,002	0,023 ± 0,003	0,0000

Таким образом, по результатам исследования воздуха рабочей зоны найдено повышенное содержание пылевых фракций и металлов (ванадия, марганца) и кремния, при этом химико-аналитическое исследование сыворотки крови работающих в этих условиях показало значимое повышение содержания этих металлов и кремния.

2.3.3. Анализ состояния здоровья работников металлургического предприятия

В структуре заболеваемости у работников, подвергающихся воздействию металлов и кремния, преобладали болезни органов дыхания, дисфункция вегетативной нервной системы, болезни костно-мышечной системы. Уровень заболеваний дыхательной системы в группе наблюдения значимо превышал уровень данной патологии в контрольной группе – в 1,6 раза (88,46 и 52,63 % соответственно; $p<0,05$). По классу болезней органов дыхания в группе наблюдения, в отличие от контрольной, отмечается высокий уровень хронических бронхитов, ринитов и ринофарингитов, показатели которых были выше в 2,4 раза, а также аллергических ринитов и ринопатий. Уровень распространения синдрома дисфункции вегетативной системы более высокий среди работников группы наблюдения. Характерными начальными проявлениями нарушения здоровья от воздействия производственных факторов является нарушение работы вегетативной нервной системы с расстройством гомеостаза. Соответственно уровень синдрома вегетативной дисфункции составил в группе наблюдения 61,6 % случаев, в группе сравнения – 36,9 % ($p<0,01$). В результате эпидемиологического исследования по данным углубленного клинического осмотра установлена причинно-следственная связь с условиями работы заболеваний органов дыхания у работников, подвергающихся воздействию производственных факторов ($RR = 1,68$; 95 % $CI = 1,19–2,37$ и $OR = 6,90$; 95 % $CI = 1,91–24,94$); количественная оценка вклада производственных факторов (этиологическая доля EF) в развившейся патологии составила 40,5 %, степень связи нарушений здоровья с работой средняя.

2.3.4. Выявление маркеров эффекта со стороны регуляторных систем у работников металлургического производства

Результаты углубленного лабораторного биохимического и общеклинического обследования позволили установить факт истощения ресурсов антиоксидантной системы у работников металлургического предприятия в группе наблюдения. Установлено достоверное снижение уровня общей антиоксидантной активности плазмы крови (АОА) относительно физиологического уровня у 60 % в группе наблюдения (табл. 2.15). При исследовании гематологических показателей зафиксировано изменение качественных характеристик эритроцитов по

уменьшению среднего содержания гемоглобина в эритроците. Почти в 19 % случаев установлено достоверное снижение данного показателя относительно физиологических данных и значений в контрольной группе. Оценка показателей, характеризующих содержание форменных элементов крови, позволила установить повышенный уровень сегментоядерных нейтрофилов в крови у 68 % обследованных в сравнении с физиологической нормой. Наблюдается разнонаправленное изменение содержания лимфоцитов: так, у 23 % обследованных группы наблюдения их содержание ниже, а у 44 % выше физиологической нормы, хотя значимого изменений средних показателей относительно контрольной группы не выявлено (см. табл. 2.15). При отсутствии статистически значимых изменений средних параметров отмечается увеличение индекса атерогенности в обеих исследуемых группах относительно физиологической нормы (см. табл. 2.15).

При анализе показателей иммунной системы (табл. 2.16) обнаружено изменение параметров как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Например, при анализе показателей врожденного иммунитета найдено значимое увеличение содержания NK-клеток ($CD16^{+}56^{+}$) как по относительным, так и по абсолютным показателям в группе наблюдения по сравнению с контролем (см. табл. 2.16); анализ нормированного индексного показателя (табл. 2.18) подтверждает обозначенную тенденцию. Обращает на себя внимание снижение фагоцитарной активности у работающих в условиях воздействия марганца, ванадия и кремния. Со стороны адаптивного иммунитета найдено снижение функциональной активности В-звена: значимо снижено содержание IgG и IgM по сравнению с группой контроля. Таким образом, выявлены разнонаправленные количественные и функциональные изменения различных звеньев иммунной системы в группе наблюдения по сравнению с данными, полученными в контрольной группе.

Анализ показателей содержания гормонов в группе наблюдения (см. табл. 2.16) выявил достоверное повышение содержания кортизола, превышающее нормативные показатели, при этом частота регистрации проб с повышенным содержанием этого глюкокортикоида в данной группе практически в 10 раз выше частоты увеличения этого показателя по сравнению с нормой в контрольной группе. Содержание гормонов гипофизарно-тиреоидной системы, в частности T_4 свободного и ТТГ, находится в пределах референтного уровня.

При анализе данных по содержанию половых гормонов у мужчин трудоспособного возраста значимых отличий не найдено (табл. 2.17).

Таблица 2.15

Показатели общего и биохимического анализа крови обследованных

Показатель	Физиол. норма	Группа						Анализ частот по отношению к контролю, %		Межгрупповое различие (p)	
		контроля			наблюдения						
		Среднее значение ($M \pm m$)	Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %		Среднее значение ($M \pm m$)	Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %				по средним	по кратностям превышения нормы
			выше	ниже		выше	ниже	выше	ниже		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Гемоглобин, г/дм^3	120–174	156,3 ± 16,26	5,3	15,8	140,9 ± 5,35	2,1	12,8	0,0	38,3	0,065	0,662
Эритроциты, 10^{12}/дм^3	4,0–5,8	5,14 ± 0,57	5,3	26,3	4,63 ± 0,12	0,0	10,6	0,0	42,6	0,073	0,831
Цветной показатель, пг	27–31	32,63 ± 4,09	15,8	5,3	29,83 ± 0,92	25,5	10,6	0,0	17,0	0,166	0,469
Лейкоциты, 10^9/дм^3	4–9	6,89 ± 0,91	10,5	0,0	6,32 ± 0,39	4,3	0,0	10,6	44,7	0,228	0,735
СОЭ, мм/ч	3–20	8,16 ± 2,77	0,0	10,5	6,62 ± 1,53	4,3	10,6	19,1	61,7	0,315	0,828
Эозинофилы, %	0,5–3,0	4,0 ± 1,43	31,6	0,0	2,98 ± 0,42	25,5	0,0	10,6	44,7	0,156	0,398
Абсолютное число эозинофилов, 10^6/дм^3	150–350	240,3 ± 70,26	10,5	31,6	187,5 ± 30,7	10,6	44,7	10,6	59,6	0,156	0,322
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1–3	1,32 ± 0,36	0,0	0,0	1,23 ± 0,13	0,0	0,0	23,4	0,0	0,656	–
Сегментоядерные нейтрофилы, %	47–56	61,63 ± 8,33	57,9	5,3	58,26 ± 2,1	68,1	4,3	4,3	14,9	0,413	0,680
Лимфоциты, %	30–34	36,32 ± 5,9	31,6	26,3	30,75 ± 2,0	22,9	43,8	4,2	47,9	0,066	0,146
Моноциты, %	3–4	6,68 ± 1,17	94,7	0,0	6,75 ± 0,43	95,8	0,0	27,1	18,8	0,913	0,098
Эозинофильно-лимфоцитарный индекс, усл. ед.	0,015–0,02	0,11 ± 0,04	94,7	0,0	0,1 ± 0,02	95,8	0,0	10,4	41,7	0,473	0,717
Тромбоциты, 10^9/дм^3	180–320	278,3 ± 48,47	10,5	0,0	249,3 ± 15,52	8,3	6,3	8,3	37,5	0,238	0,668
Ретикулоциты, %	0–1	0,52 ± 0,09	0,0	0,0	0,46 ± 0,07	0,0	7,8	21,6	51,0	0,360	0,043
Анизоцитоз, усл. ед.	0	0,05 ± 0,11	5,3	0,0	0,04 ± 0,06	4,2	0,0	4,2	0,0	0,856	0,856
Гематокрит (HCT), %	35–51	46,0 ± 4,95	5,3	10,5	42,42 ± 1,63	6,3	8,3	6,3	39,6	0,155	0,795
Средняя концентрация гемоглобина внутри эритроцита (MCHC), г/дм^3	322–368	373,9 ± 52,42	15,8	21,1	327,6 ± 3,95	0,0	18,8	0,0	18,8	0,069	0,335
Средний объем эритроцита (MCV), мкм^3	80–100	97,4 ± 12,21	0,0	15,8	91,65 ± 2,57	8,3	8,3	0,0	14,6	0,335	0,848
Средний объем тромбоцитов (MPV), мкм^3	8,8–9,2	12,82 ± 2,34	63,2	36,8	9,98 ± 0,85	35,4	56,3	10,4	66,7	0,020	0,032
Анизоцитоз эритроцитов (RDWc), %	11,5–14,5	11,34 ± 2,03	5,3	63,2	12,16 ± 0,78	16,7	27,1	27,1	27,1	0,434	0,081
Альбумин, г/дм^3	38–51	44,13 ± 2,71	6,7	0,0	42,79 ± 0,96	0,0	4,2	14,6	37,5	0,325	0,205

Окончание табл. 2.15

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Общий белок, г/дм^3	66–87	81,74 ± 10,89	0,0	0,0	73,27 ± 0,97	0,0	0,0	0,0	22,9	0,109	–
Глюкоза, ммоль/дм^3	3,33–6,1	5,63 ± 0,63	15,8	5,3	5,17 ± 0,21	10,4	4,2	8,3	41,7	0,148	0,350
Холестерин общий, ммоль/дм^3	0–5,44	5,3 ± 0,47	57,9	0,0	5,12 ± 0,3	52,1	0,0	25,0	45,8	0,504	0,756
Холестерин ЛПВП, ммоль/дм^3	0,8–10,0	1,13 ± 0,11	0,0	94,7	1,22 ± 0,12	0,0	83,3	29,2	33,3	0,217	0,840
Холестерин ЛПНП, ммоль/дм^3	0–3,9	3,36 ± 0,45	31,6	0,0	3,05 ± 0,23	16,7	0,0	18,8	43,8	0,202	0,128
Холестерин ЛПОНП, ммоль/дм^3	0–1,04	0,79 ± 0,28	26,3	10,5	0,73 ± 0,11	14,9	0,0	12,8	31,9	0,667	–
Триглицериды, ммоль/дм^3	0,3–1,7	1,75 ± 0,61	42,1	0,0	1,56 ± 0,23	25,0	0,0	12,5	31,3	0,555	0,238
Индекс атерогенности	0–2,51	4,09 ± 0,72	73,7	15,8	3,5 ± 0,34	78,7	8,5	12,8	53,2	0,130	–
Билирубин общий, мкмоль/дм^3	0–19	12,91 ± 2,71	10,5	0,0	10,73 ± 1,41	6,3	0,0	16,7	56,3	0,144	0,400
Билирубин прямой, мкмоль/дм^3	0–4,3	3,42 ± 0,81	21,1	0,0	2,5 ± 0,29	8,3	0,0	8,3	68,8	0,029	0,219
АЛАТ, Е/дм^3	0–42	33,26 ± 10,59	21,1	0,0	21,96 ± 3,21	10,4	0,0	8,3	62,5	0,036	0,201
АСАТ, Е/дм^3	0–37	34,32 ± 8,44	21,1	0,0	29,38 ± 2,16	12,5	0,0	4,2	31,3	0,239	0,205
Мочевина, ммоль/дм^3	1,7–8,3	5,64 ± 0,55	0,0	0,0	5,15 ± 0,36	0,0	0,0	18,8	43,8	0,125	–
Креатинин, мкмоль/дм^3	28–97	94,84 ± 10,14	17,4	0,0	81,63 ± 2,99	12,5	0,0	0,0	54,2	0,011	0,350
Щелочная фосфатаза, Е/дм^3	64–645	93,84 ± 16,14	0,0	42,1	93,4 ± 7,48	0,0	29,2	29,2	31,3	0,958	0,843
Железо, мкмоль/дм^3	6,6–28,3	19,69 ± 2,7	5,3	10,5	18,57 ± 2,65	18,8	12,5	27,1	54,2	0,543	0,736
α-амилаза, Е/дм^3	0–100	67,0 ± 17,88	10,5	0,0	55,73 ± 7,51	6,3	6,3	8,3	45,8	0,230	0,700
γ-ГТ, Е/дм^3	5–50	43,95 ± 14,93	26,3	0,0	35,58 ± 6,23	20,8	0,0	12,5	58,3	0,285	0,948
ЛДГ, Е/дм^3	225–460	334,33 ± 33,1	16,7	5,6	327,1 ± 12,3	2,1	0,0	17,0	27,7	0,669	0,310
Холинэстераза, Е/дм^3	4900–12900	5334 ± 590,2	0,0	38,5	4975 ± 838	0,0	50,0	30,0	50,0	0,443	0,261
Общий белок г/дм^3, в том числе белковые фракции:	60–80	75,0 ± 3,67	22,2	0,0	71,11 ± 2,09	0,0	0,0	0,0	55,6	0,049	0,150
альбумины, г/дм^3	36–52	42,56 ± 3,57	0,0	11,1	40,78 ± 2,23	0,0	0,0	0,0	22,2	0,344	0,332
α_1-глобулины, г/дм^3	1–4	2,24 ± 0,27	0,0	0,0	2,28 ± 0,4	0,0	0,0	33,3	22,2	0,854	–
α_2-глобулины, г/дм^3	5–12	6,81 ± 1,16	0,0	11,1	5,84 ± 0,85	0,0	22,2	11,1	44,4	0,140	0,613
β-глобулины, г/дм^3	5–11	10,04 ± 1,17	22,2	0,0	9,49 ± 0,5	0,0	0,0	0,0	11,1	0,328	0,175
γ-глобулины, г/дм^3	5–17	13,22 ± 1,87	0,0	0,0	12,46 ± 2,0	0,0	0,0	22,2	44,4	0,530	–
Антиоксидантная активность плазмы, усл. ед.	36,2–38,6	40,06 ± 6,79	38,9	44,4	35,81 ± 1,55	35,4	60,4	0,0	31,3	0,203	0,803
Малоновый диальдегид плазмы, мкмоль/см^3	1,8–2,5	4,07 ± 0,52	100	0,0	3,22 ± 0,29	62,5	0,0	12,5	64,6	0,004	0,030

Таблица 2.16

Иммунологические и гормональные показатели обследованных

Показатель	Физиол. норма	Группа						Анализ частот по отношению к контролю, %		Межгрупповое различие (p)	
		контроля			наблюдения					по средним	по кратностям превышения нормы
		Среднее значение ($M \pm m$)	Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %		Среднее значение ($M \pm m$)	Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %					
			выше	ниже		выше	ниже	выше	ниже		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
$CD16^+56^+$-лимфоциты, абс., 10^9/дм^3	0,09–0,59	0,16 ± 0,03	0,0	13,0	0,24 ± 0,02	0,0	0,0	88,9	0,0	0,000	0,090
$CD16^+56^+$-лимфоциты, отн., %	5–27	8,7 ± 1,07	0,0	0,0	11,94 ± 1,18	0,0	0,0	83,3	0,0	0,000	
$CD19^+$-лимфоциты, абс., 10^9/дм^3	0,09–0,66	0,19 ± 0,03	0,0	4,3	0,22 ± 0,04	0,0	0,0	33,3	38,9	0,295	0,323
$CD19^+$-лимфоциты, отн., %	6–25	10,52 ± 1,19	0,0	0,0	10,83 ± 1,93	0,0	0,0	33,3	50,0	0,774	
$CD3^+CD25^+$-лимфоциты, абс.	0,19–0,56	0,21 ± 0,02	0,0	30,4	0,27 ± 0,04	0,0	11,8	58,8	23,5	0,014	0,057
$CD3^+CD25^+$-лимфоциты, отн., %	13–24	12,39 ± 1,41	4,3	47,8	13,29 ± 1,59	0,0	41,2	41,2	23,5	0,378	0,551
$CD3^+CD4^+$-лимфоциты, абс., 10^9/дм^3	0,41–1,59	0,79 ± 0,05	0,0	0,0	0,91 ± 0,1	0,0	0,0	50,0	16,7	0,029	
$CD3^+CD4^+$-лимфоциты, отн.,	31–60	44,87 ± 3,19	0,0	0,0	44,72 ± 3,63	0,0	0,0	27,8	33,3	0,949	
$CD3^+CD8^+$-лимфоциты, абс., 10^9/дм^3	0,19–1,14	0,48 ± 0,11	4,3	0,0	0,52 ± 0,1	0,0	0,0	27,8	27,8	0,556	0,323
$CD3^+CD8^+$-лимфоциты, отн.,	13–41	25,3 ± 3,2	8,7	0,0	25,61 ± 4,33	5,6	0,0	27,8	55,6	0,906	0,836
$CD3^+CD95^+$-лимфоциты, абс.	0,63–0,97	0,6 ± 0,07	4,3	73,9	0,74 ± 0,15	17,6	41,2	47,1	17,6	0,072	0,147
$CD3^+CD95^+$-лимфоциты, отн.	39–49	34,17 ± 4,26	4,3	65,2	35,94 ± 5,42	11,8	58,8	41,2	29,4	0,593	0,891
$CD3^+$-лимфоциты, абс., 10^9/дм^3	0,69–2,54	1,32 ± 0,16	0,0	0,0	1,51 ± 0,14	0,0	0,0	50,0	16,7	0,076	
$CD3^+$-лимфоциты, отн.,	55–84	73,04 ± 2,88	0,0	0,0	73,78 ± 2,98	0,0	0,0	44,4	38,9	0,713	
$CD4^+/CD8^+$	0,8–4,2	1,94 ± 0,29	0,0	8,7	1,93 ± 0,43	0,0	0,0	47,1	47,1	0,975	0,262
IgG, г/дм^3	11,38–13,06	12,52 ± 0,42	30,4	32,4	11,48 ± 0,39	14,6	50,0	14,6	64,6	0,000	0,006
IgM, г/дм^3	1,62–2,2	1,35 ± 0,06	0,7	87,2	1,21 ± 0,09	2,1	91,7	18,8	70,8	0,010	0,020
IgA, г/дм^3	1,18–1,6	2,07 ± 0,11	73,6	4,1	2 ± 0,15	68,8	0,0	35,4	58,3	0,432	0,704
Абсолютный фагоцитоз, 10^9/дм^3	0,964–2,988	2,19 ± 0,16	17,7	4,1	1,8 ± 0,2	6,3	8,3	16,7	70,8	0,002	0,022

Окончание табл. 2.16

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Процент фагоцитоза	35–60	51,1 ± 2,42	16,3	6,1	40,6 ± 2,98	0,0	33,3	14,6	77,1	0,000	0,000
Фагоцитарное число, усл. ед.	0,8–1,2	0,86 ± 0,06	8,8	48,3	0,64 ± 0,06	2,1	81,3	2,1	83,3	0,000	0,000
Фагоцитарный индекс, усл. ед.	1,5–2,0	1,72 ± 0,08	12,9	32,7	1,48 ± 0,08	2,1	47,9	6,3	81,3	0,000	0,007
IgE общий, МЕ/см^3	0–49,9	99,11 ± 25,09	40,7	0,0	95,37 ± 29,78	46,8	0,0	36,2	53,2	0,848	0,777
Кортизол, нмоль/см^3	150–660	378,6 ± 31,28	2,7	3,4	607,8 ± 111,7	27,1	2,1	62,5	20,8	0,000	0,004
T_4 свободный, пмоль/дм^3	10–25	16,89 ± 0,64	0,7	0,0	14,51 ± 0,77	0,0	0,0	12,5	83,3	0,000	0,319
ТТГ, мкМЕ/см^3	0,3–4,0	1,36 ± 0,13	1,4	0,7	1,25 ± 0,15	0,0	0,0	25,0	58,3	0,280	0,839

Таблица 2.17

Показатели содержания половых гормонов в сыворотке крови обследованных мужчин трудоспособного возраста

Показатель	Физиол. норма	Группа						Анализ частот по отношению к контролю, %		Межгрупповое различие (p)	
		контроля			наблюдения					по средним	по кратностям превышения нормы
		Среднее значение ($M \pm m$)	Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %		Среднее значение ($M \pm m$)	Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %					
			выше	ниже		выше	ниже	выше	ниже		
ЛГ, МЕд/дм^3	0,5–10	3,95 ± 2,9	0,0	12,5	4,17 ± 2,36	0,0	17,1	9,8	14,6	0,897	0,048
Лептин, нг/см^3	0,5–13,8	6,4 ± 3,32	0,0	0,0	7,35 ± 2,02	2,4	0,0	31,7	34,1	0,575	0,323
Пролактин, мМЕ/дм^3	53–360	166,49 ± 49,43	0,0	0,0	211,45 ± 30,3	0,0	2,4	42,9	16,7	0,087	0,322
Тестостерон, нмоль/дм^3	5,9–38	6,56 ± 0,87	0,0	12,0	7,39 ± 1,7	11,1	3,7	16,1	3,0	0,450	0,320
ФСГ, МЕд/дм^3	1,37–13,58	9,55 ± 2,04	25,0	0,0	8,55 ± 3,4	0,0	0,0	7,3	36,6	0,714	0,134
ДГЭА-с, мкмоль/дм^3	0,44–4,97	2,2 ± 0,38	5,7	5,7	2,14 ± 0,39	0,0	0,0	18,7	25,0	0,802	0,558

При анализе нормированных показателей (см. табл. 2.18) в основном сохраняются тенденции и направление изменений лабораторных маркеров эффекта иммунного, биохимического и нейроэндокринного статусов, выявленных при анализе средних величин, однако появляются и новые статистически значимые отклонения в некоторых лабораторных маркерах у работников группы наблюдения по сравнению с контролем. Так, в группе наблюдения обнаружено снижение числа форменных элементов (лимфоцитов и тромбоцитов), гемоглобина (см. табл. 2.18), а также показателей, характеризующих среднюю концентрацию гемоглобина внутри эритроцита (MCHC), средний объем эритроцита (MCV), средний объем тромбоцитов (MPV), анизоцитоз эритроцитов (RDWc), гематокрит (HCT). Как указывалось ранее, у 60 % человек, работающих в условиях экспозиции марганца, ванадия и кремния, наблюдается снижение антиоксидантной активности плазмы, но при анализе нормированных показателей найдено снижение в группе наблюдения маркеров прооксидантной активности (гидроперекиси липидов и малонового диальдегида плазмы), что может свидетельствовать о дисбалансе про- и противооксидативной активности. При этом наблюдается снижение индексов

Таблица 2.18

Значимые нормированные по отношению к группе контроля лабораторные показатели группы наблюдения

Показатель	Значение	Показатель	Значение
Гемоглобин	–0,23*	Малоновый диальдегид плазмы	–0,80***
MCHC	–0,32**	Мочевая кислота	0,91***
MCV	–0,28**	Общий белок	–0,32**
MPV	–1,38***	Индекс $CD16^{+}56^{+}$-лимфоциты	1,18***
RDWc	0,61***	Индекс $CD19^{+}$-лимфоциты	0,23*
HCT	–0,25*	Индекс $CD3^{+}CD25^{+}$-лимфоциты	0,76***
Лимфоциты	–0,39***	Индекс $CD3^{+}CD4^{+}$-лимфоциты	0,49***
СОЭ	–0,40***	Индекс $CD3^{+}CD95^{+}$-лимфоциты	0,53***
Тромбоциты	–0,37**	Индекс$CD3^{+}$-лимфоциты	0,31**
Билирубин прямой	–0,28*	IgG	–0,48***
α-амилаза сыворотки	–0,25*	IgM	–0,55***
Гидроперекись липидов	–0,23*	Индекс фагоцитоза	–0,35**
Калий	0,39***	ТТГ	–0,29**
Креатинин	–0,28*	T_4 свободный	–0,50***
ЛДГ	0,32**	Кортизол	1,01***
Цветной показатель	–0,30**		

Примечание: нормированные доверительные интервалы: при $p<0,05$ (*) равен 0,22; при $p<0,01$ (**) равен 0,29; при $p<0,001$ (***) равен 0,38.

фагоцитарной активности, а наряду со многими отрицательными эффектами [83] свободные радикалы кислорода участвуют в процессах фагоцитоза [49], индексные нормированные показатели которого падают (см. табл. 2.18). Также наряду с отмеченным выше возрастанием содержания $CD16^{+}56^{+}$-лимфоцитов имеется достоверное повышение индексов содержания как B-($CD19^{+}$), так и T-($CD3^{+}$) лимфоцитов, Th-лимфоцитов ($CD3^{+}CD4^{+}$), а также числа наиболее активных $CD3^{+}CD25^{+}$- и $CD3^{+}CD95^{+}$-лимфоцитов. Анализ нормированных показателей подтверждает наличие функциональной недостаточности B-звена в виде снижения концентраций некоторых иммуноглобулинов (см. табл. 2.18). Кроме наблюдаемой и при анализе средних величин повышения концентрации кортизола, обнаружена тенденция к снижению в группе наблюдения концентраций тиреоидных гормонов (T_4 свободного и ТТГ) по сравнению с контролем.

Таким образом, в целом у работающих на металлургическом предприятии в условиях экспозиции металлов и кремния обнаружено повышение уровня кортизола, причем частота регистрации проб с повышенным отклонением от физиологической нормы в экспонированной группе практически в 10 раз выше, чем в контрольной. Металлы, по экспериментальным данным, способны напрямую повышать активность гипоталамо-адреналовой оси, в частности концентрацию глюкокортикоидов [82, 83, 267]. Также в этой группе значимо понижены показатели гуморального звена иммунитета, что может быть прямым эффектом действия металлов [2, 82, 83]. На показатели врожденного иммунитета обнаружено разнонаправленное влияние. Найденное падение фагоцитарной активности в группе наблюдения по всем интегральным показателям может быть как прямым эффектом воздействия контаминантов (как будет показано далее, при построении моделей логистической регрессии найдено, что все вещества, содержание которых повышено в крови обследованных группы наблюдения, оказывают супрессивный эффект на фагоцитарную активность). С одной стороны, данные эффекты могут быть опосредованы действием кортикостероидов или тиреоидных гормонов, концентрация кортизола, как указано ранее, повышена, а T_4 свободного и ТТГ в группе наблюдения снижены. Об иммуномодулирующем эффекте тиреоидных и глюкокортикоидных гормонов (в частности их роли в регуляции фагоцитарной реакции) хорошо известно [11, 12, 19, 273]. Также иммуномодулирующее действие на фагоцитоз тироксина и гидрокортизона подтверждено и в данном исследовании,

о чем речь пойдет ниже. С другой стороны, обнаружено повышение числа NK-клеток. Об активации врожденного звена иммунной системы в виде повышения NK-клеток говорится в серии работ, посвященных влиянию воздействия «городских стрессоров» (термин авторов) на различные показатели иммунной и нейроэндокринной систем у регулирующих движение работников дорожной полиции, на которых в основном действуют химическое загрязнение воздушной среды, включающее органические соединения и металлы [283, 310, 311].

2.3.5. Анализ моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» у работающих в условиях экспозиции марганца, ванадия и кремния

Учитывая наличие данных о превышении содержания ванадия, марганца и кремния в воздухе рабочей зоны и превышении содержания этих веществ в крови у работников группы наблюдения, было проведено исследование моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» по этим веществам и параметрам, характеризующим иммунную и нейроэндокринную системы.

При анализе данных зависимостей, полученных при построении моделей, в которых маркером экспозиции является ванадий, найдены значимые связи между изменением (снижением) содержания $CD19^+$- и $CD25^+$-лимфоцитов, снижением показателей фагоцитарной активности и содержания IgG и повышением концентрации ванадия (табл. 2.19). Найдены прямые связи между содержанием данного металла и некоторых форменных элементов (лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов) и обратные – с содержанием лимфоцитов и тромбоцитов. Также обнаружены прямые зависимости между повышением концентрации ванадия в крови у работающих в условиях его экспозиции и содержанием биохимических маркеров эффекта (АЛАТ, билирубин общий, гидроперекись липидов, мочевина, триглицериды). Повышение концентрации марганца ассоциировано со стороны эндокринной системы с увеличением содержания кортизола, количество которого повышено у сотрудников металлургического предприятия, входящих в группу наблюдения.

Как видно из табл. 2.20, по мере увеличения содержания марганца в крови установлена значимая вероятность понижения фагоцитарной активности, гемоглобина и лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов. Прямая связь обнаружена при анализе зависимости концентраций IgE общего, IgM, АСАТ, γ-ГТ, билирубина прямого и общего, общего белка

Таблица 2.19

Параметры моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» при воздействии ванадия

Направление эффекта	Маркер эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	p	Коэффициент детерминации (R^2)	НУ
		b0	b1				
↓	$CD19^+$-лимфоциты, абс.	–1,92	706,6	5,26	0,0341	0,23	–
↓	$CD3^+CD25^+$-лимфоциты, отн.	–0,46	307,9	24,07	0,0000	0,22	–
↓	$CD3^+CD25^+$-лимфоциты, абс.	–0,90	230,2	6,12	0,0170	0,11	0,0017
↓	Процент фагоцитоза	–2,82	727,9	270,3	0,0000	0,75	–
↓	IgG	–1,24	438,3	75,92	0,0000	0,42	–
↑	IgM	–3,76	512,7	102,6	0,0000	0,82	0,002
↑	Лейкоциты	–3,26	125,3	4,88	0,0313	0,08	0,002
↑	Сегментоядерные нейтрофилы	0,36	173,7	30,39	0,0000	0,23	–
↑	Анизоцитоз	–3,37	335,4	69,60	0,0000	0,63	0,0015
↓	Лимфоциты	–0,92	150,8	23,14	0,0000	0,18	–
↓	Тромбоциты	–3,17	215,2	19,01	0,0001	0,26	0,0017
↑	СОЭ	–2,79	203,4	52,08	0,0000	0,45	0,0014
↓	Цветной показатель	–2,92	229,4	13,50	0,0004	0,13	0,0014
↑	АЛАТ	–2,39	278,1	42,44	0,0000	0,29	–
↑	Билирубин общий	–3,52	460,5	120,2	0,0000	0,64	–
↑	Гидроперекись липидов	–1,56	360,1	42,89	0,0000	0,38	–
↑	Железо	–2,40	252,7	16,51	0,0001	0,16	–
↑	Мочевина	–4,13	484,0	92,22	0,0000	0,77	–
↑	Триглицериды	–1,72	281,3	33,97	0,0000	0,24	
↑	Кортизол	–2,88	476,5	51,80	0,0000	0,39	–
↓	ЛГ	–1,80	267,3	11,32	0,0012	0,12	–
↓	ФСГ	–4,34	840,3	107,5	0,0000	0,90	–

Таблица 2.20

Параметры моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» при воздействии марганца

Направление эффекта	Маркер эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	p	Коэффициент детерминации R^2	НУ
		b0	b1				
↑	IgE общий	–0,95	29,76	15,6	0,0001	0,14	–
↑	IgM	–2,73	47,97	$1{,}09 \cdot 10^{31}$	0,0000	1	–
↑	Абсолютное число эозинофилов	–2,51	29,01	21,34	0,0000	0,27	0,011
↓	Абсолютный фагоцитоз	–2,38	29,69	9,88	0,0026	0,14	–
↑	Анизоцитоз	–3,50	59,37	75,83	0,0000	0,74	–
↑	АСАТ	–1,81	26,23	15,94	0,0001	0,15	–
↑	Билирубин общий	–2,75	36,62	26,87	0,0000	0,36	–

Окончание табл. 2.20

Направление эффекта	Маркер эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	p	Коэффициент детерминации R^2	НУ
		b0	b1				
↑	Билирубин прямой	–2,44	40,54	25,77	0,0000	0,34	0,024
↓	Гемоглобин	–2,11	19,01	8,36	0,0050	0,10	–
↓	Лейкоциты	–3,73	69,86	74,22	0,0000	0,76	–
↑	Лимфоциты	–1,70	37,37	27,42	0,0000	0,21	–
↓	Сегментоядерные нейтрофилы	–1,94	20,66	7,81	0,0076	0,15	–
↑	Триглицериды	–1,49	27,67	38,13	0,0000	0,29	0,0037
↓	Тромбоциты	–2,94	31,86	84,24	0,0000	0,60	–
↓	Цветной показатель	–3,36	73,61	300,79	0,0000	0,89	–
↑	Общий белок	–2,57	66,01	$3{,}8 \cdot 10^{31}$	0,0000	1	
↑	γ-глобулины	–1,91	32,71	13,7	0,0009	0,31	–
↑	$CD3^+CD95^+$-лимфоциты, абс.	–1,42	35,41	13,8	0,0009	0,34	–
↑	Холестерин ЛПОНП	–1,88	29,87	60,2	0,0000	0,44	–
↑	γ-ГТ	–1,32	22,10	19,2	0,0000	0,19	–
↓	ЛГ	–1,49	11,13	16,6	0,0002	0,27	0,032
↑	ФСГ	–2,22	46,21	$4{,}3 \cdot 10^{31}$	0,0000	1	–

и γ-глобулина, проатерогенных липопротеидов очень низкой плотности, а также абсолютной эозинофилии и относительного лимфоцитоза, повышения клеток, несущих маркеры активации (CD95). Установлена достоверная связь повышения в крови марганца с повышением концентрации ФСГ и снижением ЛГ.

При анализе параметров моделей содержания в крови кремния (маркер экспозиции) с маркерами эффекта лабораторных параметров (табл. 2.21) найдены следующие связи: увеличение концентрации кремния сопровождается снижением содержания NK-клеток, лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов, падением фагоцитарной активности (фагоцитарного индекса), числа тромбоцитов, концентрации гемоглобина и снижением антиоксидантной активности плазмы с одновременным повышением гидроперекиси липидов, снижением щелочной фосфатазы и общего белка. Прямая зависимость наблюдается при увеличении содержания кремния и количества наиболее активных Т-лимфоцитов ($CD25^+$), ретикулоцитов и анизоцитоза, АЛАТ, α-амилазы сыворотки крови, мочевины. Изменение гормонального регуляторного контура, связанное с повышением концентрации кремния, характеризуется прямой связью с увеличением концентрации кортизола и T_4 свободного с одновременной обратной зависимостью от концентрации ТТГ. Гипофизарные половые гормоны (ФСГ и ЛГ) обратно связаны с концентрацией в крови кремния.

Таблица 2.21

Параметры моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» при воздействии кремния

Направление эффекта	Маркер эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	p	Коэффициент детерминации R^2	НУ
		b0	b1				
↓	$CD16^+CD56^+$-лимфоциты, абс.	–4,30	1,04	75,5	0,0000	0,72	–
↑	$CD3^+CD25^+$-лимфоциты, отн.	–3,75	0,77	13,9	0,0011	0,38	–
↓	Фагоцитарный индекс	–0,78	0,33	40,6	0,0000	0,28	–
↓	Лейкоциты	–5,10	1,19	79,5	0,0000	0,74	–
↓	Сегментоядерные нейтрофилы	–3,73	0,55	35,4	0,0000	0,30	2,06
↑	Лимфоциты	–2,49	0,60	92,7	0,0000	0,48	–
↓	Тромбоциты	–4,14	0,64	28,7	0,0000	0,29	2,93
↑	Ретикулоциты	–5,72	1,30	11,0	0,0025	0,27	2,25
↑	Анизоцитоз	–3,83	0,47	10,7	0,0020	0,18	2,54
↓	Гемоглобин	–4,82	1,32	87,1	0,0000	0,48	–
↓	Цветной показатель	–4,81	1,15	75,7	0,0000	0,48	–
↑	АЛАТ	–2,74	0,36	9,09	0,0033	0,29	2,66
↓	Антиоксидантная активность плазмы	–0,38	0,35	59,9	0,0000	0,36	–
↑	Гидроперекись липидов	–2,58	0,87	88,4	0,0000	0,49	–
↑	α-амилаза сыворотки	–4,30	0,77	64,1	0,0000	0,50	2,72
↓	Щелочная фосфатаза	–1,92	0,43	52,0	0,0000	0,34	0,64
↑	Мочевина	–4,33	0,55	17,5	0,0003	0,39	–
↓	Общий белок	–7,72	2,31	30,2	0,0000	0,56	2,28
↑	Кортизол	–3,74	0,82	104,8	0,0000	0,56	1,32
↑	T_4 свободный	–6,34	1,41	114,8	0,0000	0,86	–
↓	ТТГ	–6,34	1,41	114,8	0,0000	0,86	–
↓	ЛГ	–2,70	0,48	51,8	0,0000	0,37	–
↓	ФСГ	–6,95	2,13	74,5	0,0000	0,80	–

Таким образом, при изучении параметров, отражающих функциональную активность нейроэндокринной и иммунной систем и влияющих на характер их взаимодействий, найдено изменение приобретенного и врожденного звеньев иммунной системы, а также повышение содержания стресс-реализующего гормона кортизола, тенденции к изменению содержания тиреоидных гормонов. При построении соответствующих моделей обнаружены значимые зависимости изменения ряда параметров, отражающих функции интегративных систем от экспозиции ванадия, марганца и кремния, что свидетельствует о возможности нарушения физиологических нейроэндокриноиммунных связей и появлении новых, приводящих с течением времени, возможно, к патологии.

2.3.6. Оценка изменений взаимосвязей иммунной и нейроэндокринной систем при воздействии ванадия, марганца, кремния

С целью уточнения межсистемных связей между маркерами эффекта регуляторных систем в условиях экспозиции химических веществ был проведен факторный анализ у мужчин трудоспособного возраста в группах контроля и наблюдения. На рис. 2.3, *а*, представлены межсистемные связи в группе контроля. В первом факторе наибольшую нагрузку дают различные субпопуляции лимфоцитов (F = 0,45–0,99; лимфоцитарный фактор). В него входят практически все исследованные субпопуляции лимфоцитов, необходимо отметить, что большинство субпопуляций, за исключением Th-лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$), а также несущие маркеры активации лимфоциты связаны с этим фактором обратной связью, кроме того этот фактор имеет прямую связь с IgE общим и IgM, АЛАТ и АСАТ (F = 0,53–0,66), с кортизолом (F = 0,45) этот фактор связан обратной связью, сравнительно слабая связь наблюдается с тестостероном, ТТГ (F = 0,32–0,37). Во втором факторе наибольшую значимость имеют показатели фагоцитарной активности (F = 0,75–0,98; фагоцитарный фактор). Также этот фактор включает в себя IgG и A (F = 0,36–0,68) и отрицательную связь с АЛАТ (F = 0,59) и АСАТ (F = 0,43), $CD16^+CD56^+$-, $CD3^+CD4^+$- и положительную с Т-лимфоцитами, несущими маркеры $CD3^+CD95^+$ (F = 0,31–0,62). Третий фактор – сенсибилизации/аллергизации, поскольку в нем наибольшую напряженность имеют маркеры эффекта, характеризующие аллергическую настроенность организма (содержание эозинофилов, эозинофильно-лимфоцитарный индекс, IgE – F от 0,30 до 0,93). При этом имеется связь с содержанием Th-лимфоцитов (F = 0,34 и 0,40), а известно, что Th2-лимфоциты являются основными соучастниками аллергических реакций [29]. Также зафиксирована связь с активированными лимфоцитами (F = 0,34–0,90), обратная связь прослеживается с $CD16^+CD56^+$-лимфоцитами (F = 0,46). Фактор гипофизарных половых гормонов наибольшую корреляцию имеет с содержанием ФСГ и пролактина (F = 0,74–0,82), а также В-лимфоцитов, обнаружена связь с абсолютным фагоцитозом и NK-клетками. Что касается «лептинового» фактора (F = 0,93), то лептин связан с содержанием АСАТ и АЛАТ, малонового диальдегида, моноцитов и Т-лимфоцитов (F = 0,41–0,55).

В случае факторного анализа показателей функциональной активности нейроэндокринной и иммунной систем мужчин группы наблюдения мы имеем как реаранжировку самих факторов, так и изменение составляющих их факторных нагрузок. В первом факторе наибольшую факторную нагрузку (F = 0,71–0,89) имеют, как и в группе контроля, различные

субпопуляции лимфоцитов, поэтому обозначим его как «лимфоцитарный», однако изменились как удельные вклады, в основном в сторону уменьшения, так и входящие в качестве значимых факторных нагрузок гормональные факторы, например, появляется связь с ЛГ (F = 0,74), изменяется с отрицательной на положительную связь с тестостероном (F = 0,41), усиливается связь с ТТГ (F = 0,64) и появляется с T_4 свободным (F = 0,45). В следующем факторе наибольшую факторную нагрузку имеет гормон лептин (F = 0,97), лептиновый фактор имеет как больший вес (в контрольной группе он 5-й), так и реаранжировку показателей: так, с этим фактором связаны NK-клетки ($CD16^+$-$CD56^+$-лимфоциты), а также цитотоксические $CD3^+$, $CD8^+$ (F = 0,50–0,81), IgG (F = 0,71), ряд биохимических параметров – АСАТ, АЛАТ, билирубин общий и прямой, общий белок крови (F = 0,50–0,81), а также гипофизарные гормоны ТТГ и пролактин (F = 0,35–0,64). Наибольшую факторную нагрузку в третьем факторе имеют показатели биохимической активности – общий и прямой билирубин, креатинин (F = 0,72–0,96), также с меньшей нагрузкой с ним связаны и прочие биохимические параметры – АСАТ, антиоксидантная активность плазмы (F = 0,42–0,49; метаболический фактор). Показатели иммунной системы, входящие в этот фактор с достаточной факторной нагрузкой: фагоцитарное число и процент фагоцитоза (F = 0,69–0,90), а также параметры, характеризующие напряженность сенсибилизации/аллергизации (F = 0,43–0,53), из гормональных параметров имеется слабая связь с половым гормоном пролактином (F = 0,39). В следующем факторе (фагоцитарном) наибольшую факторную нагрузку имеют различные показатели, характеризующие фагоцитарную активность лейкоцитов (F = 0,64–0,94), гораздо меньшую связь демонстрируют с этим показателем различные субпопуляции лимфоцитов (F = 0,33–0,37). При этом достаточную связь с этим фактором имеют ЛГ (F = 0,61), меньшая факторная нагрузка – с ФСГ (F = 0,33), T_4 свободным (F = 0,33), показателями биохимического состава крови (γ-ГТ, антиоксидантная активность плазмы – F = 0,49–0,68). В следующем факторе наибольшую факторную нагрузку имеет кортизол (F = 0,96), с ним связаны как общее число лимфоцитов (F = 0,96), так и различные субпопуляции лимфоцитов (B- и Th-лимфоциты; F = 0,40–0,76). Остальные факторы не имеют сильных факторных нагрузок или не интерпретируемы. Необходимо отметить, что изменение всех проанализированных выше маркеров эффекта в группе наблюдения имеет связь с повышением содержания марганца, ванадия и кремния в крови, о чем свидетельствует проведенный выше анализ моделирования зависимостей «маркер экспозиции – маркер эффекта» (см. табл. 2.19–2.21, рис. 2.3, *б*).

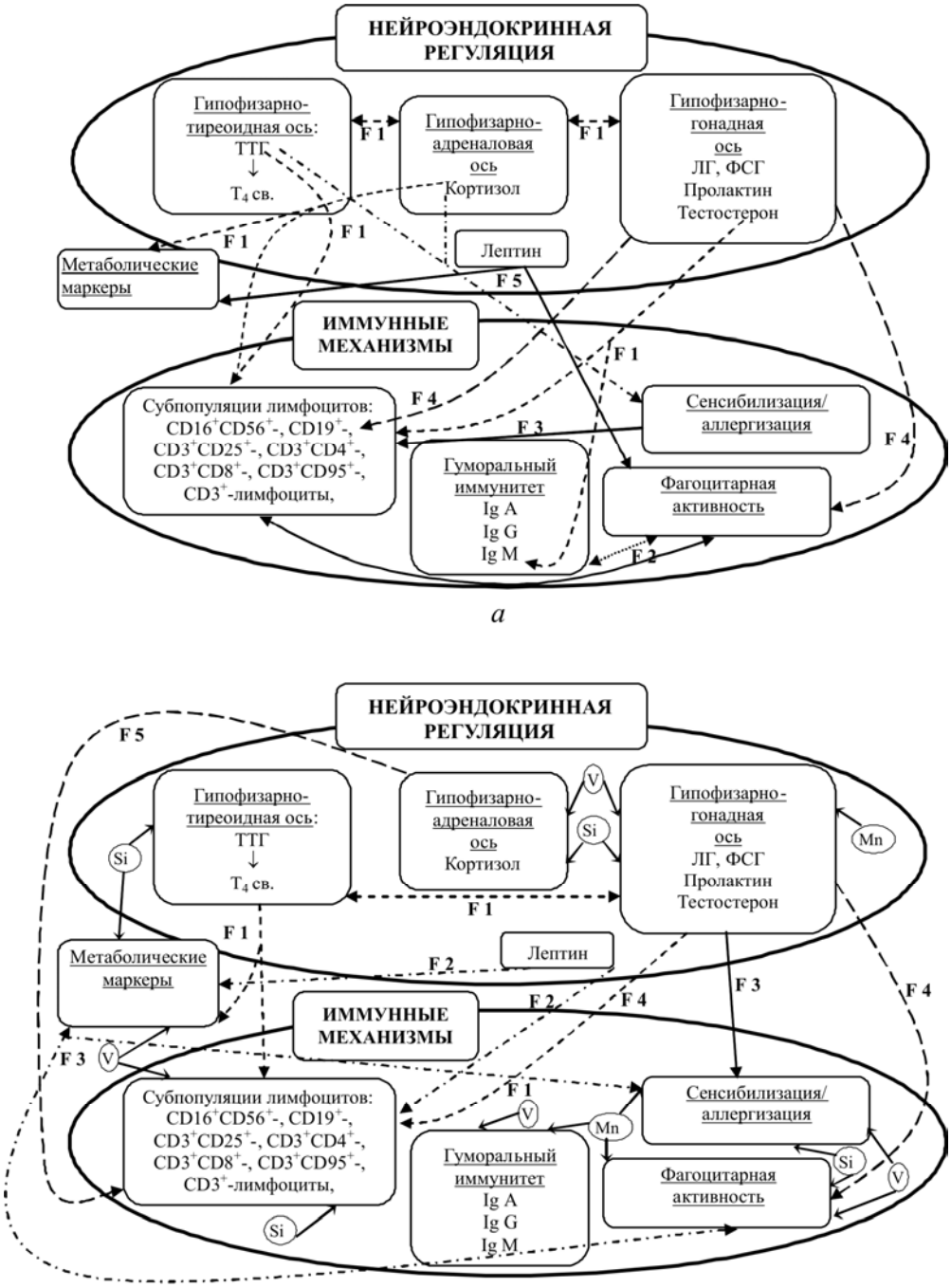


Рис. 2.3. Некоторые механизмы нейроэндокринной регуляции функций иммунной системы у мужчин трудоспособного возраста группы контроля (*а*) и наблюдения (*б*). *F* с соответствующей цифрой – факторы, V – ванадий, Mn – марганец, Si – кремний

Таким образом, как и у женщин репродуктивного возраста на текстильном производстве, у мужчин трудоспособного возраста, работающих на металлургическом предприятии, под воздействием химических факторов рабочей зоны происходит реаранжировка, изменение удельных весов вкладов, силы ассоциативных связей, трансформация взаимодействий внутри нейроэндокринной и иммунной систем, а также «ранние», не проявившиеся пока в виде конкретных нозологических форм, но с течением времени имеющие возможность привести к формированию различной патологии, изменения нейроэндокринной регуляции иммунной системы.

2.4. Гигиеническая оценка условий труда и особенностей статуса и взаимосвязей регуляторных систем у работников нефтегазодобывающего производства

2.4.1. Оценка условий труда на нефтегазодобывающем производстве

Всего на нефтегазодобывающем производстве обследованы 365 человек. Группу наблюдения составили 295 работников (56 женщин и 239 мужчин), непосредственно связанных со сбором продукции скважин и предварительной подготовки нефти. Профессиональный состав представлен следующими основными специальностями: операторы (по добыче нефти и газа, обезвоживающей и обессоливающей установки и товарный), машинист насосных станций. Группу контроля – 70 работников аппарата управления, из них 16 женщин и 54 мужчины. На работников в различной степени воздействуют следующие группы опасных и вредных производственных факторов: физические, химические и психофизиологические (прил. А, табл. 4) [26]. Воздействие химических факторов имеет комбинированный характер, основным и постоянным компонентом которого является сумма различных углеводородов. Комплекс вредных производственных фактов химической природы представлен преимущественно веществами 2–4-го класса опасности (нефть и ее компоненты, а также сероводород). По результатам проведенной на предприятии аттестации рабочих мест исследуемого подразделения установлено, что, согласно Р 2.2.2006-05 [91], на 80–100 % рабочих мест условия труда по химическому фактору оценены как вредные (табл. 2.22).

Таблица 2.22

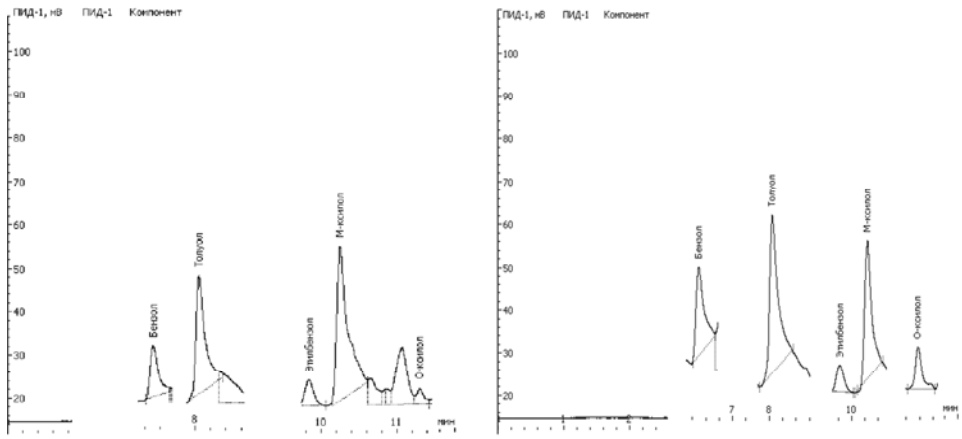
Содержание химических веществ в воздухе рабочей зоны на рабочих местах в цехах добычи нефти и газа нефтегазодобывающего предприятия

Профессия	Химические факторы	Фактическая концентрация, мг/м^3	ПДК, мг/м^3	Превышение ПДК, кол-во раз	Класс условий труда
Мастер	Углеводороды алифатические предельные $C_{1–10}$	$\frac{< 268}{62,75}$ *	900/300*	–	3.3
	Дигидросульфид смесь с углеводородами $C_{1–5}$	14,2	3	4,73	
Машинист насосной станции по закачке рабочего агента в пласт	Углеводороды алифатические предельные $C_{1–10}$	$\frac{< 268}{125,5}$	900/300	–	3.3
	Дигидросульфид смесь с углеводородами $C_{1–5}$	14,2	3	4,73	
Заведующий лабораторией	Углеводороды алифатические предельные $C_{1–10}$	$\frac{< 150}{60}$	900/300	–	3.3
	Дигидросульфид смесь с углеводородами $C_{1–5}$	14,2	3	4,73	
Оператор по добыче нефти и газа (обход)	Дигидросульфид смесь с углеводородами $C_{1–5}$	11,2	3	3,73	3.2
Оператор по добыче нефти и газа (откачка)	Дигидросульфид смесь с углеводородами $C_{1–5}$	3,21	3	1,07	3.2
Начальник участка добычи нефти	Углеводороды алифатические предельные $C_{1–10}$	$\frac{< 150}{14}$	900/300*	–	3.1
	Дигидросульфид смесь с углеводородами $C_{1–5}$	3,5	3	1,23	
Оператор товарный	Дигидросульфид смесь с углеводородами $C_{1–5}$	9,5	3	3,17	3.3
Мастер по добыче нефти, газа и конденсата	Углеводороды алифатические предельные $C_{1–10}$	$\frac{< 150}{14}$	900/300*	–	3.1
	Дигидросульфид смесь с углеводородами $C_{1–5}$	3,5	3	1,2	
Оператор по поддержанию пластового давления	Углеводороды алифатические предельные $C_{1–10}$	$\frac{< 150}{14}$	900/300*	–	2
	Дигидросульфид смесь с углеводородами $C_{1–5}$	1,5	3	–	

Примечание: * числитель – максимально разовая концентрация, знаменатель – среднесменная концентрация.

Выполнение технологических операций сопровождается выделением в воздух рабочей зоны химических веществ, преобладающее значение имеют углеводороды алифатические предельные $C_{1–10}$ (в пересчете на С), уровни которых не превышают гигиенические нормативы, и дигидросульфид в смеси с углеводородами $C_{1–5}$ (сероводород), содержание которого в воздухе рабочей зоны превышает допустимый уровень в 1,07–4,73 раза.

При выполнении хромато-масс-спектрометрических исследований воздуха рабочей зоны на производственных объектах данных подразделений идентифицированы ароматические углеводороды, предельные углеводороды, циклопарафины и ряд других органических соединений. На рис. 2.4 приведены фрагменты хроматограмм, показывающие идентификацию ароматических углеводородов (бензола, толуола, этилбензола, ксилолов) в воздухе рабочей зоны блока контроля качества и машиниста насосной станции по закачке рабочего агента в пласт. Воздействие производственных факторов носит интермиттирующий характер. В целом по уровню химического фактора условия труда соответствовали 2–3.3 классам с учетом наиболее высокой степени вредности.



а *б*

Рис. 2.4. Фрагменты хроматограмм с рабочих мест блока контроля качества (*а*) и машиниста насосной станции по закачке рабочего агента в пласт (*б*)

Коротко опишем действие найденных веществ на изучаемые системы. Как указано выше, основной путь поступления бензола и его гомоло-

гов в организм – ингаляционный [82, 83], эти соединения кроме общетоксического, имеют нейро-, иммуно- и репротоксикантные эффекты [82]. Нейротоксический эффект связан как с прямым действием на ЦНС, так и с изменением в обмене ацетилхолина и функциональными нарушениями гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [83, 101].

Бензол (C_6H_6). Относится к чрезвычайно опасным химическим веществам (1-й класс опасности) [27]. Преимущественный путь поступления ингаляционный, меньшие дозы – пероральным и перкутанным путем [82, 83, 181]. Действие характеризуется как политропное общетоксическое. Критические органы и системы – иммунная и ЦНС, соответственно, среди токсических эффектов выделяют иммунотоксический и сенсибилизирующий, а также нейротоксический эффекты [181]. Механизм иммунотоксического действия связан [73, 82, 83, 144, 181]:

♦ с прямым действием бензола и продуктов его метаболизма в организме на стволовые клетки костного мозга с развитием последующей цитопении (в том числе панлейкоцитарной) и нарушением иммуногенеза;

♦ активацией свободнорадикального окисления, ПОЛ и повреждением клеточных мембран;

♦ активацией мозгового и коркового вещества надпочечников, с активной продукцией соответствующих гормонов с развитием последующих дистрофических процессов;

♦ развитием нейродистрофического симптомокомплекса, вегетососудистой дисфункции;

♦ сенсибилизацией (гаптен);

♦ повышением ферментативной активности цитоплазмы лимфоцитов;

♦ ранней Т-клеточной цитопенией, позже присоединяется В-клеточная;

♦ снижением фагоцитарной активности.

Толуол (метилбензол, $C_6H_5CH_3$) – относится к 3-му классу опасности по воздействию на организм человека [27]. Путь поступления не отличается от бензола. К основным токсическим проявлениям относят нейро- и иммунотропный эффекты, которые связаны с угнетением лейкопоэтической функции организма, развивается лейкопения, нейтропения и лимфопения, однако на костный мозг действует в меньшей степени, чем бензол. На нейроэндокринную систему оказывает разнонаправленное действие: вызывает гипофункцию надпочечников с заинтересованностью высших регуляторных отделов (гипоталамус) с одновременной гиперфункцией щитовидной железы [42, 82, 83].

Крезолы (C_7H_8O) и **ксилолы** ($C_6H_4(CH_3)_2$) – гомологи бензола, имеют по три изомера (орто-, мета-, пара-кризол и орто-, мета-, пара-ксилол). По своему воздействию на организм человека принадлежат к 3-му классу опасности [27]. Пути поступления сходны с бензолом [83]. Действие на организм подобно таковому прочих аналогов, однако большинство исследователей отмечают меньшее общетоксическое действие. Как и прочие ароматические углеводороды, поражают ЦНС и костный мозг [42, 83, 181].

2.4.2. Характеристика контаминации биосред у работающих в условиях воздействия органических соединений на нефтегазодобывающем производстве

Как видно из табл. 2.23, при химико-аналитическом исследовании содержания в крови органических соединений у работников группы наблюдения обнаружено присутствие бензола и толуола, содержание которых в крови у обследованных контрольной группы ниже предела обнаружения. Содержание ксилолов и этилбензола при анализе средних величин ниже предела обнаружения как в группе наблюдения, так и в контрольной. Однако в группе наблюдения встречаются единичные случаи обнаружения о-, м-, п-ксилолов (пять наблюдений) и этилбензола (шесть наблюдений из 295 человек в группе наблюдения), в группе контроля все показатели этих параметров лежат ниже предела обнаружения, т.е. фактически данные ксенобиотики отсутствуют в организме людей группы контроля.

Таким образом, по результатам исследования воздуха рабочей зоны найдено повышенное содержание ряда органических соединений, при этом химико-аналитическое исследование сыворотки крови работающих в этих условиях показало значимое повышение содержания бензола и толуола.

Таблица 2.23

Содержание органических веществ в крови обследованных работников

Показатель	Группа		*p*
	контроля	наблюдения	
Бензол	н.п.о	0,0087 ± 0,0004	0,0000
О-ксилол	н.п.о.	н.п.о	–
П-,м-ксилол	н.п.о	н.п.о	–
Толуол	н.п.о	0,0103 ± 0,0007	0,0000
Этилбензол	н.п.о	н.п.о	–

2.4.3. Анализ состояния здоровья работников нефтегазодобывающего предприятия

При сравнительном анализе выявлено, что в группе наблюдения заболевания системы кровообращения встречаются в 1,5 раза чаще, чем в группе контроля (42,4 и 28,6 % соответственно, $p<0,05$), заболевания эндокринной системы и обмена веществ в 2,4 раза чаще (20,34 и 8,57 % соответственно, $p<0,05$).

Структура заболеваний эндокринной системы, нарушения питания и обмена веществ представлены ожирением, обусловленным избыточным поступлением энергетических ресурсов – у 10,1 % (8,4 % в группе контроля), инсулиннезависимым сахарным диабетом – у 4,4 % (0 % в группе контроля). Метаболический синдром и отдельные его составляющие (абдоминальное ожирение, дислипидемия, нарушения углеводного обмена) являются значимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

При оценке связи условий труда с состоянием здоровья работающих установлена причинно-следственная связь с условиями работы для заболеваний эндокринной системы (*OR* = 2,72; 95 % *CI* = 1,08–6,86; *RR* = 2,37; 95 % *CI* = 1,07–5,26) при этиологической доле *EF* = 57,86 % (степень профессиональной обусловленности – высокая). Среди заболеваний эндокринной системы и обмена веществ превалирует нарушение обмена веществ, проявляющееся преимущественно метаболическим синдромом. Метаболический синдром и отдельные его составляющие (абдоминальное ожирение, дислипидемия, нарушения углеводного обмена) являются значимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие указанных изменений обусловило установление причинно-следственных связей условий труда с заболеваниями системы кровообращения (артериальной гипертензией) у работающих в условиях экспозиции химических факторов (*OR* = 2,22; 95 % *CI* = 1,13–4,38; *RR* = 1,71; 95 % *CI* = 1,08–2,71; *EF* = 41,63 %, степень связи с работой – средняя).

2.4.4. Выявление маркеров эффекта со стороны регуляторных систем у работающих в условиях воздействия органических соединений

Обобщение результатов углубленного исследования общеклинических и биохимических показателей, а также параметров иммунной и нейроэндокринной систем у работающих в условиях экспозиции ряда органических соединений в сравнении с показателями группы контроля

позволило выделить комплекс отклонений лабораторных показателей (маркеров эффекта). Как видно из табл. 2.24, при анализе показателей общеклинических и биохимических параметров значимое отличие между группами контроля и наблюдения найдено в данных параметров антиоксидантной активности плазмы. Так, в группе наблюдения она выше, чем в контроле. Это говорит о напряженности антиоксидантной системы организма работающих в условиях экспозиции органических соединений на нефтегазодобывающем производстве. Также, с учетом повышения в данной группе частоты сердечно-сосудистых заболеваний (см. предыдущий раздел), обращает на себя внимание значимое повышение проатерогенных ЛПНП по кратности превышения нормы. Хотя остальные показатели содержания проатерогенных фракций и индекс атерогенности не превышают в группе наблюдения данных группы контроля, ряд из них выше показателей физиологической нормы (общий холестерин, индекс атерогенности; см. табл. 2.24). Также в группе наблюдения имеется относительное повышение содержания мочевой кислоты по сравнению с группой контроля по кратностям превышения физиологической нормы. При анализе содержания общего белка, а также отдельных белковых фракций обнаружена тенденция к повышению их содержания по сравнению с группой контроля, ряд фракций (α_2-глобулины, β-глобулины, γ-глобулины) повышен и при сравнении с физиологической нормой. Анализ нормированных по отношению к контролю биохимических и общеклинических показателей крови в группе наблюдения (табл. 2.26) демонстрирует сходную динамику.

Показатели активности нейроэндокринной и иммунной систем в группе наблюдения (см. табл. 2.25) демонстрируют следующие особенности: несмотря на наличие повышения содержания общего содержания γ-глобулинов (см. табл. 2.24) не найдено значимого повышения содержания отдельных фракций иммуноглобулинов, за исключением значимого повышения как при сравнении с группой контроля, так и с физиологической нормой IgE общего, маркера аллергической настроенности организма. В группе наблюдения повышены по сравнению с физиологической нормой и другие маркеры аллергизации/сенсибилизации: содержание эозинофилов и эозинофильно-лимфоцитарный индекс. Показатели функциональной активности фагоцитарного звена иммунной системы в группе наблюдения имеют тенденцию к угнетению. Так, обнаружено значимое снижение абсолютного фагоцитоза и фагоцитарного числа при анализе их средних величин в группе наблюдения

по сравнению с группой контроля, при этом фагоцитарное число при сравнении с физиологической нормой снижено в 44 % случаев у работников группы наблюдения. Оценка нормированных по отношению к контролю показателей функций иммунной системы показывает снижение также и процента фагоцитоза в группе наблюдения (см. табл. 2.26). Найденные у работников нефтегазодобывающего предприятия изменения со стороны иммунной системы можно сравнить с ранее опубликованными данными. Так, у работающих на предприятии по добыче нефти в зоне, где за 20 лет до этого были проведены промышленные ядерные взрывы, исследователи обнаружили снижение Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарной активности и повышение уровня иммуноглобулинов всех классов, а при идентификации показателей иммунитета у работающих на нефтедобыче без возможного воздействия радионуклидов обнаружена еще более выраженная супрессия иммунной системы [108]. В данном исследовании в группе наблюдения со стороны иммунной системы найдено угнетение фагоцитарной реакции и увеличение содержания в крови работающих в условия воздействия органических соединений IgE общего. Несмотря на повышение γ-глобулина, не найдено значимого возрастания отдельных иммуноглобулиновых фракций, за исключением IgE общего.

Анализ параметров нейроэндокринной системы в группе наблюдения как по средним, так и по нормированным величинам (см. табл. 2.25, 2.26) показывает повышенное содержание стресс-реализующего гормона кортизола с одновременным возрастанием относительно контрольной группы концентрации регулирующего его содержание АКТГ, что может говорить о наличии стрессовой нагрузки. Также найдено увеличение содержания в группе наблюдения по сравнению с контролем и антистрессового нейромедиатора серотонина, который может выступать в роли компенсаторного и защитного механизма при стрессовой реакции. Обнаружено значимое снижение концентрации T_4 свободного в группе наблюдения по сравнению с контрольной.

Содержание «регуляторных» половых гормонов у мужчин группы наблюдения достоверно не отличается от такового в группе контроля, при этом имеется снижение как при анализе средних величин (табл. 2.27), так и нормированных по отношению к контролю (значение нормированного показателя минус 0,57; нормированный *CI* при $p<0{,}001$ равен 0,53) содержания основного «регулируемого» мужского полового гормона тестостерона, что может свидетельствовать о дисфункциональных расстройствах в гипоталамо-гонадном регуляторном контуре. С одной стороны,

Таблица 2.24

Показатели общего и биохимического анализа крови обследованных

Показатель	Физиол. норма	Группа						Межгрупповое различие (p)	
		контроля			наблюдения				
		$M \pm m$	выше нормы, %	ниже нормы, %	$M \pm m$	выше нормы, %	ниже нормы, %	по средним	по кратностям превышения нормы
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
α-амилаза сыворотки, Е/дм^3	28–100	63,33 ± 4,68	6,35	0,00	57,59 ± 2,35	4,42	4,08	0,0295	0,1834
γ-ГТ, Е/дм^3	7–50	48,91 ± 13,54	29,69	0,00	48,23 ± 6,29	29,93	0,00	0,9286	0,9233
АЛАТ, Е/дм^3	0–42	27,94 ± 2,72	15,63	0,00	30,58 ± 2,33	16,33	0,00	0,1437	0,0089
АСАТ, Е/дм^3	0–37	28,88 ± 3,65	18,75	0,00	28,89 ± 2,32	12,93	0,00	0,9953	0,8393
Малоновый диальдегид плазмы, мкмоль/см^3	1,8–2,5	3,01 ± 0,18	68,75	0,00	2,91 ± 0,12	54,08	11,90	0,3506	0,9059
Антиоксидантная активность плазмы, %	36,2–38,6	34,73 ± 1,7	35,94	51,56	38,39 ± 0,73	47,62	38,78	0,0001	0,0001
Билирубин общий, мкмоль/дм^3	0–19	12,4 ± 1,58	10,94	0,00	12,41 ± 0,71	11,90	0,00	0,9915	0,9493
Билирубин прямой, мкмоль/дм^3	0–4,3	3,73 ± 0,37	28,57	0,00	3, 34 ± 0,22	16,67	0,00	0,0679	0,7042
Щелочная фосфатаза, Е/дм^3	64–306	88,05 ± 5,73	0,00	25,81	89,95 ± 2,97	0,00	32,08	0,5571	0,4356
Глюкоза, ммоль/дм^3	4,0–6,1	4,47 ± 0,2	1,56	21,88	5,41 ± 0,13	15,41	3,42	0,0000	0,0169
Триглицериды кровь, ммоль/дм^3	0,3–1,7	1,94 ± 1,01	26,56	0,00	1,69 ± 0,13	32,65	0,00	0,6162	0,3834
Холестерин ЛПВП, ммоль/дм^3	1,42–10	1,21 ± 0,08	0,00	75,00	1,19 ± 0,05	0,00	81,63	0,6215	0,2834
Холестерин ЛПНП, ммоль/дм^3	0–3,9	3,34 ± 0,21	23,44	0,00	3,43 ± 0,12	26,19	0,00	0,4278	0,0346
Холестерин ЛПОНП, ммоль/дм^3	0,26–1,04	0,74 ± 0,16	18,75	7,81	0,85 ± 0,06	24,83	0,68	0,1984	0,7045
Холестерин общий, ммоль/дм^3	0–5,16	5,17 ± 0,3	56,25	0,00	5,38 ± 0,14	59,18	0,00	0,2042	0,2597
Индекс атерогенности, усл. ед.	1,98–2,51	4,18 ± 0,29	90,63	3,13	4,34 ± 0,13	97,96	0,34	0,3140	0,4314
Калий, ммоль/дм^3	3,6–5,5	4,43 ± 0,17	0,00	0,00	4,41 ± 0,05	1,03	0,68	0,8114	0,3070
Креатинин, мкмоль/дм^3	44–97	87,36 ± 10,06	10,94	0,00	87,97 ± 1,73	31,97	0,68	0,9042	0,5491
Мочевая кислота, ммоль/дм^3	140–420	346,43 ± 19,07	25,40	0,00	360,35 ± 10,36	28,67	1,02	0,2021	0,0119
Мочевина, ммоль/дм^3	1,7–8,3	7,1 ± 2,6	9,38	0,00	6,07 ± 0,18	8,84	0,00	0,4310	0,3254
Натрий, ммоль/дм^3	135–155	138,51 ± 4,53	0,00	11,48	135,77 ± 0,92	0,00	32,53	0,2383	0,0000

Окончание табл. 2.24

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
СРБ, мг/дм^3	0–12	7,55 ± 2,5	6,25	0,00	6,08 ± 0,61	4,42	0,00	0,2568	0,2839
Общий белок, г/дм^3	66–87	72,73 ± 1,01	0,00	3,13	74,59 ± 1,0	3,45	4,14	0,0101	0,0735
Электрофорез белков: общий белок, г/дм^3, в том числе белковые фракции:	66–87	74,31 ± 1,75	0,00	0,00	76,51 ± 1,36	6,93	0,99	0,0417	0,0807
альбумины, г/дм^3	38–51	41,81 ± 1,19	0,00	0,00	43,19 ± 1,0	6,93	11,88	0,0700	0,3836
α_1-глобулины, г/дм^3	2–4	2,26 ± 0,2	0,00	18,75	3,16 ± 0,24	0,00	15,84	0,0000	0,9053
α_2-глобулины, г/дм^3	4–8	6,29 ± 0,96	6,25	0,00	9,98 ± 0,79	27,72	1,98	0,0000	0,9077
β-глобулины, г/дм^3	5–10	10 ± 0,67	62,50	0,00	14,7 ± 1,03	52,48	0,00	0,0000	0,3922
γ-глобулины, г/дм^3	6–12	13,85 ± 1,45	81,25	0,00	20,41 ± 1,73	74,26	0,00	0,0000	0,9338
Гематокрит (HCT), %	35–51	38,75 ± 1,04	0,00	17,19	45,1 ± 0,6	3,42	1,71	0,0000	0,0020
Средняя концентрация гемоглобина внутри эритроцита (MCHC), г/дм^3	322–368	372,22 ± 2,3	68,75	0,00	326,17 ± 3,68	0,34	32,53	0,0000	0,0000
Средний объем эритроцита (MCV), мкм^3	80–100	80,03 ± 1,09	0,00	42,19	93,01 ± 0,94	4,45	2,40	0,0000	0,0001
Средний объем тромбоцитов (MPV), мкм^3	8,8–9,2	8,01 ± 0,17	4,69	87,50	8,18 ± 0,12	6,51	81,51	0,1029	0,2040
Анизоцитоз эритроцитов (RDWc), %	11,5–14,5	11,68 ± 0,3	3,13	32,81	13,95 ± 0,81	9,25	0,34	0,0000	0,0885
Гемоглобин, г/дм^3	120–174	145,73 ± 4,15	3,13	7,81	147,48 ± 2,09	1,02	4,44	0,4540	0,7699
Лейкоциты, 10^9/дм^3	4–9	6,91 ± 0,45	12,50	3,13	7,16 ± 0,22	15,02	0,34	0,3277	0,0832
Лимфоциты, %	30–34	35,78 ± 1,82	53,13	15,63	36,58 ± 1,12	58,36	21,16	0,4572	0,5941
Моноциты, %	3–4	5,94 ± 0,55	70,31	1,56	6,31 ± 0,31	73,04	6,83	0,2459	0,1865
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,0–3,0	1,2 ± 0,15	1,56	0,00	1,25 ± 0,06	0,00	0,00	0,5647	0,3180
Ретикулоциты, %	0–1	0,68 ± 0,07	9,23	1,54	0,52 ± 0,02	3,07	0,34	0,0000	0,7306
Сегментоядерные нейтрофилы, %	47–56	52,89 ± 1,94	32,81	18,75	53,06 ± 1,11	35,15	24,57	0,8766	0,8842
Эозинофилы, %	0,5–3,0	3,83 ± 0,39	46,88	0,00	3,25 ± 0,27	35,15	0,00	0,0164	0,8030
Абс. число эозинофилов, 10^6/дм^3	150–350	263,06 ± 32,68	25,00	18,75	226,51 ± 19,08	19,11	40,61	0,0552	0,0001
СОЭ, мм/ч	3–20	7,03 ± 1,01	1,56	7,81	7,16 ± 0,61	5,46	11,60	0,8229	0,9686
Тромбоциты, 10^9/дм^3	180–320	231,2 ± 9,69	1,56	3,13	254,99 ± 6,54	12,29	6,48	0,0001	0,1173
Цветной показатель, пг	27–31	29,36 ± 0,47	9,38	9,38	29,83 ± 0,35	11,95	3,75	0,1079	0,2212
Эозинофильно-лимфоцитарный индекс, усл. ед.	0,015–0,02	0,09 ± 0,01	100,00	0,00	0,08 ± 0,01	91,47	0,34	0,1260	0,1185
Эритроциты, 10^{12}/дм^3	4,0–5,8	4,85 ± 0,11	0,00	6,25	4,9 ± 0,07	0,34	6,48	0,4382	0,9368

Таблица 2.25

Иммунологические и гормональные показатели обследованных

Показатель	Физиол. норма	Группа						Межгрупповое различие (p)	
		контроля			наблюдения				
		$M \pm m$	выше нормы, %	ниже нормы, %	$M \pm m$	выше нормы, %	ниже нормы, %	по средним	по кратностям превышения нормы
IgG, г/дм^3	11,38–13,06	12,08 ± 0,46	29,69	34,38	12,13 ± 0,22	28,18	39,86	0,8620	0,9813
IgM, г/дм^3	1,62–2,2	1,24 ± 0,07	0,00	90,63	1,18 ± 0,02	0,00	96,91	0,1388	0,1493
IgA, г/дм^3	1,18–1,6	2,05 ± 0,15	75,00	7,81	2,1 ± 0,07	82,82	3,09	0,4810	0,8100
IgE общий, МЕ/см^3	0–49,9	88,36 ± 24,89	43,75	0,00	150,11 ± 20,9	58,22	0,00	0,0002	0,0001
Абс. фагоцитоз, 10^9/дм^3	0,964–2,988	2,42 ± 0,22	26,56	0,00	2,18 ± 0,1	13,65	3,41	0,0422	0,1841
Процент фагоцитоза	35–60	54,02 ± 2,11	23,44	1,56	47,13 ± 1,17	6,48	8,19	0,0000	0,0001
Фагоцитарное число, усл. ед.	0,8–1,2	0,99 ± 0,07	17,19	20,31	0,85 ± 0,03	5,46	44,03	0,0001	0,0000
Фагоцитарный индекс, усл. ед.	1,5–2,0	1,82 ± 0,07	20,31	6,25	1,8 ± 0,04	23,89	14,68	0,6439	0,1751
АКТГ, пг/см^3	8,3–57,8	21,93 ± 7,6	0,00	0,00	69,79 ± 23,32	39,34	1,64	0,0002	0,0168
Кортизол, нмоль/см^3	150–660	378,4 ± 35,53	3,13	1,56	471,8 ± 25,1	9,93	3,42	0,0000	0,0263
ТТГ, мкМЕ/см^3	0,3–4,0	1,21 ± 0,19	1,56	0,00	1,32 ± 0,09	0,68	0,00	0,2838	0,6388
T_4 свободный, пмоль/дм^3	10–25	17,1 ± 0,68	0,00	0,00	16,24 ± 0,37	0,68	0,00	0,0276	0,1716
Серотонин, нг/см^3	40–450	161,7 ± 20,75	1,56	6,25	275,7 ± 14,9	15,12	1,72	0,0000	0,0072

Таблица 2.26

Значимые нормированные по отношению к контрольной группе лабораторные показатели группы наблюдения

Показатель	Значение	Показатель	Значение
Тромбоциты	0,50***	α_1-глобулины	2,11***
Ретикулоциты	–0,51***	α_2-глобулины	1,78***
MCHC	–4,09***	β-глобулины	3,05***
MCV	2,45***	γ-глобулины	2,08***
RDWc	1,56***	IgE общий	0,51***
α-амилаза сыворотки	–0,25*	Процент фагоцитоза	–0,67***
Антиоксидантная активность плазмы	0,44***	Фагоцитарное число	–0,44***
Глюкоза	0,98***	АКТГ	3,14***
Общий белок	0,38**	Кортизол	0,54***
Электрофорез белков: общий белок	0,58***	Серотонин	1,12***
Альбумины	0,53***	T_4 свободный	–0,26*

Примечание: нормированные доверительные интервалы: при $p<0,05$ (*) равен 0,25; при $p<0,01$ (**) равен 0,33; при $p<0,001$ (***) равен 0,43.

Таблица 2.27

Показатели содержания половых гормонов у обследованных мужчин, работающих на нефтегазодобывающем предприятии

Показатель	Физиол. норма	Группа		p
		контроля	наблюдения	
Лептин, нг/см^3	0,5–13,8	5,25 ± 0,87	5,09 ± 0,99	0,91
Пролактин, мМЕ/дм^3	53–360	182,22 ± 11,91	182,8 ± 13,4	0,98
ФСГ, МЕд/дм^3	1,37–13,58	5,97 ± 0,64	5,42 ± 0,54	0,51
ЛГ, МЕд/дм^3	0,5–10,0	6,4 ± 0,46	6,94 ± 0,44	0,40
Тестостерон, нмоль/дм^3	5,9–38	5,98 ± 0,43	4,49 ± 0,27	0,005

общеизвестно о нарушении продукции мужских половых гормонов в результате воздействия различных производственных факторов, с другой стороны, данный эффект может быть не прямым [276], а опосредованным повышением активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [260, 330].

Таким образом, анализ показателей нейроэндокринной и иммунной систем у работающих на нефтегазодобывающем производстве в условиях воздействия органических соединений позволил установить, что в группе наблюдения имеются признаки активации гипофизарно-надпочечниковой оси с повышением концентрации кортизола и регулирующего его концентрацию АКТГ. В целом мы можем говорить о наличии активации гипофизарно-надпочечниковой оси при воздействии химических производ-

ственных факторов, так как во всех экспонированных группах работающих имеются признаки повышения концентрации кортизола по сравнению с неэкспонированными группами. О заинтересованности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при ответе на химические факторы производственной и окружающей среды хорошо известно [311]. Часть авторов рассматривает химические факторы как своеобразный стрессор [283, 310], наряду с физическими и психоэмоциональными воздействиями, и, таким образом, в ответ на воздействие химических факторов развивается своеобразная «стресс-подобная» реакция. С этими данными согласуется найденное в настоящем исследовании повышение в группе наблюдения на нефтегазодобывающем предприятии антистрессового нейромедиатора серотонина. О связи между серотонином и кортизолом во время интенсивного стресса говорится в [305], в частности показано, что индивидуумы с разными генетическими вариантами серотониновых транспортеров и глюкокортикоидных рецепторов демонстрируют разную концентрацию кортизола в ответ на стресс, что еще раз подчеркивает зависимость наблюдаемых феноменов от экспрессии соответствующих типов рецепторов [305]. Вообще наблюдаемое в настоящей работе изменение концентрации различных регуляторных молекул может быть связано не только с прямым или опосредованным действием химических факторов на органы-продуценты, но и с изменением чувствительности и/или числа соответствующих рецепторов [208, 210, 218].

В целом при анализе изменений регуляторных систем на трех изученных предприятиях (текстильном, металлургическом и нефтегазодобывающем) у работающих в условиях экспозиции химических веществ и соединений (наблюдение) обнаружены изменения, свойственные для всех экспонированных групп: дисбаланс и напряженность про- и противооксидантных систем, тенденция к повышению неспецифической сенсибилизации организма трудящихся в этих условиях. Со стороны врожденных механизмов иммунной системы наблюдается тенденция к угнетению фагоцитарной активности лейкоцитов.

2.4.5. Анализ моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» у работающих в условиях экспозиции органических соединений

При анализе данных зависимостей, полученных при построении моделей, в которых маркером экспозиции является бензол (табл. 2.28), найдены значимые связи между изменением (повышением) IgE, содержание которого повышено в группе наблюдения (см. табл. 2.25, 2.26),

Таблица 2.28

Параметры моделей «маркер экспозиции – маркер эффекта» для бензола

Направление эффекта	Маркер эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	p	Коэффициент детерминации (R^2)	НУ
		b0	b1				
↑	IgE общий	0,210	1,275	160,7	0,000	0,32	
↓	IgM	3,040	10,080	283,5	0,000	0,45	
↓	IgA	–3,296	2,737	22,6	0,000	0,26	0,030
↑	Абс. число эозинофилов	–1,399	1,412	121,2	0,000	0,26	
↓	Абсолютный фагоцитоз	–3,697	6,277	198,9	0,000	0,36	0,0286
↓	АКТГ	–4,222	2,887	43,09	0,000	0,12	
↓	Антиоксидантная активность плазмы	–0,371	1,929	211,7	0,000	0,38	
↑	Гидроперекись липидов	–1,101	5,033	520,6	0,000	0,60	
↓	Лейкоциты	–4,705	3,162	49,5	0,000	0,13	
↑	Малоновый диальдегид плазмы	0,246	3,006	599,4	0,000	0,63	
↑	Моноциты	0,919	4,313	324,5	0,000	0,48	0,0210
↑	Мочевина	–2,375	3,171	194,3	0,000	0,36	
↓	Общий белок	–3,234	5,609	646,9	0,000	0,65	0,0122
↑	Ретикулоциты	–3,167	4,289	189,6	0,000	0,35	0,0300
↓	Сегментоядерные нейтрофилы	–1,153	1,843	151,4	0,000	0,30	0,0255
↑	Серотонин	–2,012	6,671	635,8	0,000	0,65	
↑	СРБ	–3,054	5,580	354,4	0,000	0,50	
↑	T_4 свободный	–5,142	7,983	115,1	0,000	0,26	
↑	Триглицериды	–0,812	2,075	75,2	0,000	0,18	0,0209
↓	Тромбоциты	–2,885	7,249	711,6	0,000	0,67	
↓	Фагоцитарное число	–0,459	1,875	137,8	0,000	0,28	
↓	Цветной показатель	–3,132	3,569	121,3	0,000	0,26	0,0298
↑	Эозинофилы	–0,509	0,410	8,156	0,005	0,02	
↑	Эозинофильно-лимфоцитарный индекс	2,479	2,849	247,8	0,000	0,42	
↓	Эритроциты	–2,720	3,442	99,4	0,000	0,22	
↓	Холестерин ЛПВП	1,350	6,434	579,09	0,000	0,62	
↓	Лептин	–4,116	18,831	327,5	0,000	0,49	
↑	Холестерин ЛПОНП	–1,241	6,334	480,9	0,000	0,58	
↑	ФСГ	–4,116	18,831	327,5	0,000	0,49	
↓	ДГЭА-с	–2,882	3,875	106,4	0,000	0,24	
↓	Тестостерон	3,372	1,299	59,1	0,000	0,15	

а также снижением содержания IgM и IgA с повышением содержания в крови бензола. Кроме доказанной связи повышения концентрации IgE, повышенное содержание бензола в крови при построении модели логистической регрессии положительно коррелирует с возрастанием содержания эозинофилов и эозинофильно-лимфоцитарным индексом (см. табл. 2.28), параметрами, повышенными в группе наблюдение в сравнении с физиологической нормой (см. табл. 2.24, 2.26). Имеется зависимость между повышенной концентрацией бензола и снижением параметров фагоцитарной активности. Согласно построенным моделям, бензол увеличивает параметры, характеризующие прооксидантные механизмы (увеличение гидроперекиси липидов, малонового диальдегида плазмы), и снижает антиоксидантную активность. Повышенные концентрации бензола связаны со снижением содержания форменных элементов (эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, сегментоядерные нейтрофилы), цветного показателя и общего белка. Также имеется тенденция к снижению в этих условиях АКТГ и повышению T_4 свободного, при этом в группе наблюдения отмечаются прямо противоположные явления, что, возможно, связано с подключением дополнительных регуляторных влияний прочих регуляторных гормонов (см. табл. 2.25, 2.26). Также зафиксирована прямая связь между концентрацией серотонина, содержание которого повышено в группе наблюдения, и обратная – с тестостероном, содержание которого снижено у работающих в условиях воздействия химических факторов по сравнению с таковым в группе контроля. Также получены значимые связи между содержанием проатерогенных (прямая связь) и противоатерогенных (обратная) липопротеинов. Негативно бензол влияет и на концентрацию в крови лептина и ДГЭА-с.

При анализе моделей логистической регрессии «маркер экспозиции – маркер эффекта», где в качестве экспозиционного фактора действует толуол, найдены разнонаправленные связи повышения толуола с концентрацией в крови IgG (повышение) и IgA (снижение) (табл. 2.29). Маркеры, характеризующие аллергическую настроенность, имеют тенденцию к повышению, связанную с возрастанием содержания в крови контаминанта. Также имеется прямая зависимость между биохимическими показателями, характеризующими активность гепатобилиарной системы (АСАТ, АЛАТ, билирубин прямой и общий), и содержанием толуола. Как показал анализ моделей, толуол негативно влияет на содержание большинства форменных элементов крови (эритроциты, лейкоциты, моноциты). Толуол положительно коррелирует с активацией

маркеров воспалительных реакций СРБ и СОЭ. Как и бензол, толуол повышает концентрацию проатерогенных и снижает содержание антиатерогенных фракцией липопротеинов, а также уменьшает содержание общего белка. Негативное влияние толуол оказывает и на показатели фагоцитарной активности лейкоцитов. Толуол связан с повышением концентрации ряда гормонов (кортизол, T_4 свободный, ДГЭА-с, ЛГ, лептин).

Таблица 2.29

Параметры моделей «маркер экспозиции – маркер эффекта» для толуола

Направление эффекта	Маркер эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	p	Коэффициент детерминации (R^2)	НУ
		b0	b1				
↑	IgG	–0,94	13,88	64,10	0,000	0,16	
↓	IgA	–3,14	80,76	2024,26	0,000	0,87	
↑	Абс. число эозинофилов	–1,46	13,73	21,43	0,000	0,26	0,0013
↓	Абсолютный фагоцитоз	–3,40	55,37	431,54	0,000	0,60	
↑	АЛАТ	–1,65	9,02	15,41	0,000	0,04	
↑	Анизоцитоз	–3,86	120,4	6103,56	0,000	0,95	
↑	АСАТ	–1,95	25,56	68,22	0,000	0,17	
↑	Билирубин общий	–2,21	24,53	68,80	0,000	0,17	
↑	Билирубин прямой	–1,60	29,72	197,74	0,000	0,37	
↓	Гемоглобин	–2,95	54,74	327,37	0,000	0,51	0,0057
↑	Гидроперекись липидов	–1,09	44,89	253,85	0,000	0,45	
↑	Кортизол	–2,37	52,19	639,60	0,000	0,67	0,0093
↓	Лейкоциты	–4,12	202,9	170,94	0,000	0,77	
↓	Лимфоциты	–1,44	12,54	38,08	0,000	0,10	
↓	Моноциты	–3,01	82,51	701,00	0,000	0,68	
↑	Мочевина	–2,27	28,77	174,27	0,000	0,36	
↓	Общий белок	–3,14	73,98	1931,81	0,000	0,87	0,0038
↓	Процент фагоцитоза	–2,50	25,87	47,49	0,000	0,14	
↑	Ретикулоциты	–3,16	60,17	2307,72	0,000	0,88	
↑	СОЭ	–3,16	98,48	809,27	0,000	0,72	
↑	СРБ	–3,38	90,18	1717,30	0,000	0,84	
↑	T_4 свободный	–5,49	593,8	4728,39	0,000	0,95	
↓	Тромбоциты	–2,89	73,91	1483,73	0,000	0,83	
↓	Фагоцитарный индекс	–1,99	48,21	760,09	0,000	0,70	
↓	Цветной показатель	–2,81	53,83	1519,11	0,000	0,84	
↑	Эозинофилы	–0,57	8,28	16,48	0,000	0,05	
↓	Эритроциты	–2,96	83,46	529,88	0,000	0,62	
↓	Холестерин ЛПВП	1,37	11,46	14,00	0,000	0,04	0,0010
↑	Холестерин ЛПНП	–1,02	19,86	29,33	0,000	0,08	
↑	Лептин	–1,72	74,15	217,26	0,000	0,43	
↑	Холестерин ЛПОНП	–1,29	17,26	59,11	0,000	0,15	
↓	α-амилаза сыворотки	–3,29	41,01	308,07	0,000	0,52	
↑	ДГЭА-с	–2,75	189,1	1992,62	0,000	0,88	
↑	ЛГ	–3,43	375,3	3429,29	0,000	0,92	

При проведении факторного анализа у мужчин трудоспособного возраста в обеих группах с последующей интерпретацией его результатов, учитывающей моделирование зависимостей «маркер экспозиции – маркер эффекта», найдено, что в первом факторе группы контроля (см. рис. 2.5, *а*) наибольшую значимость имеют маркеры, связанные с показателями фагоцитарной активности (F = 0,85–0,92), обозначим его как фактор фагоцитарной активности. Также этот фактор включает в себя показатели содержания ряда гормонов – кортизола и ДГЭА-с (F = 0,48–0,59), что имеет физиологическое объяснение, связанное с участием указанных гормонов в регуляции фагоцитарной активности лейкоцитов [252, 327]. Второй фактор – аллергизации/сенсибилизации, поскольку в нем наибольшую напряженность имеют маркеры эффекта, характеризующие аллергическую настроенность организма (содержание эозинофилов, эозинофильно-лимфоцитарный индекс, IgE – F = 0,33–0,92). Из гормонального контура с этим фактором обратно связана только концентрация ДГЭА-с (F = 0,35). Следующий фактор – половых гормонов – имеет связь с содержанием ФСГ, ЛГ, пролактина, тестостерона и ДГЭА-с (F = 0,32–0,93), а также кортизола (F = 0,67), из маркеров иммунной системы в этот фактор входит показатель содержания IgA (F = 0,48). Следующий фактор – метаболический, так как наибольшую напряженность в нем имеют разнообразные метаболические показатели – АСАТ и АЛАТ, билирубин общий и прямой, мочевина, щелочная фосфатаза (F = 0,51–0,90); из регуляторного контура с этим фактором коррелирует ТТГ и ДГЭА-с, а также лептин (F = 0,38–0,71). Следующий фактор можно назвать регуляторно-фагоцитарным, наибольший вес в нем имеет серотонин (F = 0,88), с ним связаны гипофизарно-надпочечниковые гормоны (АКТГ и кортизол), лептин, а также показатели фагоцитарной активности (F = 0,31–0,84).

В случае факторного анализа показателей функциональной активности нейроэндокринной и иммунной систем мужчин группы наблюдения (см. рис. 2.5, *б*) мы имеем как реаранжировку самих факторов, так и изменение составляющих их факторных нагрузок. В первом факторе наибольшую нагрузку (F = 0,67–0,93) имеют метаболические (АЛАТ, АСАТ, γ-ГТ, триглицериды и ЛПОНП) показатели (метаболический фактор), с ними связаны данные содержания лептина, серотонина и ФСГ (F = 0,31–0,93), а также концентрации IgE и М (F = 0,32–0,48). Во втором факторе наибольшая факторная нагрузка выявлена для ряда гормонов (ДГЭА-с, ТТГ, кортизол – гормональный фактор, F = 0,43–0,79), слабая связь этого фактора зафиксированы с показателями, характеризую-

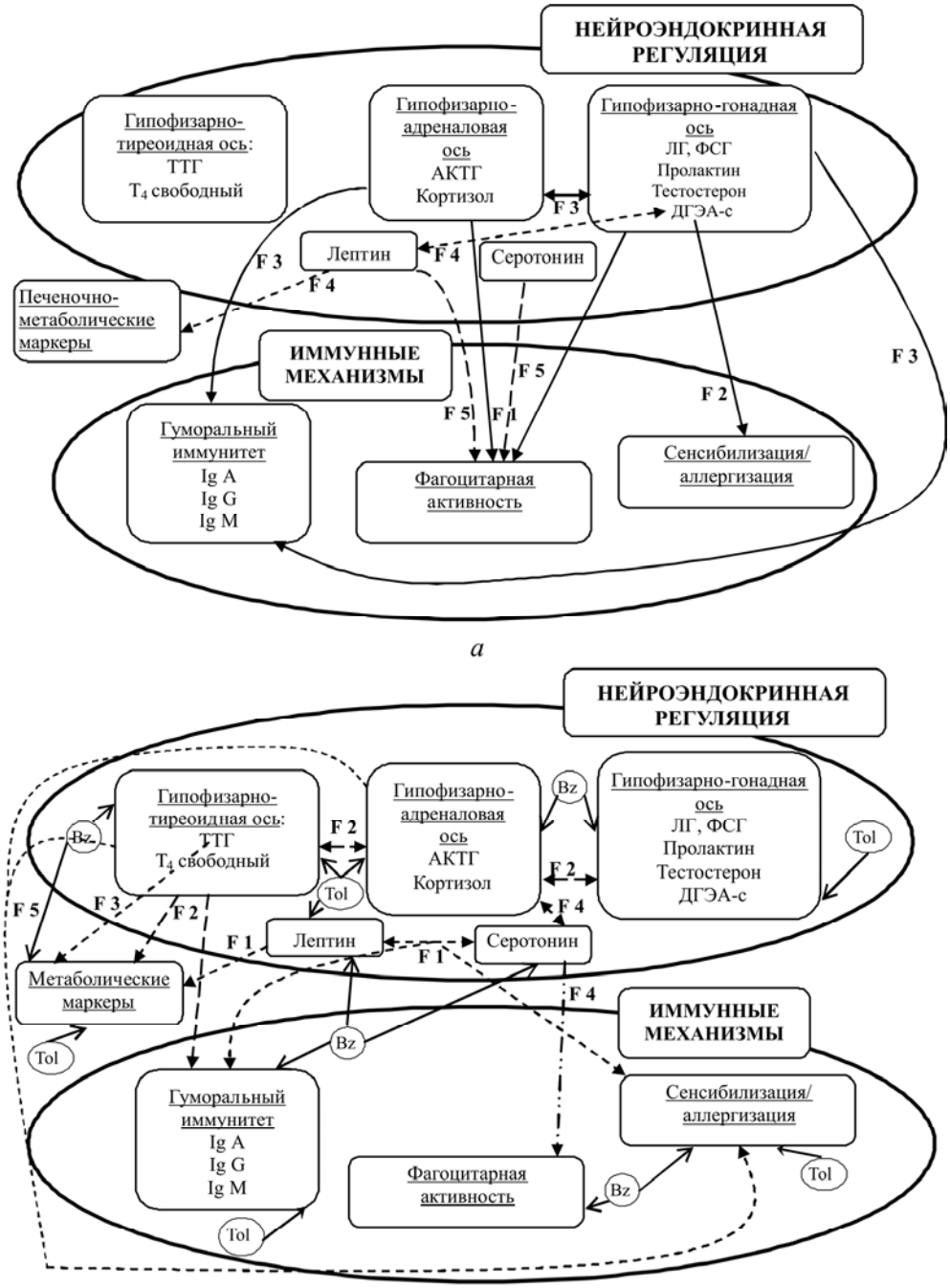


Рис. 2.5. Некоторые механизмы нейроэндокринной регуляции функций иммунной системы у мужчин трудоспособного возраста групп контроля (*а*) и наблюдения (*б*). *F* с соответствующей цифрой – факторы, Bz – бензол, Tol – толуол

щими проатерогенную активность (триглицериды, ЛПОНП; F = 0,34–0,35), а также с содержанием общего билирубина (F = 0,38). Из иммунных маркеров с этим фактором связано содержание IgA. Третий фактор наибольшую силу связи имеет с показателями проатерогенной активности (холестерин общий и ЛПНП; F = 0,94–0,96); из гормонального контура этот фактор связан с содержанием ТТГ (F = 0,53). Четвертый фактор, фагоцитарной активности (F = 0,36–0,82), связан с концентрацией маркеров регуляторного контура серотонина и кортизола (F = 0,32–0,42). Следующий фактор связан с сенсибилизацией/аллергизацией (эозинофилы, зозинофильно-лимфоцитарный индекс; F = 0,82–0,88). Из регуляторного контура слабую связь с ним обнаруживает свободный тироксин и АКТГ (F = 0,32–0,36). В завершение необходимо напомнить, что, как указывалось ранее, при построении моделей логистической регрессии была установлена статистически значимая зависимость между обнаружением содержания бензола и толуола в крови группы наблюдения и изменением большинства маркеров эффекта как со стороны иммунной, так и нейроэндокринной систем (см. табл. 2.27, 2.28, рис. 2.5, *б*).

Таким образом, у работающих на предприятии по добыче нефти под воздействием химических факторов рабочей зоны происходит изменение удельных весов вкладов, силы ассоциативных связей, реаранжировка, трансформация взаимодействий внутри нейроэндокринной и иммунной систем.

ГЛАВА 3. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ПРОЦЕССОВ ИММУННОЙ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

В качестве исследуемого контингента при оценке воздействия факторов окружающей среды на взаимосвязь иммунной и нейроэндокринной систем выбраны дети, проживающие в условиях комбинированного воздействия химических веществ. Дети считаются наиболее чувствительными к внешнесредовым воздействиям различного генеза, что связано с процессами роста и развития регуляторных систем, повышенной скоростью метаболических процессов [42, 83]. Всего обследован 781 ребенок в возрасте 3–7 лет, из них девочек 49 %, мальчиков 51 %. Все дети посещали детские дошкольные учреждения. Сформировано две группы наблюдения в зависимости от места проживания детей: г. Краснокамск – 287 детей (территория с повышенным содержанием ароматических углеводородов в атмосферном воздухе и хлорорганических соединений в питьевой воде), г. Губаха – 270 человек (территория с повышенным содержанием ряда органических соединений). Контрольная группа – 224 ребенка, проживающие в поселке городского типа Ильинский (территория с удовлетворительной санитарно-гигиенической ситуацией). Группы наблюдения и контроля сопоставимы по полу, возрасту, соматической заболеваемости, социально-бытовым условиям проживания.

Методы оценки экспозиции химических веществ. Оценка качества атмосферного воздуха и питьевой воды проводилась по данным собственных, мониторинговых и натурных наблюдений ГУ «Пермский центр по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды» и Роспотребнадзора по Пермскому краю за период 2008–2010 годов. Информация обобщена в соответствии с ГН 2.1.6.1338-03, СанПиН 2.1.4.1074-01 [18, 95].

Химико-аналитическое исследование осуществлялось методом капиллярной газовой хроматографии на хроматографе «Кристалл 2000» в зависимости от группы обследования с учетом экспозиции загрязняющих веществ и соединений согласно соответствующим методиче-

ским указаниям [76, 77, 79–81]. Химические вещества и соединения, определяемые при химико-аналитическом исследовании в крови у различных групп обследованных:

– дети, проживающие в г. Краснокамске, – хлороформ, 1,2-дихлорэтан, дибромхлорметан, дихлорбромметан, бензол, формальдегид, толуол, фенол, о-, м-, п-ксилолы;

– дети, проживающие в г. Губахе, – метанол, фенол, формальдегид и бенз(а)пирен;

– дети, проживающие в поселке городского типа Ильинский, – хлороформ, 1,2-дихлорэтан, дибромхлорметан, дихлорбромметан, бензол, формальдегид, толуол, фенол, о-, м-, п-ксилолы, метанол, формальдегид, бенз(а)пирена.

Всем детям проводилось углубленное клинико-лабораторное исследование. Оценка форменных элементов крови и гемоглобина осуществлялась на гематологическом анализаторе Coulter A^c T 5 diff, Beckman Coulter, США. Выполнялось определение малонового диальдегида и антиоксидантной активности плазмы по реакции с тиобарбитуровой кислотой [102], щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гамма-глютамилтрансферазы (γ-ГТ), общего белка, С-реактивного белка (СРБ), альбуминов, глюкозы, холестерина общего и липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, а также триглицеридов – на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 20 Thermo Fisher, Финляндия. Кроме того, рассчитывали содержание липопротеидов очень низкой (ЛПОНП) плотности и индекс атерогенности. Белковые фракции (альбумин, α-, β-, γ-глобулины) определяли методом агарозного гель-электрофореза по реакции фракционирования на основе заряда белков.

Исследование иммунного статуса включало CD-фенотипирование, определение фагоцитарной активности лейкоцитов, концентрации иммуноглобулинов (Ig) A, G, M, E. CD-фенотипирование включало определение относительного и абсолютного числа $CD3^+$-, $D3^+CD4^+$-, $CD3^+CD8^+$-, $CD19^+$-, $CD16^+56^+$-, $CD3^+CD25^+$-, $CD3^+CD95^+$-лимфоцитов при помощи цитофлюориметра FACSCalibur с помощью коммерческих наборов (Becton Dickinson, США) по инструкции производителя. Исследование системы общего фагоцитоза проводили с использованием в качестве объектов фагоцитоза формалинизированных эритроцитов барана [49],

рассчитывали комплекс показателей, предложенных ранее [114]. Содержание сывороточных иммуноглобулинов A, G, M изучали методом радиальной иммунодиффузии по Манчини [248]. Концентрацию IgE и интерлейкинов (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-γ, TNF-α) определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА; тест-системы фирм «Вектор-Бест» РФ; «Хема-Медика», РФ) по инструкции производителя на анализаторе «ELx808IU».

С целью маркирования изменений в регуляторах систем определяли содержание в сыворотке крови следующих гормонов: кортизол, тиреотропный гормон (ТТГ), T_4 свободный. Кроме того, выявляли содержание серотонина. Тесты проводилось с помощью иммуноферментного анализа коммерческими наборами («Хема-Медика», РФ; IBL, Германия; DRG Diagnostics, Германия) по инструкции производителя на анализаторе «ELx808IU».

Причинно-следственные связи между воздействием химического вещества и ответной реакцией организма («маркер экспозиции – маркер эффекта») описывали при помощи модели логистической регрессии [138], согласно которой рассчитывали вероятность негативного изменения маркера ответа (показатели статуса регуляторных систем) при воздействии маркера экспозиции (содержание соответствующих химических веществ в крови).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.0. Для большинства показателей рассчитывали средние величины и ошибки средних ($M \pm m$). Статистическую достоверность различий оценивали по непарному t-критерию Стьюдента. Для отклонения нулевой гипотезы (отсутствие различий) принимали уровни статистической значимости $p<0,05$. Также для статистического анализа использовали матричный метод [110, 111]. Рассчитывали нормированные показатели параметров иммунной и нейроэндокринной систем, которые кратны стандартному отклонению от контроля. Для оценки изменения связей иммунной и нейроэндокринной систем использовали факторный анализ [16, 17, 138].

3.1. Гигиеническая оценка качества окружающей среды и процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции у детей г. Краснокамска

3.1.1. Гигиеническая оценка состояния атмосферного воздуха и воды системы хозяйственно-питьевого водоснабжения г. Краснокамска

При гигиенической оценке состояния атмосферного воздуха установлено, что на территории наблюдения расположено более 60 предприятий и организаций, являющихся источниками выбросов в атмосферный воздух 97 загрязняющих химических веществ. Жилая застройка повсеместно расположена вблизи промышленных площадок источников загрязнений атмосферного воздуха. По результатам исследований качества атмосферного воздуха были зарегистрированы превышения максимальных разовых концентраций фенола до 1,9 раза, этилбензола – до 1,55 раза. Расчетные концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе селитебной зоны от стационарных источников по фенолу, формальдегиду установлены на уровне 1,5–2,1 $ПДК_{сс}$; по бензолу, этилбензолу, толуолу – в пределах 1 $ПДК_{сс}$ (табл. 3.1). Оценка качества воды системы хозяйственно-питьевого водоснабжения, подаваемой населению г. Краснокамска на момент проведения исследования, свиде-

Таблица 3.1

Показатели качества атмосферного воздуха и питьевой воды г. Краснокамска

Вещество	Среднегодовая концентрация	Доли $ПДК_{сс}$
Атмосферный воздух (мг/м^3)		
Ксилол	0,028	0,14
Бензол	0,017	0,17
Этилбензол	0,0146	0,73
Фенол	0,0045	1,5
Толуол	0,036	006
Формальдегид	0,0063	2,1
Питьевая вода (мг/дм^3)		
Тетрахлорметан	0,043	0,71
Дихлорметан	0,0069	0,23
Дибромхлорметан	0,0033	0,11
Хлороформ	0,068	0,34
Фенол	0,000004	0,004
Хлор	1,51	3,02

тельствовала, что питьевая вода не соответствовала гигиеническим требованиям [95]. По результатам социально-гигиенического мониторинга основными компонентами загрязнения питьевой воды являлись продукты гиперхлорирования (хлор остаточный свободный – 62,5 % проб выше ПДК, хлор остаточный связанный – 12,5 % проб выше ПДК). В результате исследований качества воды системы хозяйственно-питьевого водоснабжения, поступающей в детские дошкольные учреждения г. Краснокамска, обнаружены соединения, образующиеся при хлорировании: хлороформ, тетрахлорметан, 1,2-дихлорэтан, дихлорбромметан и дибромхлорметан. При этом оценка их по критерию суммы отношений обнаруженных концентраций, нормируемых по санитарно-токсикологическому признаку вредности к ПДК в соответствии с СанПиН 2.1.4.1074-01 [95], показала, что данный параметр превышает допустимый уровень до 2,5 раза.

3.1.2. Анализ содержания химических токсикантов в крови обследованных детей

При оценке уровня содержания токсичных соединений в крови установлено, что у детей группы наблюдения идентифицируются бензол, толуол, о-ксилол, м-крезол, хлорорганические соединения (табл. 3.2). Необходимо отметить, что несмотря на отсутствие превышения $ПДК_{сс}$ в атмосферном воздухе по ксилолу, бензолу, толуолу, эти соединения, являясь истинными ксенобиотиками, не должны в норме идентифицироваться в организме человека. Их обнаружение в крови детей группы наблюдения может быть связано с наличием данных веществ в атмосферном воздухе (см. табл. 3.1). Содержание фенола в крови детей группы наблюдения в 8 раз, а формальдегида более чем в 10 раз увеличено по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы.

Таким образом, в крови детей группы наблюдения по сравнению с группой контроля имеется статистически значимое повышение содержания фенола и формальдегида и обнаружены соединения ароматического ряда и хлорорганические соединения, которые не идентифицируются в группе наблюдения.

Дадим характеристику влияния ряда органических соединений, обнаруженных в различных средах (вода, воздух) исследуемой территории, на иммунную и нейроэндокринную системы. Ароматические углеводороды охарактеризованы выше (см. главу 2).

Таблица 3.2

Содержание химических веществ и соединений в крови у детей групп контроля и наблюдения (мкг/см^3, p<0,05)

Показатель	Контроль	Наблюдение
1,2-дихлорэтан	н.п.о.*	0,02 ± 0,004
Бензол	н.п.о.	0,066 ± 0,016
Дибромхлорметан	н.п.о.	0,0001 ± 0,00001
Дихлорбромметан	н.п.о.	0,0005 ± 0,0002
М-крезол	н.п.о.	0,12 ± 0,011
О-ксилол	н.п.о.	0,064 ± 0,009
Толуол	н.п.о.	0,08 ± 0,01
Фенол	0,01 ± 0,001	0,083 ± 0,009
Формальдегид	0,005 ± 0,001	0,068 ± 0,006
Хлороформ	н.п.о.	0,012 ± 0,002

Примечание: *н.п.о. – ниже предела обнаружения.

Формальдегид (HCHO). Первый член гомологического ряда алифатических альдегидов, по степени опасности воздействия на организм принадлежит к чрезвычайно опасным (1-й класс опасности) [27] и к высокоопасным аллергенам (1-й класс опасности) [92, 181]. Основной путь поступления в организм – ингаляционный, гораздо меньше – пероральный (с водой) и перкутанный [65, 83]. Обладает общетоксическим действием с развитием сенсибилизирующего, иммунотропного и нейротропного эффектов [82, 83, 181].

Хлорорганические соединения. Относят к супертоксикантам – чужеродным для организма веществам, крайне стойким, с высокой биоактивностью [9, 37, 65, 83, 86, 181]. Хлорорганические соединения являются гетерогенной группой, включающей в себя множество соединений; в связи с особенностями исследования в данной работе будут рассмотрены только хлорпроизводные предельных углеводородов – дихлорметан, трихлорметан (хлороформ), тетрахлорметан, 1,2-дихлорэтан, дихлорбромметан, дибромхлорметан.

В организм человека эти вещества способны попадать ингаляционным, перкутанным и пероральным путем (с пищей и водой) [9, 37, 83, 181]. Пероральный путь проникновения в основном связан с проблемой загрязнения питьевой воды, которое может происходить как в результате загрязнения источников водоснабжения промышленными сточными водами, так и в результате практики хлорирования воды с целью ее дезинфекции [42, 83]. При этом, учитывая возможный уро-

вень санитарно-химического загрязнения воды источника водоснабжения галогенсодержащими соединениями, наибольшую опасность представляют тригалометаны (хлороформ, дихлорбромметан, дибромхлорметан) [9, 42, 65, 83].

После попадания в организм в процессе биотрансформации данные соединения способны образовывать более токсичные метаболиты [83]. Молекулярные механизмы действия хлорорганических соединений имеют следующие основы [42, 82, 83, 176, 181]:

♦ стимуляция ПОЛ, а также алкилирования, с чем связано повреждение клеточных мембран;

♦ внутриклеточное накопление кальция, вызывающее блокаду митохондриального окислительного фосфорилирования, нарушение лизосомальных мембран с активацией эндопротеаз, обладающих аутопротеолитической активностью и, как следствие, гибелью клетки;

♦ увеличение количества липидов, поступающих в клетку;

♦ метаболический ацидоз;

♦ активация свободнорадикального окисления с образованием активных форм кислорода.

Хлороформ. Чрезвычайно опасное вещество для здоровья (1-й класс опасности) [27]. В процессе его метаболизма образуются крайне токсичные вещества, в том числе фосген [82].

Тетрахлорметан. Чрезвычайно опасное вещество для здоровья (1-й класс опасности) [27]. При метаболизме образуются свободные радикалы: трихлорметильный радикал, трихлорпероксильный радикал. Также один из метаболитов – хлороформ [82].

1,2-дихлорэтан – изомер дихлорэтана, относится к опасным для здоровья веществам (2-й класс опасности) [27]. В основе токсического действия лежит способность вытеснять нуклеопротеиды и разрушать внутриклеточные структуры. Метаболиты 1,2-дихлорэтана способны взаимодействовать с сульфгидрильными группами белков, в том числе ферментов, нарушая их структуру и функции [83, 86].

Дибромхлорметан. Относится к опасным для здоровья веществам (2-й класс опасности) [27]. Благодаря замещающим радикалам менее опасен для здоровья, чем тетрахлорметан [83].

В целом основной системой-мишенью для всех хлорорганических соединений из регуляторных систем является ЦНС, также подтверждены данные по увеличению риска дисфункции эндокринной и иммунной

систем в результате длительного воздействия питьевой воды с нарушением гигиенических нормативов по указанным веществам [83, 86]. Среди основных эффектов данных соединений на интегративные системы называют:

♦ угнетение нервных центров;

♦ снижение белоксинтетической функции, в том числе белоксодержащих гормонов;

♦ активация ПОЛ;

♦ активация системы комплемента по альтернативному пути;

♦ возрастание функциональной активности макрофагов с увеличением синтеза последними TNF-α и продукции NO и, как следствие, развитие воспалительной реакции;

♦ индукция апоптоза моноцитов.

В целом имеется достаточное количество данных о воздействии детектируемых на изучаемой территории химических веществ на регуляторные системы.

3.1.3. Выявление маркеров эффекта со стороны регуляторных систем у детей, проживающих в условиях экспозиции ароматических и хлорорганических соединений

При анализе гематологических и биохимических показателей в крови детей группы наблюдения обнаружен ряд статистически значимых изменений по сравнению с контрольной группой (табл. 3.3). Так, у 21 % детей из группы наблюдения имеется снижение содержания гемоглобина, в контрольной группе этот показатель составляет не более 10 %. Также выявлено повышение в группе наблюдения по сравнению с группой контроля относительного и абсолютного содержания эозинофилов, что свидетельствует об аллергической настроенности организма. Имеется активация маркеров цитолиза в печени: так, повышение АСАТ по сравнению с физиологической нормой встречается в группе наблюдения в два раза чаще (в 25 % случаев), чем в контроле. Обнаружено статистически значимое повышение концентрации мочевины в сыворотке крови пациентов группы наблюдения по сравнению с контрольной (см. табл. 3.3). У детей группы наблюдения зафиксирована активация прооксидантной системы, при этом интегральный показатель антиоксидативной активности в группе наблюдения снижен, т.е. имеется напряженность антиоксидативных механизмов.

Таблица 3.3

Гематологические и биохимические показатели обследованных детей

Показатель	Группа		*p*
	контроля	наблюдения	
Гемоглобин, г/дм^3	124,4 ± 2,19	120,7 ± 0,96	0,0023
Эритроциты, 10^{12}/дм^3	4,32 ± 0,07	4,24 ± 0,03	0,0511
Цветной показатель, пг	28,83 ± 0,27	28,57 ± 0,13	0,0856
Лейкоциты, 10^9/дм^3	6,45 ± 0,51	6,33 ± 0,22	0,6538
СОЭ, мм/ч	7,92 ± 0,91	7,17 ± 0,49	0,1481
Эозинофилы, %	2,06 ± 0,41	2,64 ± 0,29	0,0198
Абсолютное число эозинофилов, 10^6/дм^3	128,8 ± 30,83	169,2 ± 22,02	0,0325
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0,06 ± 0,02	0,07 ± 0,01	0,2872
Сегментоядерные нейтрофилы, %	1,17 ± 0,12	1,46 ± 0,1	0,0002
Лимфоциты, %	49,71 ± 2,93	48,75 ± 1,19	0,5418
Моноциты, %	40,4 ± 2,98	42,41 ± 1,2	0,2090
Гемоглобин, г/дм^3	4,73 ± 0,47	4,8 ± 0,23	0,7848
Ретикулоциты, %	0,33 ± 0,03	0,37 ± 0,02	0,0106
Тромбоциты, 10^9/дм^3	299,8 ± 7,79	294,6 ± 3,49	0,2215
Гематокрит (HCT), %	35,62 ± 0,67	35,19 ± 0,29	0,2413
Средняя концентрация гемоглобина внутри эритроцита (MCHC), г/дм^3	342,5 ± 1,97	338,2 ± 1,04	0,0001
Средний объем эритроцита (MCV), мкм^3	82,6 ± 0,98	83,1 ± 0,43	0,3658
Средний объем тромбоцита (MPV), мкм^3	7,51 ± 0,2	7,69 ± 0,09	0,0973
Анизоцитоз тромбоцитов (PDWc), %	39,9 ± 1,54	37,6 ± 0,69	0,0068
Анизоцитоз эритроцитов (RDWc), %	18,1 ± 0,36	17,3 ± 0,16	0,0002
АЛАТ, Е/дм^3	16,62 ± 3,39	15,4 ± 0,52	0,4774
АСАТ, Е/дм^3	34,25 ± 2,5	32,87 ± 1,09	0,3127
Щелочная фосфатаза, Е/дм^3	251,2 ± 15,82	244,1 ± 6,83	0,4019
Мочевина, ммоль/дм^3	4,24 ± 0,24	4,67 ± 0,12	0,0017
Креатинин, мкмоль/дм^3	42,91 ± 1,74	43,12 ± 1,04	0,8381
Железо сывороточное, мкмоль/дм^3	18,13 ± 1,92	15,21 ± 0,64	0,0041
Глюкоза, ммоль/дм^3	4,01 ± 0,11	3,61 ± 0,05	0,0000
Каталаза, ммоль/дм^3	153,9 ± 16,17	342,4 ± 39,12	0,0000
Малоновый диальдегид плазмы, мкмоль/дм^3	2,39 ± 0,11	2,79 ± 0,08	0,0000
Антиоксидантная активность плазмы, %	42,29 ± 1,87	37,94 ± 0,91	0,0000
Сиаловые кислоты, усл. ед.	191,8 ± 11,85	118,4 ± 66,71	0,0145
Общий белок, г/дм^3	72,79 ± 1,09	71,75 ± 0,57	0,0898
Альбумины, г/дм^3	40,44 ± 1,1	40,61 ± 0,48	0,7683
Триглицериды, ммоль/дм^3	0,64 ± 0,06	0,72 ± 0,07	0,0971
Холестерин ЛПВП, ммоль/дм^3	1,14 ± 0,06	1,35 ± 0,04	0,0000
Холестерин ЛПНП, ммоль/дм^3	2,35 ± 0,2	2,36 ± 0,08	0,9720
Холестерин общий, ммоль/дм^3	4,18 ± 0,23	4,15 ± 0,08	0,8540
Гидроперекиси липидов плазмы крови, мкмоль/дм^3	352,9 ± 26,36	498,3 ± 24,13	0,000

Анализ показателей клеточного звена иммунной системы выявил признаки супрессии адаптивного и врожденного звеньев иммунной системы у детей в группе наблюдения (табл. 3.4, 3.5). Установлено статистически значимое снижение относительного числа $CD3^+$- и $CD3^+CD4^+$-лимфоцитов, а также показателей фагоцитарной активности. На этом фоне выявлено умеренное повышение относительного и абсолютного

Таблица 3.4

Иммунологические и нейроэндокринные маркеры у обследованных детей

Показатель	Группа		*p*
	контроль ($M \pm m$)	наблюдение ($M \pm m$)	
$CD16^+56^+$-лимфоциты, абс., 10^9/дм^3	0,29 ± 0,05	0,37 ± 0,02	0,007
$CD16^+56^+$-лимфоциты, отн., %	11,6 ± 1,51	14,0 ± 0,73	0,004
$CD19^+$-лимфоциты, абс., 10^9/дм^3	0,35 ± 0,04	0,45 ± 0,03	0,0000
$CD19^+$-лимфоциты, отн., %	13,8 ± 1,01	17,3 ± 0,83	0,0000
$CD3^+CD25^+$-лимфоциты, абс., 10^9/дм^3	0,16 ± 0,02	0,17 ± 0,01	0,575
$CD3^+CD25^+$-лимфоциты, отн., %	6,43 ± 0,55	6,49 ± 0,46	0,850
$CD3^+CD4^+$-лимфоциты, абс., 10^9/дм^3	1,02 ± 0,09	0,95 ± 0,04	0,131
$CD3^+CD4^+$-лимфоциты, отн., %	40,6 ± 1,98	36,3 ± 0,68	0,000
$CD3^+CD8^+$-лимфоциты, абс., 10^9/дм^3	0,66 ± 0,07	0,66 ± 0,03	0,986
$CD3^+CD8^+$-лимфоциты, отн., %	26,31 ± 1,37	25,2 ± 0,71	0,378
$CD3^+CD95^+$-лимфоциты, абс., 10^9/дм^3	0,69 ± 0,07	0,68 ± 0,04	0,837
$CD3^+CD95^+$-лимфоциты, отн, %.	27,5 ± 2,1	26,0 ± 1,01	0,194
$CD3^+$-лимфоциты, абс., 10^9/дм^3	1,83 ± 0,13	1,79 ± 0,06	0,565
$CD3^+$-лимфоциты, отн., %	72,58 ± 1,49	68,05 ± 0,69	0,0000
IgG, г/дм^3	10,11 ± 0,39	10,14 ± 0,22	0,916
IgM, г/дм^3	1,24 ± 0,05	1,27 ± 0,02	0,357
IgA, г/дм^3	1,31 ± 0,13	1,37 ± 0,03	0,372
IgE общий, МЕ/см^3	51,1 ± 9,9	112,6 ± 18,2	0,0000
Абс. фагоцитоз, 10^9/дм^3	2,3 ± 0,29	1,98 ± 0,13	0,022
Процент фагоцитоза	59,71 ± 2,99	52,57 ± 1,95	0,0000
Фагоцитарное число, усл. ед.	1,13 ± 0,07	1,03 ± 0,05	0,019
Фагоцитарный индекс, усл. ед.	1,89 ± 0,05	1,91 ± 0,03	0,597
TNF-α, пг/см^3	2,33 ± 1,31	2,0 ± 1,7	0,986
IL-1β, пг/см^3	3,4 ± 1,3	3,9 ± 0,4	0,509
IL-4, пг/см^3	1,4 ± 0,5	3,0 ± 1,4	0,030
IL-6, пг/см^3	1,5 ± 0,9	6,6 ± 2,9	0,001
IL-8, пг/см^3	1,6 ± 0,6	1,9 ± 0,5	0,463
IL-10, пг/см^3	4,0 ± 1,2	5,2 ± 2,0	0,294
IFN-γ, пг/см^3	1,7 ± 0,4	3,3 ± 0,7	0,0003
АКТГ, пг/см^3	20,05 ± 3,47	21,8 ± 3,5	0,479
Кортизол, нмоль/см^3	365,3 ± 47,2	342,7 ± 22,3	0,386
ТТГ, мкМЕ/см^3	1,7 ± 0,2	1,6 ± 0,1	0,258
T_4 свободный, пмоль/дм^3	15,6 ± 0,8	17,1 ± 0,3	0,0004
Серотонин, нг/см^3	201,4 ± 18,3	588,7 ± 74,4	0,0000

Таблица 3.5

Нормированные показатели иммунологических и нейроэндокринных маркеров у детей группы наблюдения

Показатель	Значение нормированных показателей
Иммунологические маркеры	
$CD3^+$-лимфоциты, абс	–0,09
$CD3^+$-лимфоциты, отн.	–0,88***
$CD3^+CD4^+$-лимфоциты, абс.	–0,24
$CD3^+CD4^+$-лимфоциты, отн.	–0,63**
$CD3^+CD8^+$-лимфоциты, абс.	0,002
$CD3^+CD8^+$-лимфоциты, отн.	–0,14
$CD3^+CD25^+$-лимфоциты, абс.	0,10
$CD3^+CD25^+$-лимфоциты, отн.	0,04
$CD3^+CD95^+$-лимфоциты, абс.	–0,24
$CD3^+CD95^+$-лимфоциты, отн.	–0,63**
$CD16^+56^+$-лимфоциты, абс.	0,44*
$CD16^+56^+$-лимфоциты, отн.	0,47*
$CD19^+$-лимфоциты, абс.	0,82***
$CD19^+$-лимфоциты, отн.	1,01***
IgG	0,02
IgM	0,15
IgA	0,13
IgE общий	1,13***
Процент фагоцитоза	–0,69**
Фагоцитарное число	–0,42
Фагоцитарный индекс	0,09
Абсолютный фагоцитоз	–0,37
IFN-γ	1,05***
TNF-α	–0,004
IL-1β	0,10
IL-4	1,02***
IL-6	1,62***
IL-8	0,14
IL-10	0,31
Нейроэндокринные маркеры	
T_4 свободный	0,58**
ТТГ	–0,20
АКТГ	0,10
Кортизол	0,14
Серотонин	4,41***

Примечание: нормированные доверительные интервалы: при $p<0,05$ (*) равен 0,44; при $p<0,01$ (**) равен 0,58; при $p<0,001$ (***) равен 0,76.

числа $CD16^+CD56^+$-клеток и значительное увеличение $CD19^+$-лимфоцитов у детей группы наблюдения в сравнении с контролем. При анализе цитокинового статуса зафиксировано значительное повышение концентрации провоспалительного IFN-γ в сыворотке крови детей группы наблюдения. При этом обнаружено одновременное значительное повышение концентрации противовоспалительного цитокина, продуцируемого Th2-лимфоцитами, IL-4 и цитокина с одновременной про- и противовоспалительной активностью IL-6. Это свидетельствует о формировании дисбаланса цитокинового профиля у детей данной группы. Повышение противовоспалительного цитокина сопровождается одновременным значительным увеличением у детей группы наблюдения концентрации IgE общего в сыворотке крови, что может свидетельствовать о формировании аллергической настроенности иммунной системы.

Анализ маркеров функции нейроэндокринной системы показал статистически значимое увеличение свободного тироксина (T_4) и нейротрансмиттера серотонина в сыворотке крови детей группы наблюдения в сравнении с контролем.

Таким образом, при воздействии хлорорганических и ароматических соединений у детей выявлены сдвиги адаптивных систем, проявляющиеся в изменениях показателей нейроэндокринной и иммунной регуляторных систем. Так, найдены разнонаправленные изменения адаптивного и врожденного иммунитета, что свидетельствует о нарушении иммунной регуляции. При этом одновременно увеличено содержание в крови свободного тироксина и серотонина, что говорит об активации нейроэндокринного контура регуляции.

3.1.4. Анализ моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» у детей, проживающих в условиях воздействия ароматических и хлорорганических соединений

При анализе моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» с учетом направленности изменений маркеров эффекта со стороны регуляторных систем (табл. 3.6) обнаружено, что вышеописанные изменения маркеров эффекта у детей, проживающих в условиях многофакторного влияния химических веществ, имеют связь с маркерами экспозиции. Например, повышение параметров $CD16^+56^+$-лимфоцитов прямо связано с концентрацией ряда ароматических веществ (бензол, о-ксилол) и хлорорганических соединений (1,2-дихлорэтан, дибромхлорметан), аналогичная связь прослеживается при анализе повышения $CD19^+$-лимфоцитов: выявлена прямая зависимость от концентрации бензола, о-ксилола и толуола, а также 1,2-дихлорэтана и хлороформа.

Обнаруженные повышенные концентрации маркеров аллергической настроенности организма также имеют прямую связь с повышением концентрации ряда ароматических и хлорорганических соединений, например, повышение IgE может быть связано с идентификацией в крови бензола, м-крезола, дибромхлорметана, кроме того, названные вещества, а также о-ксилол, 1,2-дихлорэтан и хлороформ прямо коррелируют с содержанием проаллергического IL-4. Во многом сходную картину демонстрирует зависимость повышенного содержания эозинофилов как в относительном, так и в абсолютном выражении (см. табл. 3.6). Обращает на себя внимание, что наряду с противовоспалительным IL-4, имеется прямая зависимость между повышением концентрации про- и противовоспалительного IL-6 и провоспалительного интерферона-γ и идентификацией в крови группы наблюдения таких ароматических соединений, как бензол, фенол, толуол, крезол, и рядом хлорорганических веществ. Повышение концентрации T_4 свободного при построении моделей логистической регрессии не выявило прямых корреляций с идентификацией описываемых ароматических и хлорорганических веществ, но имеется прямая связь между концентрацией в крови бензола, м-крезола, 1,2-дихлорэтана, дибромхлорметана и дихлорбромметана, а также хлороформа и повышением концентрации гипофизарного гормона, регулирующего выработку T_4 свободного, ТТГ. Также математическое моделирование позволяет найти прямую зависимость повышения концентрации серотонина от содержания в крови о-ксилола и 1,2-дихлорэтана.

Таблица 3.6

Параметры моделей «маркер экспозиции – маркер эффекта»

Вещество	Параметры модели		Коэффициент детерминации (R^2)	Коэффициент Фишера (F)	p
	b0	b1			
Направленность эффекта – повышение					
CD16$^+$56$^+$-лимфоциты, абс.					
Бензол	–1,89	3,37	0,29	89,06	0,0000
1,2-дихлорэтан	–1,88	3,93	0,10	6,95	0,0090
Дибромхлорметан	–1,94	1591,46	0,10	24,20	0,0000
CD16$^+$56$^+$-лимфоциты, отн.					
Бензол	–2,93	6,05	0,91	1926,0	0,0000
О-ксилол	–2,89	2,32	0,35	107,93	0,0000
1,2-дихлорэтан	–3,39	30,17	0,81	840,17	0,0000
CD19$^+$-лимфоциты, абс.					
1,2-дихлорэтан	–1,82	9,90	0,17	46,39	0,0000

Продолжение табл. 3.6

Вещество	Параметры модели		Коэффициент детерминации (R^2)	Коэффициент Фишера (F)	p
	b0	b1			
CD19$^+$-лимфоциты, отн.					
Бензол	–2,43	3,48	0,34	112,31	0,0000
О-ксилол	–2,71	5,90	0,47	184,52	0,0000
Толуол	–2,24	1,73	0,21	49,54	0,0000
1,2-дихлорэтан	–2,72	21,52	0,51	216,39	0,0000
Хлороформ	–2,53	32,49	0,66	423,70	0,0000
Эозинофилы, %					
Бензол	–1,11	4,35	0,51	232,65	0,0000
М-крезол	–1,36	3,03	0,16	37,89	0,0000
О-ксилол	–1,08	1,60	0,07	16,26	0,0001
Толуол	–1,10	1,98	0,20	56,47	0,0000
1,2-дихлорэтан	–1,20	9,30	0,22	59,72	0,0000
Дибромхлорметан	–1,01	894,30	0,16	42,51	0,0000
Дихлорбромметан	–1,03	120,81	0,82	1015,12	0,0000
Абс. число эозинофилов					
Бензол	–2,33	6,17	0,72	519,49	0,0000
М-крезол	–2,59	3,39	0,18	41,47	0,0000
О-ксилол	–2,82	5,89	0,55	263,84	0,0000
1,2-дихлорэтан	–2,47	11,09	0,37	115,65	0,0000
Дибромхлорметан	0,21	1330,38	0,36	127,23	0,0000
Хлороформ	–2,40	11,71	0,42	155,24	0,0000
IL-4					
Бензол	–1,86	6,67	0,53	192,80	0,0000
М-крезол	–3,24	10,87	0,86	826,35	0,0000
О-ксилол	–2,47	13,67	0,51	154,11	0,0000
Толуол	–2,29	19,41	0,75	454,55	0,0000
1,2-дихлорэтан	–2,18	21,34	0,09	15,74	0,0001
Дибромхлорметан	–2,66	4930,49	0,10	21,21	0,0000
Дихлорбромметан	–2,63	499,81	0,87	1546,73	0,0000
Хлороформ	–2,83	45,99	0,64	393,37	0,0000
IgE общий					
Бензол	–0,11	1,28	0,15	39,64	0,0000
М-крезол	–0,23	1,51	0,11	24,59	0,0000
Дибромхлорметан	–0,02	1521,78	0,11	28,38	0,0000
IL-6					
Бензол	–1,67	8,30	0,49	186,74	0,0000
О-ксилол	–2,50	14,89	0,75	591,77	0,0000
Толуол	–1,74	6,84	0,68	381,97	0,0000
1,2-дихлорэтан	–2,20	58,28	0,84	963,26	0,0000
Интерферон-γ					
Фенол	–4,50	17,00	0,72	207,62	0,0000
Толуол	–3,23	3,77	0,96	3819,01	0,0000
1,2-дихлорэтан	–3,67	26,07	0,91	1465,8	0,0000
Дибромхлорметан	–3,88	11459,8	0,93	2531,50	0,0000
Хлороформ	–3,48	16,01	0,23	62,11	0,0000

Окончание табл. 3.6

Вещество	Параметры модели		Коэффициент детерминации (R^2)	Коэффициент Фишера (F)	p
	b0	b1			
	ТТГ				
Бензол	–5,06	10,84	0,94	2669,72	0,0000
М-крезол	–4,55	9,36	0,99	3677,77	0,0000
1,2-дихлорэтан	–15,1	211,71	0,89	23,71	0,0165
Дибромхлорметан	–5,23	19588,0	0,83	350,19	0,0000
Дихлорбромметан	–5,39	64,28	0,09	22,76	0,0000
Хлороформ	–6,40	140,72	0,95	1217,98	0,0000
Серотонин					
О-ксилол	0,37	2,60	0,07	15,90	0,0001
1,2-дихлорэтан	–0,03	18,45	0,14	26,15	0,0000
Направленность эффекта – понижение					
	$CD3^+CD4^+$-лимфоциты, отн.				
Бензол	–1,37	2,06	0,16	40,75	0,0000
М-крезол	–1,80	2,92	0,06	11,51	0,0008
Дихлорбромметан	–1,38	145,50	0,86	1339,31	0,0000
$CD3^+$-лимфоциты, отн					
О-ксилол	–3,99	26,59	0,87	867,41	0,0000
Толуол	–4,10	23,55	0,96	3474,56	0,0000
Дихлорбромметан	–3,76	55,58	0,04	9,92	0,0019
Абсолютный фагоцитоз					
О-ксилол	–1,91	3,32	0,15	39,96	0,0000
Толуол	–1,87	3,72	0,42	153,79	0,0000
1,2-дихлорэтан	–1,77	9,31	0,19	50,48	0,0000
Дибромхлорметан	–1,77	2009,92	0,36	124,97	0,0000
Дихлорбромметан	–1,68	186,63	0,83	1084,49	0,0000
Хлороформ	–1,98	32,07	0,87	1596,91	0,0000
Процент фагоцитоза					
Бензол	–1,73	3,12	0,36	120,62	0,0000
О-ксилол	–2,15	3,65	0,16	45,90	0,0000
Фенол	–1,84	2,88	0,06	10,96	0,0011
М-крезол	–1,84	1,49	0,06	11,88	0,0007
Толуол	–2,06	3,41	0,41	153,22	0,0000
1,2-дихлорэтан	–2,05	15,17	0,46	186,75	0,0000
Дибромхлорметан	–2,11	5066,92	0,67	453,88	0,0000
Дихлорбромметан	–2,02	222,31	0,77	748,04	0,0000
Хлороформ	–2,35	40,66	0,85	1356,08	0,0000
Фагоцитарное число					
Толуол	–1,11	3,94	0,22	66,72	0,0000
О-ксилол	–1,18	6,19	0,33	113,37	0,0000
М-крезол	–0,92	3,20	0,16	36,86	0,0000
1,2-дихлорэтан	–0,91	10,53	0,23	69,01	0,0000
Дибромхлорметан	–0,93	3597,93	0,80	883,59	0,0000
Дихлорбромметан	–0,78	81,37	0,69	504,24	0,0000
Хлороформ	–0,88	16,92	0,46	198,54	0,0000

Анализ угнетающего эффекта ароматических и хлорорганических соединений позволил выявить отрицательную связь между концентрацией бензола, м-крезола и дихлорбромметана и содержанием Th-лимфоцитов, а также негативное влияние о-ксилола, толуола и дихлорбромметана на содержание Т-лимфоцитов в целом (см. табл. 3.6). Как видно из таблицы, ароматические и хлорорганические соединения в различных сочетаниях снижают показатели фагоцитарной активности лейкоцитов как в относительном (процент фагоцитоза и фагоцитарное число), так и в абсолютном выражении.

При рассмотрении данных, полученных при проведении факторного анализа в контрольной группе, все параметры сводятся к трем факторам (рис. 3.1, *а*). Максимальную факторную нагрузку в первом факторе имеют практически все исследованные субпопуляции лимфоцитов (лимфоцитарный фактор; $F = 0{,}74–0{,}99$), также обнаружена сильная корреляция этого фактора с показателями фагоцитарной активности (фагоцитарный индекс; $F = 0{,}76$), АКТГ ($F = 1$), провоспалительным цитокином TNF-α ($F = 0{,}93$) и слабая связь с провоспалительным IL-1β, IgE, эозинофилами ($F = 0{,}36–0{,}39$). Второй фактор отражает показатели фагоцитарной активности ($F = 0{,}76–1{,}0$), у данного фактора также имеется сильная связь с кортизолом ($F = 0{,}98$), свободным тироксином ($F = 0{,}92$), провоспалительным IL-1β и регуляторными IL-6 и IL-10 ($F = 0{,}72–0{,}96$). Условно его можно назвать «регуляторно-фагоцитарный фактор». Следующий фактор имеет максимальную связь с концентрацией цитокинов (IL-4, IL-8, интерферон-γ; $F = 0{,}76–0{,}99$). Также сильная нагрузка в этом факторе приходится на показатели содержания IgA и G, Th- и Т-цитотоксические лимфоциты, а также NK-клетки ($F = 0{,}77–0{,}91$). Сильная зависимость у этого фактора от концентрации серотонина ($F = 0{,}99$) и ТТГ ($F = 0{,}94$). Этот фактор обозначим как регуляторный цитокиновый.

При анализе факторных нагрузок в группе наблюдения имеются изменения как компонентного состава, так и удельного веса факторных нагрузок (рис. 3.1, *б*). В первом факторе наибольшую нагрузку несут показатели фагоцитарной активности (фактор фагоцитарной активности; $F = 0{,}84–0{,}95$), из регуляторных влияний слабую связь с этим фактором имеет содержание кортизола ($F = 0{,}38$). Второй фактор включает в себя показатели содержания некоторых субпопуляций лимфоцитов (NK-клетки, В-лимфоциты, Th- и цитотоксические лимфоциты; лимфоцитарный фактор – $F = 0{,}43–0{,}88$). Прослеживается связь этого фактора с концентрацией IgG, эозинофилов и абсолютным фагоцитозом ($F = 0{,}30–0{,}66$).

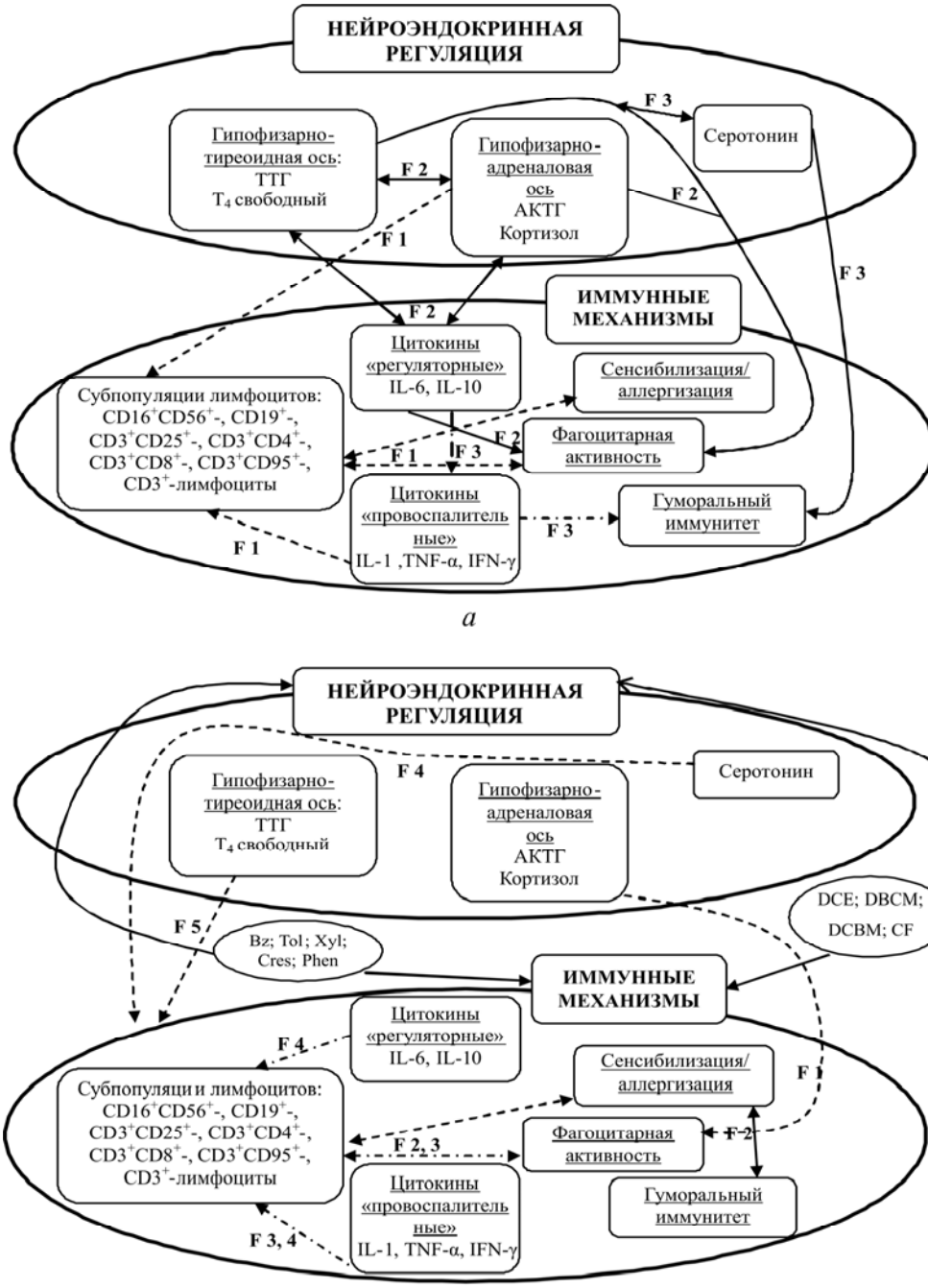


Рис. 3.1. Некоторые механизмы нейроэндокринной регуляции функций иммунной системы у детей дошкольного возраста групп контроля (*а*) и наблюдения (*б*). *F* с соответствующей цифрой – факторы, Bz – бензол, Tol – толуол, Xyl – ксилол, Cres – крезол, Phen – фенол, DCE – 1,2-дихлорэтан, DBCM – дибромхлорметан, DCBM – дихлорбромметан, CF – хлороформ

Следующий фактор – цитотоксических лимфоцитов (F = 0,87) – имеет связь как с провоспалительным IL-1 (F = 0,78), так и противовоспалительным IL-4 (F = 0,88). Четвертый фактор – регуляторный цитокиновый – включает в себя как содержание цитокинов (IL-10 и IFN-γ; F = 0,53–0,60), так и нейромедиатора серотонина (F = 0,31), однако наибольшую факторную нагрузку здесь имеют Т-лимфоциты, несущие маркер активации CD95 (F = 0,84–0,91). Следующий фактор включает в себя $CD3^+CD4^+$-лимфоциты и серотонин (F = 0,84–0,91) (Th-фактор), и последний фактор – наиболее активных Т-лимфоцитов ($CD3^+CD25^+$-лимфоцитов; F = 0,84–0,91) – имеет слабую связь с концентрацией свободного тироксина (F = 0,35). Кроме того, обнаружено доказанное влияние химических факторов на параметры регуляторных систем при анализе моделей «маркер экспозиции – маркер эффекта» (табл. 3.7). Таким образом, у детей, проживающих в условиях комбинированного многосредового воздействия органических соединений, наблюдается реаранжировка и изменение взаимосвязей нейроэндокринной и иммунной систем.

3.2. Гигиеническая оценка качества окружающей среды и процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции у детей г. Губахи

3.2.1. Гигиеническая оценка состояния атмосферного воздуха г. Губахи

Как показывают результаты мониторинговых наблюдений на стационарных постах в г. Губахе, концентрации целого ряда химических факторов и загрязняющих компонентов систематически превышают гигиенические нормативы: пыль – до 1,8 $ПДК_{сс}$, формальдегид – до 2,06 $ПДК_{сс}$, бенз(а)пирен – до 2,5 $ПДК_{сс}$. Максимальные из разовых концентрации за этот же период регистрировались по пыли – до 4,5 $ПДК_{мр}$; диоксиду азота – до 2,8 $ПДК_{мр}$; фенолу – до 6,7 $ПДК_{мр}$; формальдегиду – до 1,2 $ПДК_{мр}$.

В ходе инструментальных исследований, выполненных лабораторией ФГУН «Федеральный научный центр управлении рисками здоровью населения», установлено, что максимальная из разовых концентрация метанола, которую обнаружили в пробах, – 0,059 ПДК (0,059 мг/м^3). Средние суточные концентрации от 0,010 до 0,012 ПДК. Регистрируются значительные превышения гигиенических нормативов по фенолу – максимальные из разовых концентраций – 10,0 ПДК (штиль); среднесу-

точной концентрации – 3,5 ПДК. Содержание формальдегида на территории г. Губахи превысило гигиенические нормативы в 3 % отобранных проб атмосферного воздуха. Максимальные из разовых концентраций формальдегида в атмосфере составили 1,8 ПДК (штиль); 1,9 ПДК (ветер северо-восточный). Все среднесуточные концентрации формальдегида превысили гигиенические нормативы (от 1,3 до 2,4 ПДК). По бенз(а)пирену 40 % проб атмосферного воздуха не соответствовали гигиеническим нормативам. Превышения зарегистрировали для хронического воздействия – 1,3 ПДК.

Таким образом, в атмосферном воздухе на территории г. Губахи регистрируются превышения гигиенических нормативов химических веществ, что свидетельствует о возможном влиянии загрязнения на здоровье населения, в частности, проживающих на этой территории детей.

3.2.2. Анализ содержания химических токсикантов в крови обследованных детей

При оценке уровня содержания токсичных соединений в крови установлено, что у детей группы наблюдения идентифицируется повышенный уровень метилового спирта и формальдегида, а также определяется высокий уровень фенола по сравнению с детьми группы контроля (см. табл. 3.7). При этом необходимо отметить, что содержание в крови фенола в пять, а формальдегида в два раза выше у детей группы наблюдения. У трети обследованных детей группы наблюдения в крови идентифицируются бенз(а)пирен в значимых концентрациях. Таким образом, здесь имеется превышение гигиенических нормативов по содержанию в атмосферном воздухе фенола и формальдегида с идентификацией в крови детей, проживающей на данной территории, повышенных концентраций этих соединений и метилового спирта.

Таблица 3.7

Содержание химических веществ и соединений в крови у детей групп контроля и наблюдения (мкг/см^3, p<0,05)

Вещество	Группа	
	контроля	наблюдения
Метиловый спирт	0,436 ± 0,068	0,57 ± 0,11
Фенол	0,01 ± 0,001	0,05 ± 0,006
Формальдегид	0,005 ± 0,001	0,01 ± 0,001

Охарактеризуем влияние обнаруженных на данной территории органических соединений на иммунную и нейроэндокринную системы.

Метанол (CH_3OH). Одноатомный спирт. По степени воздействия на организм относится к умеренно опасным веществам (3-й класс опасности) [27]. В организм человека поступает преимущественно ингаляционным, алиментарным путем. Возможно всасывание через кожу [83]. Характеризуется общетоксическим действием. Из регуляторных «системой-мишенью» является нервная система. При этом может оказывать токсическое действие на прочие адаптивные системы с учетом следующих эффектов [42, 82, 83, 181]:

♦ нарушение окислительного фосфорилирования в системе цитохромоксидазы, с формированием дефицита АТФ, в том числе в тканях нервной системы;

♦ нарушение местного обмена биологически активных веществ с возможной демиелинизацией;

♦ метаболический ацидоз с нарушением клеточного дыхания;

♦ дефицит витаминов группы В и С, необходимых для нормальной деятельности адаптивных систем;

♦ нарушение липидного обмена.

Метанол при воздействии алкогольдегидрогеназы способен окисляться до формальдегида [42].

Характеристики формальдегида и фенола приведены выше.

3.2.3. Выявление маркеров эффекта со стороны регуляторных систем у детей, проживающих в условиях экспозиции метанола, фенола и формальдегида

Как видно из табл. 3.8, в группе наблюдения имеются значительные изменения со стороны про- и антиоксидантной активности. Так, у детей группы наблюдения по сравнению с детьми группы контроля значимо повышено содержание маркеров прооксидантной активности – малонового диальдегида и гидроперекиси липидов, при одновременном снижении интегрального показателя антиоксидативной активности плазмы. Также имеются изменения, характеризующие напряженность печеночной функции и маркеров цитолитической активности. Например, имеются разнонаправленные изменения общего (снижение) и прямого (повышение) билирубина, снижение концентрации щелочной фосфатазы и АЛАТ. Обращает на себя внимание нарушение белково-синте-

Таблица 3.8

Гематологические и биохимические показатели
у обследованных детей

Показатель	Группа		*p*
	контроля	наблюдения	
Эритроциты, 10^{12}/дм^3	4,57 ± 0,06	4,63 ± 0,04	0,0696
Гемоглобин, г/дм^3	127,45 ± 1,29	128,18 ± 0,83	0,3466
Цветной показатель, пг	28,02 ± 0,22	27,52 ± 0,15	0,0002
МСНС, г/дм^3	345,21 ± 1,01	347,95 ± 2,27	0,0297
MCV, мкм^3	80,14 ± 0,68	78,75 ± 0,41	0,0007
MPV, мкм^3	7,69 ± 0,11	7,88 ± 0,08	0,0055
Лейкоциты, 10^9/дм^3	6,31 ± 0,29	6,9 ± 0,24	0,0022
Лимфоциты, %	42,75 ± 1,53	41,47 ± 1,08	0,1789
Моноциты, %	6,05 ± 0,36	6,43 ± 0,21	0,0742
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,36 ± 0,16	1,35 ± 0,12	0,9210
Сегментоядерные нейтрофилы, %	45,59 ± 1,61	46,61 ± 1,11	0,3014
Эозинофилы, %	4,26 ± 0,49	4,1 ± 0,31	0,5799
Эозинофильно-лимфоцитарный индекс, усл. ед.	0,11 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,8145
Абс. число эозинофилов, 10^6/дм^3	276,24 ± 36,8	292,59 ± 28,76	0,4902
СОЭ, мм/ч	7,45 ± 0,71	7,9 ± 0,44	0,2895
Тромбоциты, 10^9/дм^3	300,85 ± 6,42	300,15 ± 5,05	0,8653
АЛАТ, Е/дм^3	17,78 ± 2,04	14,17 ± 0,61	0,0009
АСАТ, Е/дм^3	38,5 ± 3,21	34,81 ± 2,32	0,0665
АОА плазмы, усл. ед.	41,34 ± 1,95	38,68 ± 1,02	0,0163
Билирубин общий, мкмоль/дм^3	9,65 ± 1,14	7,15 ± 0,36	0,0000
Билирубин прямой, мкмоль/дм^3	2,88 ± 0,25	3,25 ± 0,1	0,0063
Глюкоза, ммоль/дм^3	4,08 ± 0,1	4,63 ± 0,07	0,0000
Креатинин, мкмоль/дм^3	52,8 ± 2,28	52,87 ± 0,77	0,9551
Малоновый диальдегид плазмы, мкмоль/см^3	2,45 ± 0,13	3,13 ± 0,09	0,0000
Общий белок, г/дм^3	70,23 ± 1,13	70,14 ± 0,55	0,8882
Триглицериды, ммоль/дм^3	0,64 ± 0,05	0,76 ± 0,04	0,0002
Холестерин ЛПВП, ммоль/дм^3	1,14 ± 0,05	1,17 ± 0,03	0,4181
Холестерин ЛПНП, ммоль/дм^3	2,33 ± 0,18	2,37 ± 0,07	0,6884
Холестерин общий, ммоль/дм^3	4,29 ± 0,14	4,09 ± 0,08	0,0148
Щелочная фосфатаза, Е/дм^3	318,56 ± 17,66	284,16 ± 7,45	0,0004
Электрофорез белков: альбумины, г/дм^3	43,37 ± 0,77	41,33 ± 0,37	0,0000
α_1-глобулины, г/дм^3	1,94 ± 0,1	2,17 ± 0,05	0,0000
α_2-глобулины, г/дм^3	8,28 ± 0,64	7,7 ± 0,51	0,1584
β-глобулины, г/дм^3	9,39 ± 0,5	8,55 ± 0,17	0,0014
γ-глобулины, г/дм^3	9,95 ± 0,63	10,32 ± 0,31	0,2953
общий белок, г/дм^3	72,95 ± 1,23	69,86 ± 0,6	0,0000
Железо, мкмоль/дм^3	17,29 ± 0,96	10,8 ± 0,43	0,2587
Альбумины, г/дм^3	40,74 ± 0,84	42,5 ± 6,35	0,0088
Каталаза, ммоль/дм^3	203,84 ± 24,7	187,97 ± 23,67	0,3508
Сиаловые кислоты, усл. ед.	191,84 ± 11,85	211,25 ± 21,27	0,1080
Гидроперекись липидов, мкмоль/дм^3	327,88 ± 14,15	376,92 ± 16,48	0,0000

тической функции, проявляющееся в группе наблюдения в снижении концентрации общего белка, а также отдельных фракций (альбуминов, β-глобулинов) по сравнению с контрольной группой (табл. 3.8 и 3.10).

Анализ изменений адаптивных систем позволяет выявить нарушения как со стороны врожденного, так и адаптивного иммунитета (табл. 3.9 и 3.10). В группе наблюдения, с одной стороны, отмечается активация фагоцитарной активности (повышен абсолютный фагоцитоз), а также снижение провоспалительного цитокина TNF-α и увеличение общего содержания лейкоцитов по сравнению с контролем. С другой стороны, имеется снижение относительных показателей содержания Т-лимфоцитов ($CD3^+$-лимфоцитов), а также их субпопуляций Th- ($CD4^+$) и цитотоксических ($CD8^+$) лимфоцитов. Также обнаружена тенденция к снижению сывороточного IgA. Из маркеров нейроэндокринной системы в группе наблюдения зафиксировано значимое понижение концентрации стрессового гормона кортизола в сравнении с таковым у детей контрольной группы.

Таблица 3.9

Показатели иммунологических и нейроэндокринных маркеров у обследованных детей

Показатель	Группа		*p*
	контроля	наблюдения	
IgG, г/дм^3	10,11 ± 0,39	10,33 ± 0,2	0,4601
IgM, г/дм^3	1,24 ± 0,05	1,24 ± 0,03	0,8402
IgA, г/дм^3	1,31 ± 0,13	1,22 ± 0,04	0,0044
IgE общий, МЕ/см^3	51,1 ± 9,91	137,43 ± 21,96	0,0000
Абсолютный фагоцитоз, 10^9/дм^3	2,3 ± 0,29	2,55 ± 0,15	0,0124
Процент фагоцитоза	59,71 ± 2,99	61,17 ± 1,2	0,1772
Фагоцитарное число, усл. ед.	1,1 ± 0,06	1,11 ± 0,03	0,7027
Фагоцитарный индекс, усл. ед.	1,89 ± 0,05	1,8 ± 0,03	0,1004
$CD3^+$-лимфоциты, отн., %	72,58 ± 1,49	67,08 ± 3,0	0,0006
$CD3^+$-лимфоциты, абс, 10^9/дм^3	1,83 ± 0,12	1,71 ± 0,16	0,2542
$CD3^+CD4^+$-лимфоциты, отн., %	40,6 ± 1,98	36,33 ± 2,69	0,0118
$CD3^+CD4^+$-лимфоциты, абс., 10^9/дм^3	1,02 ± 0,09	0,93 ± 0,1	0,1932
$CD3^+CD8^+$-лимфоциты, отн., %	26,31 ± 1,37	23,96 ± 1,85	0,0401
$CD3^+CD8^+$-лимфоциты, абс., 10^9/дм^3	0,69 ± 0,07	0,61 ± 0,08	0,2667
$CD19^+$-лимфоциты, отн., %	13,8 ± 1,01	14,79 ± 1,59	0,3002
$CD19^+$-лимфоциты, абс., 10^9/дм^3	0,35 ± 0,04	0,38 ± 0,05	0,3698
$CD16^+56^+$-лимфоциты, отн., %	11,6 ± 1,51	10,13 ± 2,2	0,3746
$CD16^+56^+$-лимфоциты, абс., 10^9/дм^3	0,29 ± 0,04	0,25 ± 0,05	0,3198
TNF-α, пг/см^3	2,33 ± 0,31	0,42 ± 0,18	0,0039
ТТГ, мкМЕ/см^3	1,7 ± 0,2	1,67 ± 0,45	0,6971
T_4 свободный, пмоль/дм^3	15,6 ± 0,8	16,1 ± 1,43	0,6391
Кортизол, нмоль/см^3	365,3 ± 47,2	318,12 ± 23,98	0,0462

Таблица 3.10

Значимые нормированные показатели биохимических, иммунологических и нейроэндокринных маркеров у детей группы наблюдения

Показатель	Значение нормированных показателей
Билирубин общий	–0,52**
Билирубин прямой	0,36*
Глюкоза	0,98***
Антиоксидантная активность плазмы	–0,39*
Гидроперекись липидов	0,58***
Малоновый диальдегид плазмы	1,49***
Щелочная фосфатаза	–0,33*
Триглицериды	0,63***
Лейкоциты	0,34*
$CD3^+$-лимфоциты, отн.	–1,1***
$CD3^+CD4^+$-лимфоциты, отн.	–0,59***
$CD3^+CD8^+$-лимфоциты, отн.	–0,46**
IgE	1,59***
Абсолютный фагоцитоз	0,36*
TNF-α	–0,43**
Кортизол	–0,33*

Примечание: нормированные доверительные интервалы: при $p<0,05$ (*) равен 0,32; при $p<0,01$ (**) равен 0, 42; при $p<0,001$ (***) равен 0,54.

Таким образом, у детей в условиях воздействия метилового спирта, фенола и формальдегида наблюдается активация прооксидантных механизмов с одновременным снижением противооксидантной активности, а также активация механизмов естественного и угнетение маркеров приобретенного иммунитета. Также на этом фоне отмечается снижение концентрации кортизола.

3.2.4. Анализ моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» у детей, проживающих в условиях экспозиции метанола, фенола и формальдегида

При анализе моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» с учетом направленности изменений маркеров эффекта со стороны регуляторных систем (табл. 3.11–3.13) у детей, проживающих в условиях экспозиции химических веществ, обнаружено, что вышеописанные изменения имеют связь с маркерами экспозиции. Анализ моделей доказывает наличие связи между повышением концентрации метилового спирта и снижением содержания сывороточного IgA, повышени-

ем гидроперекиси липидов и малонового диальдегида – маркеров эффекта, изменение которых в группе наблюдения носит аналогичную направленность. Также имеется связь между повышением параметров абсолютного фагоцитоза и содержанием лейкоцитов и идентификацией повышенных уровней фенола в крови, обнаружение фенола в крови связано с усилением перекисного окисления липидов и повышением малонового диальдегида, с одновременным снижением антиоксидантной активности, также обнаружено обратное влияние на содержание Th-лимфоцитов и кортизола. Формальдегид связан с повышением содержания IgE общего, активацией фагоцитарной активности, лейкоцитозом, лимфопенией. Одновременно обнаруживается связь повышения уровня формальдегида в крови и снижение содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций. Таким образом, прослеживается связь изменений в статусе регуляторных систем с идентификаций ряда химических соединений, в условиях экспозиции которых проживают дети группы наблюдения.

Таблица 3.11

Параметры моделей «маркер экспозиции – маркер эффекта» при воздействии метилового спирта

Направление эффекта	Маркер эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	p	Коэффициент детерминации (R^2)
		b0	b1			
↓	IgG	–0,73	0,52	518,7	0,0000	0,71
↑	IgM	–3,26	0,27	25,9	0,0000	0,12
↓	IgA	–0,16	0,10	10,3	0,0015	0,05
↑	Абсолютное число эозинофилов	–1,03	0,12	67,0	0,0000	0,24
↑	Абсолютный фагоцитоз	–1,03	0,32	220,1	0,0000	0,50
↑	АСАТ	–1,62	0,11	10,1	0,0017	0,04
↑	Гидроперекись липидов	0,02	0,20	84,7	0,0000	0,28
↑	Лейкоциты	–0,74	0,62	624,2	0,0000	0,74
↑	Малоновый диальдегид плазмы	0,63	0,10	38,4	0,0000	0,15
↑	Палочкоядерные нейтрофилы	–3,83	0,49	132,4	0,0000	0,41
↑	Процент фагоцитоза	–0,01	0,20	126,0	0,0000	0,37
↓	Тромбоциты	–4,91	1,56	197,4	0,0000	0,72
↑	Фагоцитарное число	–0,80	0,31	459,6	0,0000	0,68
↑	Фактор некроза опухолей	–9,60	4,28	1102,1	0,0001	1,00
↑	Эозинофилы	–0,17	0,28	102,3	0,0000	0,32
↑	Эритроциты	–4,55	0,61	940,0	0,0000	0,87

Таблица 3.12

Параметры моделей «маркер экспозиции – маркер эффекта» при воздействии фенола

Направление эффекта	Маркер эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	p	Коэффициент детерминации (R^2)
		b0	b1			
↑	IgG	–0,59	3,07	27,51	0,0000	0,12
↑	IgM	–3,91	11,80	38,19	0,0000	0,18
↑	Абсолютное число эозинофилов	–1,08	1,93	73,35	0,0000	0,27
↑	Абсолютный фагоцитоз	–1,06	4,84	78,08	0,0000	0,28
↓	Антиоксидантная активность плазмы	–0,73	5,07	52,17	0,0000	0,21
↑	АСАТ	–1,79	9,80	466,09	0,0000	0,71
↑	Гемоглобин	–1,97	3,30	11,99	0,0007	0,06
↑	Гидроперекись липидов	–0,13	7,68	123,39	0,0000	0,38
↑	Лейкоциты	–0,48	1,96	67,22	0,0000	0,25
↓	Лимфоциты	–0,06	–2,42	7,51	0,0067	0,04
↑	Малоновый диальдегид плазмы	0,65	4,16	21,85	0,0000	0,10
↓	Моноциты	–3,47	9,39	96,07	0,0000	0,34
↓	Общий белок	–1,78	8,72	337,44	0,0000	0,63
↑	Процент фагоцитоза	–0,43	14,85	347,23	0,0000	0,64
↑	Триглицериды	–3,86	4,83	5,24	0,0236	0,04
↑	Фагоцитарное число	–1,07	10,14	265,26	0,0000	0,57
↑	Фагоцитарный индекс	–1,91	5,80	69,64	0,0000	0,26
↓	$CD16^+56^+$-лимфоциты	–5,38	20,11	433,55	0,0000	0,97
↓	$CD19^+$-лимфоциты	–5,34	19,51	503,48	0,0000	0,88
↓	$CD3^+CD4^+$-лимфоциты	–4,23	3,26	7,36	0,0087	0,11
↓	Кортизол	–2,26	2,08	4,55	0,0343	0,03

Таблица 3.13

Параметры моделей «маркер экспозиции – маркер эффекта» при воздействии формальдегида

Направление эффекта	Маркер эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	p	Коэффициент детерминации (R^2)
		b0	b1			
↑	IgE общий	–0,27	24,27	16,80	0,0001	0,09
↑	Абсолютное число эозинофилов	–1,36	29,67	22,20	0,0000	0,12
↑	Абсолютный фагоцитоз	–1,42	47,79	88,49	0,0000	0,34
↑	Гидроперекись липидов	–0,34	43,16	68,83	0,0000	0,30
↑	Лейкоциты	–0,88	43,89	63,26	0,0000	0,27
↓	Лимфоциты	–0,44	20,50	14,76	0,0002	0,08
↑	Моноциты	–0,54	23,91	32,20	0,0000	0,16
↑	Палочкоядерные нейтрофилы	–3,66	56,34	11,75	0,0009	0,12
↑	Процент фагоцитоза	–0,02	13,69	6,05	0,0150	0,03
↑	Сегментоядерные нейтрофилы	–0,60	29,76	20,56	0,0000	0,11

Окончание табл. 3.13

Направление эффекта	Маркер эффекта	Параметры модели		Критерий Фишера (F)	p	Коэффициент детерминации (R^2)
		b0	b1			
↑	Триглицериды	–5,11	168,81	2471,96	0,0000	0,97
↑	Тромбоциты	–0,45	–15,32	3,92	0,0492	0,02
↑	Фагоцитарное число	–0,86	22,76	17,82	0,0000	0,10
↑	Фагоцитарный индекс	–2,13	46,80	33,51	0,0000	0,18
↑	Фактор некроза опухолей	–5,25	168,26	107,83	0,0000	0,79
↑	Эритроциты	–4,32	88,19	89,10	0,0000	0,55
↓	$CD16^+56^+$-лимфоциты	–5,00	13,96	480,65	0,0000	0,87
↓	$CD19^+$-лимфоциты	–4,38	11,77	67,89	0,0000	0,33
↓	$CD3^+CD4^+$-лимфоциты.	–4,44	11,82	63,33	0,0000	0,31
↓	$CD3^+$-лимфоциты, абс	–4,31	4,83	23,67	0,0000	0,12
↓	$CD3^+$-лимфоциты, отн.	–5,02	24,86	591,25	0,0000	0,77

При рассмотрении данных факторного анализа в контрольной группе, выявлено, что все параметры сводятся к трем факторам (рис. 3.2, *а*). Максимальную факторную нагрузку в первом факторе имеют практически все исследованные субпопуляции лимфоцитов (лимфоцитарный фактор; $F = 0{,}74–0{,}99$), также обнаружена сильная корреляция этого фактора с показателями фагоцитарной активности (фагоцитарный индекс; $F = 0{,}76$), провоспалительным цитокином TNF-α ($F = 0{,}93$) и слабая связь с IgE, эозинофилами ($F = 0{,}36–0{,}39$). Второй фактор отражает показатели фагоцитарной активности ($F = 0{,}76–1{,}0$), у данного фактора также имеется сильная связь с кортизолом ($F = 0{,}98$), свободным тироксином ($F = 0{,}92$). Условно его можно назвать «регуляторно-фагоцитарный фактор». Следующий «регуляторный» фактор имеет сильную зависимость от концентрации ТТГ ($F = 0{,}94$), прослеживается связь с концентрацией IgA и G, содержанием Th- и Т-цитотоксических лимфоцитов ($F = 0{,}77–0{,}91$).

При анализе факторных нагрузок в группе наблюдения выявлены изменения как компонентного состава, так и удельного веса факторных нагрузок (рис. 3.2, *б*). В первом факторе, как и в группе контроля, наибольшую нагрузку несут показатели, характеризующие субпопуляции лимфоцитов (лимфоцитарный фактор), однако факторные нагрузки выражены несколько слабее, чем в группе контроля ($F = 0{,}31–0{,}92$). Имеется связь этого фактора с концентрацией регуляторных гормонов – ТТГ, свободного тироксина, кортизола, а также с фагоцитарным индексом ($F = 0{,}35–0{,}63$). Второй фактор наибольшую связь имеет с показателями аллергической настроенности (фактор аллергизации/сенсибилизации),

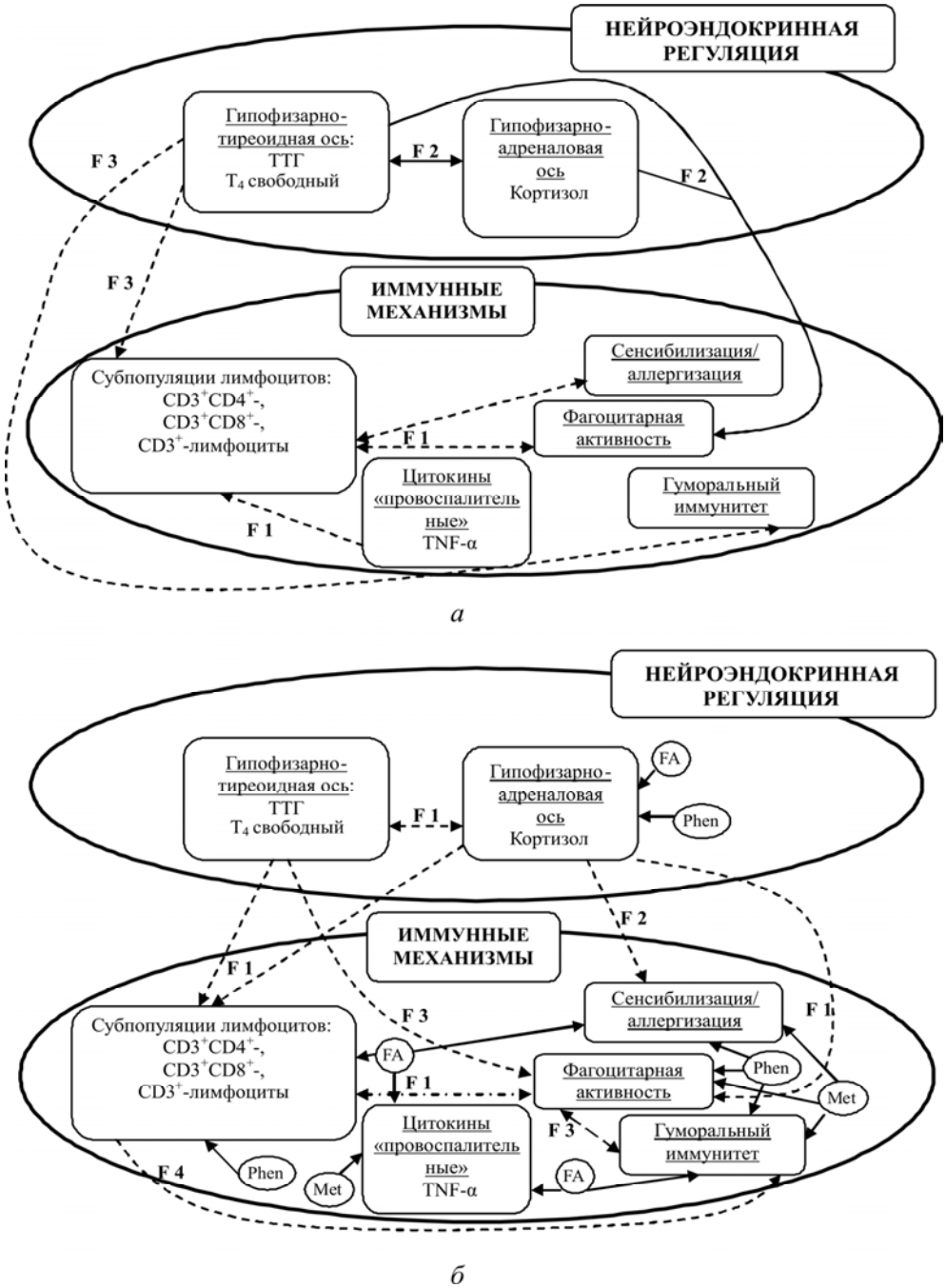


Рис. 3.2. Некоторые механизмы нейроэндокринной регуляции функций иммунной системы у детей дошкольного возраста групп контроля (*а*) и наблюдения (*б*). *F* с соответствующей цифрой – факторы, Met – метиловый спирт, Phen – фенол, FA – формальдегид

прямую связь с эти фактором демонстрируют маркеры аллергизации – эозинофилы, эозинофильно-лимфоцитарный индекс, IgE (F = 0,38–0,96), кроме того, отмечается слабая связь этого фактора с концентрацией кортизола (F = 0,33). Третий фактор – фагоцитарной активности (F = 0,67–0,93): из регуляторных влияний слабую связь с этим фактором имеет содержание ТТГ (F = 0,45) и более сильную – концентрация IgA, G, M (F = 0,62–85). Четвертый фактор связан с цитотоксическими лимфоцитами – цитотоксический лимфоцитарный фактор (F = 0,83–0,91). Он также имеет обратную зависимость от содержания Th-лимфоцитов и прямую с общей концентрацией $CD3^+$-лимфоцитов (F = 0,42; 0,43). Прослеживается связь этого фактора с концентрацией IgA и G (F = 0,33–0,66).

Необходимо помнить, что, как указывалось ранее, при построении моделей логистической регрессии была установлена статистически значимая зависимость между обнаружением содержания метанола, фенола и формальдегида в крови детей группы наблюдения и изменением большинства маркеров эффекта как со стороны иммунной, так и нейроэндокринной систем (см. табл. 3.12–3.14, рис. 3.2, *б*).

Таким образом, как у всех остальных обследованных (взрослых), у детей, проживающих под воздействием техногенных химических факторов, происходит реаранжировка, изменение взаимодействий внутри нейроэндокринной и иммунной систем.

В целом, как и в случае с взрослыми пациентами, в особенностях статусов иммунной и нейроэндокринной систем детских групп имеются общие черты. В частности, наблюдается повышенное содержание маркеров сенсибилизации или аллергической настроенности в группах наблюдений. Подобный эффект воздействия различных химических факторов окружающей среды на детский организм хорошо изучен [33, 35, 40, 42, 83, 271]. Чаще всего повышается и частота соответствующей аллергопатологии, например, бронхиальной астмы с аллергокомпонентом [42, 271]. В данном исследовании у детей разных наблюдаемых групп, в отличие от взрослых, обнаружено либо снижение, либо отсутствие изменений концентрации кортизола. Это может быть связано как с возрастными особенностями, так и со значительно меньшими концентрациями загрязняющих веществ в окружающей среде, чем в воздухе рабочей зоны, хотя детский организм более чувствителен к воздействию химических факторов риска [42, 82, 181]. При многосредовом воздействии органических и хлорорганических соединений у детей обнаружены разнонаправленные изменения концентрации субпопуляций лимфоцитов

с повышением NK-клеток и В-лимфоцитов и снижением $CD3^+$- и $CD3^+CD4^+$-лимфоцитов. При аэротехногенном воздействии ряда органических соединений, кроме описанного снижения $CD3^+$- и $CD3^+CD4^+$-лимфоцитов, наблюдается и снижение $CD3^+CD8^+$-лимфоцитов. В обеих исследуемых группах найден дисбаланс цитокинов. О дисбалансе про- и противовоспалительных цитокинов и разнонаправленных сдвигах в субпопуляционном составе у детей, проживающих в условиях техногенного загрязнения воздуха, говорится в работах [150, 151].

Таким образом, в целом в нейроэндокринном и иммунном статусах обследованных, экспонированных к химическим факторам окружающей и производственной среды, определены повышение аллергической настроенности организма, преобладание угнетающих влияний на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, нарушение функций врожденного и приобретенного иммунитета и сдвиги в нейроэндокринном статусе в сравнении с нормой и/или группой контроля. Кроме того, при проведении факторного анализа с последующей интерпретацией его результатов с моделями логистической регрессии показана связь между контаминантами и направлением изменения параметров нейроэндокринной и иммунной систем. При этом обнаружены значительные изменения удельных вкладов факторов, реаранжировка маркеров эффекта и появления новых связей, не наблюдаемых в контрольных группах. Данный, впервые предложенный подход позволил обозначить изменения взаимосвязей иммунной и нейроэндокринной систем, ассоциированных с воздействием химических факторов окружающей и производственной среды, а не только установить феноменологию изменений.

Хотя все перечисленные изменения в статусе и связях нейроэндокринной и иммунной систем не являются специфическими, обнаруженные при математическом моделировании причинно-следственные связи между контаминантами и изменениями в содержании соответствующих нейроэндокринных и иммунных показателей позволяют предложить данные показатели в качестве биологических маркеров эффекта со стороны регуляторных систем при проведении различных исследований.

ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ НЕКОТОРЫХ МЕХАНИЗМОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

4.1. Влияние адренергических соединений на функции иммунной системы

Как показано выше, в группах контроля и наблюдения обнаружено наличие связи между рядом гормонов (гидрокортизон, тироксин) и фагоцитарной активностью, при этом известно, что данная связь может реализоваться не только как «прямой» эффект, но и опосредованно, через механизмы нейроэндокринной регуляции, в частности изменение чувствительности адренорецепторов на клетках-мишенях иммунной системы [19, 20, 112, 113, 117, 261, 282]. Для подтверждения этой гипотезы проведена экспериментальная часть исследования.

Иммуномодулирующие эффекты катехоламинов традиционно привлекают к себе внимание исследователей. В Институте экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН Ю.И. Шилов с соавт. доказали влияние катехоламинов на разные этапы иммунных реакций и опосредованность некоторых иммуномодулирующих эффекторов стресс-реакции, а также глюкокортикоидов и тиреоидных гормонов через изменение «функциональной» экспрессии адренорецепторов [19, 20, 21, 112, 113, 115, 116, 117]. Известный исследователь влияния катехоламинов на иммунную систему I.J. Elenkov [180] пишет, что первичные и вторичные лимфоидные органы имеют мощную симпатическую/норадренергическую (парасимпатическую) иннервацию. Это подтверждают и другие морфологические исследования, посвященные иннервации органов иммунной системы [24, 180, 232, 244, 245, 254, 301, 302]. Далее автор [180] продолжает: иммуноциты (как было сказано выше) экспрессируют адренорецепторы и через стимуляцию этих рецепторов при локальном высвобождении норадреналина или воздействии циркулирующих катехоламинов, включая адреналин, выделяемый мозговым веществом надпочечников, влияют на лимфоцитарную миграцию, циркуляцию и пролиферацию, модулируют цитокины и продукцию антител, а также функциональную активность различных лимфоидных клеток. Адреналин и норадреналин через стиму-

ляцию (наиболее изученных) β_2-адренорецепторов ингибируют продукцию антигенпрезентирующими клетками и Th1-лимфоцитами провоспалительных цитокинов, таких как IL-12, TNF-α и IFN-γ, стимулируя продукции противовоспалительных IL-10 и трансформирующего ростового фактора-β (TGF-β). Через эти механизмы эндогенные катехоламины могут селективно супрессировать Th1-ответ и клеточный иммунитет, повышая гуморальные иммунные реакции. С другой стороны, в определенных условиях катехоламины могут фактически увеличить местные иммунные реакции, через индукцию производства IL-1, TNF-α и в первую очередь IL-8. Таким образом, активация симпатической нервной системы в течении иммунного ответа может быть направлена на ограничение воспалительной реакции, через индукцию накопления нейтрофилов и стимулирование более специфического гуморального иммунного ответа, в то время как системно она может подавлять Th1-ответ и защищать организм от избыточного воздействия провоспалительных цитокинов и других продуктов активированных макрофагов [178]. Существуют многочисленные хорошо задокументированные данные, подтверждающие это мнение, а также показывающие влияние катехоламинов на врожденные механизмы иммунитета [3, 29, 139, 141, 143, 179, 225, 246, 249, 264, 300].

Таким образом, резюмируя, можно сделать вывод о наличии тесной связи иммунной и вегетативной нервной системы, значительном иммуномодулирующем эффекте адренергических соединений.

Экспериментальная часть работы была выполнена на 70 крысах-самцах популяции Wistar массой 219,7 ± 13,5 г. Животных содержали в условиях лабораторного вивария на стандартной диете. Фрагмент работы выполнен совместно с доктором медицинских наук, профессором С.В. Ширшевым и кандидатом медицинских наук, доцентом Ю.И. Шиловым. Для изучения влияния глюкокортикоидов, блокады β-адренергических рецепторов и комбинации этих воздействий на функции фагоцитирующих клеток животным 1-й группы вводили однократно внутрибрюшинно гидрокортизона ацетат («ИмБио», Россия) в дозе 50 мг/кг. Доза и схема введения препарата обоснованы в работах О.О. Ромашко с соавт. [93], Е.А. Корневой с соавт. [60] и Е.Г. Рыбакиной [94]. Крысам 2-й группы вводили пропранолол гидрохлорид («Обзидан», ISIS PHARMA GmbH, Германия, 4 инъекции по 5 мг/кг массы тела подкожно с интервалом 3 часа), данная схема и доза введения пропранолола обоснованы в работах П.Д. Горизонтова с соавт. [25]. Крысам 3-й группы вводили

гидрокортизон на фоне блокады β-адренорецепторов пропранололом по вышеприведенным схемам (1-я инъекция пропранолола – за 30 мин до введения гидрокортизона). Образцы периферической крови получали из сосудов хвоста до начала эксперимента (исходный фон), через 6, 24 и 48 часов от момента введения гидрокортизона (которое условно принимали во всех группах за начало эксперимента). Через 48 часов животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом, определяли массу органов лимфомиелоидного комплекса, готовили клеточные суспензии тимуса, костного мозга, селезенки, лимфатических узлов и брюшной полости. Животных 4-й группы (интактные крысы) использовали в качестве контрольных при оценке массы, клеточности, показателей функций фагоцитирующих клеток органов лимфомиелоидного комплекса и брюшной полости. Для всех данных, полученных при исследовании периферической крови, контролем служили показатели объединенного исходного фона (предварительный анализ выявил отсутствие существенных различий показателей исходного фона между группами). Отдельно (фрагмент выполнен совместно с кандидатом медицинских наук Ю.И. Шиловым, кандидатом медицинских наук С.Ю. Шиловым и доктором биологических наук Е.Г. Орловой) оценивали концентрацию гидрокортизона в плазме крови 11 крыс-самцов (до инъекции 50 мг/кг массы тела гидрокортизона ацетата внутрибрюшинно и через 1 и 6 часов после) методом ИФА (тест-системы «Хема-Медика», РФ).

Для моделирования состояния тиреотоксикоза разной степени тяжести использовали экспериментальную систему с экзогенным введением *L*-тироксина, обоснованную в работах Б.А. Бахметьева, Н.Н. Кеворкова [10, 51]. Животные 1-й группы получали *L*-тироксин (Reanal, Венгрия) в течение 14 дней ежедневно подкожно по 40 мг/кг/сут, а 2-й группы – по 0,04 мг/кг/сут. Образцы периферической крови получали из сосудов хвоста до начала эксперимента (исходный фон), на 5-е, 10-е и 15-е сутки от начала введения тироксина. На 15-е сутки животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом. Для оценки выраженности тиреотоксикоза определяли изменения показателя сердечного индекса (масса сердца/100 г массы тела). Показано, что этот показатель информативен для оценки тяжести экспериментального тиреотоксикоза у мышей [10]. Также определяли концентрацию тироксина на 15-е сутки эксперимента в плазме крови ИФА-методом (тест-

система «Хема-Медика», РФ). Интактных животных (3-я группа) использовали в качестве контрольных при оценке массы сердца и концентрации тироксина. Для всех остальных параметров контрольными были показатели объединенного исходного фона (предварительный анализ выявил отсутствие существенных различий показателей исходного фона между группами).

Все экспериментальные исследования проводились на забуференной среде (ЗС, среда 199 с добавлением 2 мМ *L*-глутамина и 10 мМ HEPES, pH = 7,36). Для оценки фагоцитарной активности клеток периферической крови использовали метод В.Н. Каплина [49] в модификации [117]. В качестве объектов фагоцитоза применяли формалинизированные эритроциты барана (ФЭБ). Рассчитывали комплекс показателей, предложенных ранее [114]. В опытах *in vitro* исследовали влияние на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови крыс агониста всех типов адренорецепторов адреналина гидрохлорида (Московский эндокринный завод, в конечной концентрации 0,1 мкг/см^3 или $0{,}455 \cdot 10^{-6}$ М), β-адренергического агониста с преимущественным действием через β_2-адренорецепторы тербуталина сульфата («Бриканил», ASTRA, Венгрия, 10^{-6} М), гидрокортизона (Sigma, США, 0,5 мкг/см^3, или $1{,}24 \cdot 10^{-6}$ М). При выборе концентраций препаратов учитывали ранее опубликованные данные [60, 93, 115, 171]. Для оценки фагоцитарной активности лейкоцитов костного мозга и перитонеальных клеток использовали ранее описанный метод [111, 116]. Для перитонеального смыва рассчитывали комплекс относительных и абсолютных показателей фагоцитарной активности перитонеальных клеток, дифференцированно для нейтрофильных гранулоцитов, клеток моноцитарно-макрофагального ряда, тучных клеток, а также показатели суммарной активности всех перитонеальных фагоцитов. Абсолютные показатели рассчитывали по отношению ко всей брюшной полости. Для костного мозга рассчитывали относительные и абсолютные показатели суммарного фагоцитоза, расчет абсолютных показателей проводили на костный мозг одной бедренной кости. Для оценки кислородозависимой бактерицидности клеток органов лимфомиелоидного комплекса и перитонеальных фагоцитов использовали адаптированную для данных клеток модификацию [111] спектрофотометрического варианта НСТ-теста, первоначально предложенного для исследования функций клеток крови [22, 23]. Результаты выражали в виде

условных относительных единиц оптической плотности в расчете на 10^6 ядросодержащих клеток (ЯСК) (показатели экстинкции в пробе, т.е. $0{,}25 \cdot 10^6$ клеток умножали на 4), а также в виде условных абсолютных единиц оптической плотности на весь орган или на всю брюшную полость. Для расчета последних число условных относительных оптических единиц умножали на число ядросодержащих клеток в органе, выраженное в млн ЯСК.

Статистическая обработка материала. Рассчитывали средние величины и ошибки средних ($M \pm m$). Статистическую достоверность различий оценивали по непарному и парному *t*-критерию Стьюдента, по парному знаковому *T*-критерию Вилкоксона. Для отклонения нулевой гипотезы (отсутствие различий) принимали уровни статистической значимости $p<0{,}05$.

4.2. Изменения функций фагоцитирующих клеток периферической крови, брюшной полости и органов лимфомиелоидного комплекса при введении гидрокортизона и блокаде β-адренергических рецепторов

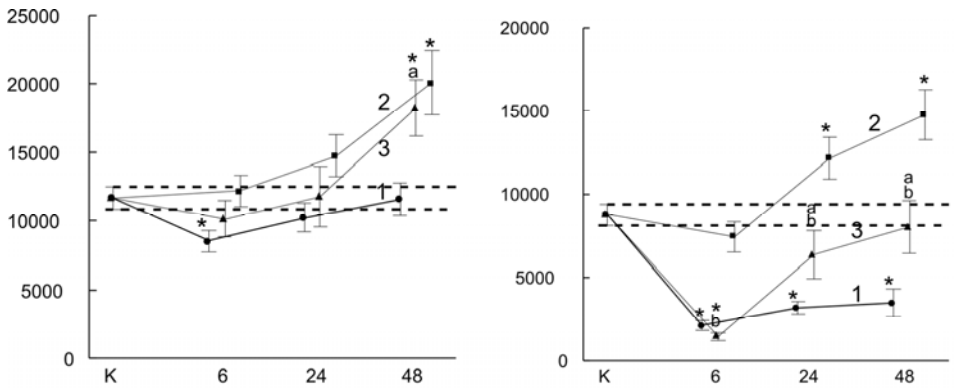
Первый фрагмент эксперимента посвящен исследованию адренергических механизмов в регуляции фагоцитарной активности лейкоцитов глюкокортикоидами.

4.2.1. Изменение концентрации гидрокортизона у экспериментальных животных

При исследовании концентрации гидрокортизона у экспериментальных животных найдено, что средняя концентрация гормона у интактных крыс составила 15,0 ± 3,4 нг/см^3; через один час после инъекции гормона – 564,2 ± 26,7 нг/см^3; через 6 часов – 465,3 ± 36,1 нг/см^3 ($p<0{,}0001$). По данным литературы [129] при моделировании сильного стресса концентрация кортикостерона у крыс составляла 400–520 нг/см^3, таким образом, при введении гидрокортизона в данном исследовании моделируется повышение гормона до концентраций, наблюдаемых при сильном стрессе.

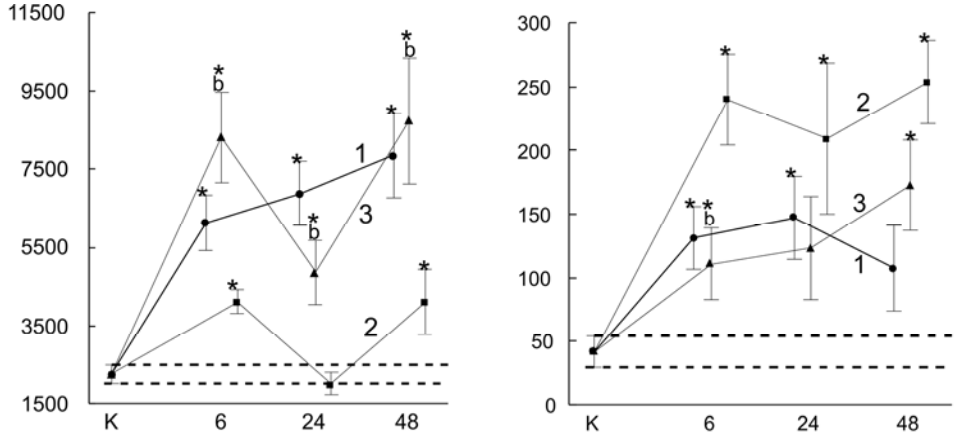
4.2.2. Влияние гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады β-адренергических рецепторов на динамику лейкоцитов периферической крови

Установлено, что после введения гидрокортизона в дозе 50 мг/кг массы тела внутрибрюшинно во все сроки наблюдения развивается абсолютная лимфопения (рис. 4.1), эозинопения (рис. 4.3) и абсолютный нейтрофильный лейкоцитоз (рис. 4.2) с увеличением (через 6 и 24 часа) молодых форм нейтрофилов (суммы палочкоядерных и юных нейтрофилов). Через 6 часов после введения гидрокортизона отмечено развитие лейкопении, которая в количественном плане связана главным образом с развитием лимфопении. Через 24 и 48 часов после введения гормона общее число лейкоцитов возвращается к исходному уровню в основном за счет развития нейтрофильного лейкоцитоза.



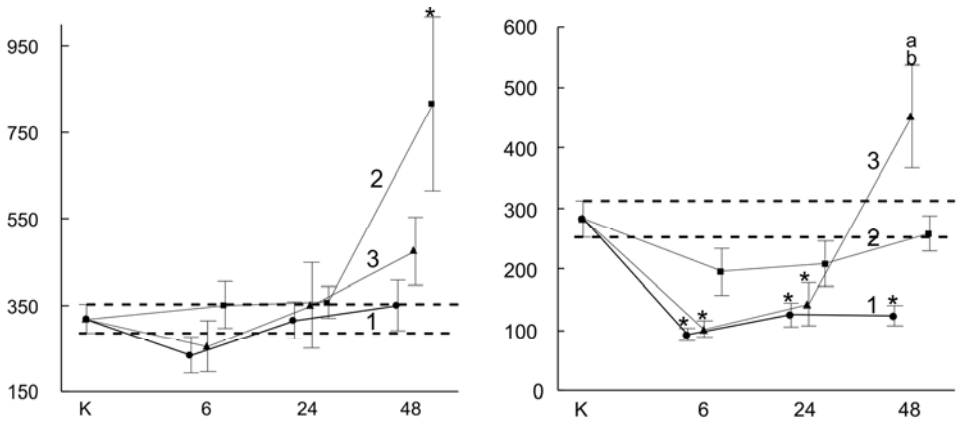
а *б*

Рис. 4.1. Изменения количества лейкоцитов (*а*) и абсолютного числа лимфоцитов (*б*) периферической крови крыс при введении гидрокортизона (*1*), пропранолола (*2*) и гидрокортизона на фоне блокады β-адренорецепторов (*3*). По оси абсцисс: К – показатели контроля (объединенный исходный фон); 6, 24, 48 – срок от инъекции гидрокортизона (часы). По осям ординат – абсолютное число клеток в 1 мм^3 периферической крови; * – $p<0,05$ в сравнении с контролем (объединенный исходный фон) по *t*-критерию Стьюдента; [a] – $p<0,05$ в сравнении с показателями 1-й группы по *t*-критерию Стьюдента; [b] – $p<0,05$ в сравнении с показателями 2-й группы по *t*-критерию Стьюдента



а *б*

Рис. 4.2. Изменения абсолютного числа всех нейтрофилов (*а*) и суммы палочкоядерных и юных нейтрофилов (*б*) периферической крови крыс при введении гидрокортизона (*1*), пропранолола (*2*) и гидрокортизона на фоне блокады β-адренорецепторов (*3*). Остальные обозначения те же, что и на рис. 4.1.



а *б*

Рис. 4.3. Изменения абсолютного числа моноцитов (*а*) и эозинофилов (*б*) периферической крови крыс при введении гидрокортизона (*1*), пропранолола (*2*) и гидрокортизона на фоне блокады β-адренорецепторов (*3*). Остальные обозначения те же, что и на рис. 4.1.

Подобные изменения являются классическими проявлениями общего адаптационного синдрома, а развитие эозинопении и лимфопении в условиях иммобилизационного стресса отменяется при адреналэктомии и поэтому их непосредственно связывают с глюкокортикоидами [25].

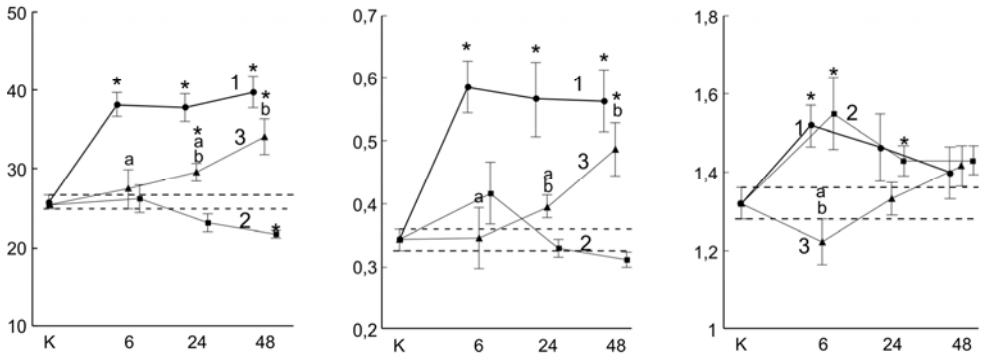
Изолированное введение пропранолола вызывало развитие абсолютного нейтрофильного лейкоцитоза через 6 и 48 часов от начала эксперимента с увеличением числа незрелых (палочкоядерных и юных) форм нейтрофилов во все сроки исследования (см. рис. 4.2). Помимо этого через 24 и 48 часов от начала эксперимента развивался абсолютный лимфоцитоз, а через 48 часов – моноцитоз (см. рис. 4.1 и 4.3). С учетом фармакокинетики действия препарата и данных по направленности эффектов адреналина и β-адренергического агониста тербуталина сульфата на фагоцитарную активность лейкоцитов *in vitro* (представлены ниже) можно полагать, что поздние эффекты действия пропранолола связаны с фазными изменениями экспрессии β-адренорецепторов после отмены их блокады. Абсолютное число эозинофилов существенно не изменялось. Увеличение абсолютного числа лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов через 48 часов от начала эксперимента приводило к увеличению общего числа лейкоцитов.

У животных, получавших гидрокортизон на фоне блокады β-адренорецепторов, продолжительность эозинопении и лимфопении была существенно снижена по сравнению с животными, получавшими гидрокортизон. Число лимфоцитов не отличалось от исходных показателей через 24 и 48 часов, а эозинофилов – через 48 часов, при этом имеются достоверные различия между показателями числа лимфоцитов и эозинофилов в указанные сроки в сравнении с животными, получавшими только пропранолол или только гидрокортизон (см. рис. 4.1 и 4.3). Отсутствие эффекта пропранолола на вызванную гидрокортизоном лимфопению через 6 часов от начала эксперимента указывает на то, что механизм ее в этот срок не зависит от экспрессии β-адренорецепторов. Выраженность индуцированного гидрокортизоном нейтрофильного лейкоцитоза на фоне блокады β-адренорецепторов не отличалась от 1-й группы, но обращает на себя внимание некоторое снижение числа нейтрофилов через 24 часа, которое совпадает с падением аналогичного показателя в эти же сроки при изолированном введении пропранолола.

Таким образом, в условиях блокады β-адренорецепторов снижается продолжительность индуцированной гидрокортизоном эозинопении и лимфопении.

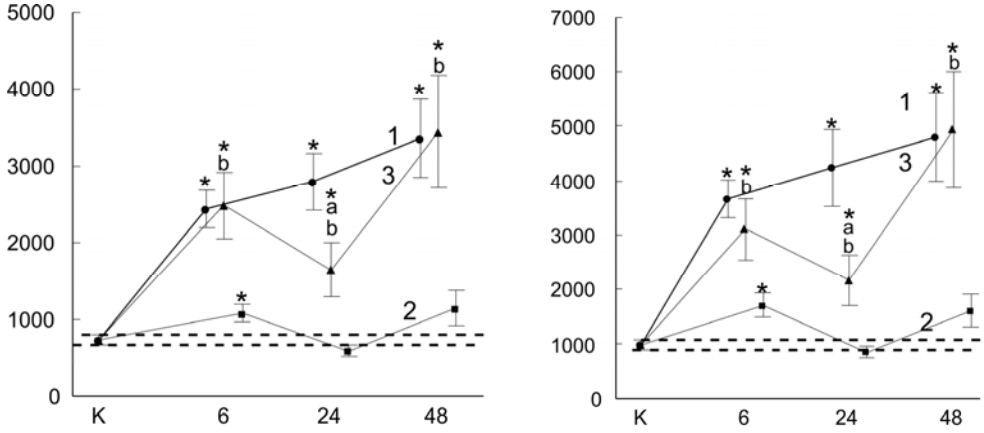
4.2.3. Влияние гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады β-адренергических рецепторов на показатели фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови крыс

При анализе показателей фагоцитоза обнаружено, что через 6, 24 и 48 часов после введения гидрокортизона наблюдается статистически значимое увеличение фагоцитарной активности по интегральным относительным и абсолютным показателям в сравнении с объединенным исходным фоном (рис. 4.4, 4.5). Через 6 часов от начала эксперимента на фоне изолированной блокады β-адренорецепторов пропранололом выявлена активация фагоцитарной активности по показателям фагоцитарного индекса (см. рис. 4.4), абсолютному числу захваченных объектов и абсолютному количеству фагоцитирующих лейкоцитов (см. рис. 4.5). Помимо этого через 48 часов снижался процент фагоцитоза, что может быть связано с повышением экспрессии β-адренорецепторов после отмены пропранолола.



а *б* *в*

Рис. 4.4. Изменения относительных показателей фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови крыс при введении гидрокортизона (*1*), пропранолола (*2*) и гидрокортизона на фоне блокады β-адренорецепторов (*3*). По осям ординат: *а* – процент фагоцитоза, *б* – фагоцитарное число, *в* – фагоцитарный индекс. Остальные обозначения те же, что и на рис. 4.1



а *б*

Рис. 4.5. Изменения абсолютных показателей суммарной фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови крыс при введении гидрокортизона (*1*), пропранолола (*2*) и гидрокортизона на фоне блокады β-адренорецепторов (*3*). По осям ординат: *а* – абсолютное число участвующих в фагоцитозе гранулоцитов и моноцитов на 1 мм^3 крови, *б* – абсолютное число захваченных всеми гранулоцитами и моноцитами объектов фагоцитоза на 1 мм^3 крови. Остальные обозначения те же, что и на рис. 4.1

В условиях введения гидрокортизона на фоне блокады β-адренорецепторов активирующий эффект гормона на фагоцитарную активность по относительным показателям полностью отменялся через 6 и 24 часа после инъекции гормона (рис. 4.4). Различия по показателям процента фагоцитоза и фагоцитарного числа через 6 часов от начала эксперимента статистически значимы в сравнении с группой животных, получавших только гидрокортизон, а через 24 часа – по сравнению как с этой группой, так и с животными, получавшими только пропранолол. При анализе изменений показателя фагоцитарного индекса, отражающего изменения активности только внутри пула участвующих в фагоцитозе лейкоцитов, обращает на себя внимание, с одной стороны, одинаковая направленность эффекта блокады β-адренорецепторов и гидрокортизона при их изолированном действии, а с другой – полная отмена эффекта этих двух воздействий при их комбинации. То есть по данному показателю в наиболее отчетливой форме проявляется фармакологический антагонизм действия двух препаратов.

4.2.4. Влияние гидрокортизона *in vitro* на показатели фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови крыс. Влияние гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады β-адренергических рецепторов на показатели НСТ-теста с периферической кровью крыс

Для анализа эффектов гидрокортизона *in vitro* была выбрана концентрация гормона 0,5 мкг/мм^3 (или $1{,}24 \cdot 10^{-6}$ М), так как она приближается к содержанию в крови глюкокортикоидов при их экзогенном введении в дозе, эквивалентной изучаемой, что установлено как в данном исследовании, так и в исследованиях других авторов [93, 94]. Выявлено, что гидрокортизон в указанной концентрации значимо снижал интегральные абсолютные и относительные (за исключением фагоцитарного индекса) показатели фагоцитоза (табл. 4.1). Таким образом, гидрокортизон оказывает прямо противоположные эффекты *in vivo* и *in vitro* на фагоцитоз, стимулируя его в системе *in vivo* и угнетая *in vitro*.

Таблица 4.1

Влияние гидрокортизона *in vitro* в концентрации 0,5 мкг/см^3 на относительные и абсолютные показатели фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови крыс

Показатель	Группа	
	контрольная	с введением гидрокортизона
Фагоцитарное число	0,32 ± 0,02	0,21 ± 0,02^{tT}
Фагоцитарный индекс	1,33 ± 0,04	1,27 ± 0,04
Процент фагоцитоза	23,8 ± 0,9	15,8 ± 0,8^{tT}
Абс. число объектов	794,1 ± 89,8	507,0 ± 63,9^{tT}
Абс. фагоцитоз	592,9 ± 64,8	388,7 ± 42,5^{tT}

Примечание: $t - p<0{,}05$ по парному *t*-критерию Стьюдента; *T* – то же по парному знаковому *T*-критерию Вилкоксона.

При исследовании изменений абсолютных показателей кислородозависимой бактерицидности фагоцитирующих клеток в НСТ-тесте выявлено статистически значимое снижение показателей в спонтанной и в стимулированной опсонизированным зимозаном пробах через 6 часов после введения гидрокортизона (табл. 4.2).

В еще большей степени депрессия кислородозависимой бактерицидности выражена по относительным показателям НСТ-теста (табл. 4.2).

Таким образом, наблюдается диссоциация в эффектах гидрокортизона на поглотительную активность фагоцитов (стимуляция) и их бактерицидный потенциал (угнетение).

Изолированное введение пропранолола приводило к увеличению абсолютных показателей спонтанного варианта НСТ-теста через 24 часа, а стимулированного – через 24 и 48 часов от начала эксперимента (табл. 4.2). Отмечено снижение относительных показателей спонтанного варианта НСТ-теста через 6 часов после введения пропранолола, однако через 24 часа выявлялось увеличение показателей и спонтанного, и стимулированного вариантов.

Таблица 4.2

Изменения показателей стимулированного варианта НСТ-теста при введении гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады β-адренорецепторов

Группа	Экспериментальное воздействие	Срок от начала эксперимента, часы	Абс. показатели[1]	Отн. показатели[2]
Контрольная	–	–	0,35±0,04	142,6±18,4
1-я	Гидрокортизон	6	0,17±0,04*	32,4±9,3*
		24	0,26±0,06	46,0±15,6*
		48	0,25±0,03	35,4±6,5*
2-я	Пропранолол	6	0,38±0,04	86,0±12,7
		24	0,63±0,09*	285,3±52,4*
		48	0,66±0,11*	149,9±28,6
3-я	Гидрокортизон и блокада β-адренорецепторов	6	0,28±0,02[a]	41,9±9,2*[b]
		24	0,42±0,06	105,5±25,3[b]
		48	0,33±0,02[b]	41,3±6,4*[b]

Примечание: [1] – абсолютные значения экстинкции при 710 нм из расчета на 20 мм^3 крови; [2] – условные относительные оптические единицы, вычисленные по формуле: $a/b10^6$, где a – экстинкция пробы против контроля, полученная на спектрофотометре при 710 нм, b – абсолютное суммарное содержание всех гранулоцитов и моноцитов в 1 мм^3 крови. Остальные обозначения те же, что и на рис. 4.1.

Блокада β-адренорецепторов полностью отменяла депрессивный эффект гидрокортизона на абсолютные показатели НСТ-теста через 6 часов в стимулированном варианте (табл. 4.2), в то время как относительные параметры стимулированного варианта не отличались от

объединенного исходного фона через 24 часа после введения гормона, достоверные различия по относительным показателям между группами имелись только при сравнении с группой, которой вводили лишь пропранолол.

В целом блокада β-адренорецепторов отменяет депрессивный эффект гидрокортизона на показатели кислородозависимой бактерицидности фагоцитирующих клеток.

4.2.5. Влияние гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады β-адренергических рецепторов на показатели НСТ-теста в органах лимфомиелоидного комплекса и брюшной полости

При анализе изменений показателей НСТ-теста с клетками органов лимфомиелоидного комплекса и брюшной полости установлено, что гидрокортизон снижает относительные и абсолютные показатели спонтанного варианта НСТ-теста в тимусе и абсолютные показатели спонтанного варианта в селезенке (табл. 4.3).

Изолированное введение пропранолола приводило к снижению относительных показателей спонтанного варианта НСТ-теста с клетками тимуса, повышению относительных показателей стимулированного варианта с клетками лимфатических узлов и снижению абсолютных показателей спонтанного варианта НСТ-теста с клетками селезенки.

В условиях введения гидрокортизона на фоне блокады β-адренорецепторов отмены развивающегося под действием гормона снижения абсолютных показателей спонтанного варианта НСТ-теста с клетками тимуса и селезенки не выявлено. Более того, при комбинированном воздействии гидрокортизона и блокады β-адренорецепторов отмечена депрессия абсолютных показателей стимулированного варианта НСТ-теста с перитонеальными клетками и относительных параметров спонтанного варианта теста с клетками селезенки. Хотя относительные показатели спонтанного варианта НСТ-теста с клетками тимуса снижались с одинаковой степенью выраженности при изолированном введении гидрокортизона или пропранолола, при их совместном введении усиления супрессивного эффекта не выявлено.

Таблица 4.3

Влияние гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады β-адренорецепторов на показатели НСТ-теста с клетками органов лимфомиелоидного комплекса и брюшной полости

Вариант НСТ-теста	Показатель	Контрольная группа	Экспериментальное воздействие		
			гидрокортизон	пропранолол	гидрокортизон и пропранолол
		Тимус			
Спонтанный	Абс.[1]	388,2 ± 82,8	141,8 ± 31,8*	242,7 ± 50,6	148,7 ± 19,5*[b]
	Отн.[2]	2,52 ± 0,71	0,92 ± 0,17*	0,94 ± 0,16*	0,86 ± 0,09*
Стимулированный	Абс.	281,9 ± 68,4	181,4 ± 47,6	342,8 ± 55,5	172,8 ± 35,8[b]
	Отн.	1,66 ± 0,43	1,11 ± 0,24	1,41 ± 0,26	0,95 ± 0,19
		Паховые лимфатические узлы			
Спонтанный	Абс.	41,8 ± 8,6	60,5 ± 13,6	39,0 ± 17,2	22,6 ± 5,4[a]
	Отн.	1,28 ± 0,26	1,34 ± 0,24	1,68 ± 0,75	0,85 ± 0,19
Стимулированный	Абс.	36,3 ± 5,6	30,9 ± 17,0	48,2 ± 11,5	31,6 ± 5,9
	Отн.	1,13 ± 0,18	1,06 ± 0,25	2,30 ± 0,51*	1,12 ± 0,17[b]
		Селезенка			
Спонтанный	Абс.	1497,2 ± 206,5	736,6 ± 204,4*	851,4 ± 181,6*	826,6 ± 150,2*
	Отн.	1,50 ± 0,18	1,25 ± 0,26	1,57 ± 0,63	0,81 ± 0,08*
Стимулированный	Абс.	1246,2 ± 279,5	688,4 ± 151,1	1551,4 ± 358,0	1000,3 ± 126,9
	Отн.	1,28 ± 0,27	1,15 ± 0,18	2,59 ± 0,92	1,04 ± 0,14
		Костный мозг			
Спонтанный	Абс.	136,4 ± 38,8	161,7 ± 50,1	345,9 ± 141,7	311,0 ± 119,5
	Отн.	1,25 ± 0,31	1,25 ± 0,30	2,19 ± 0,84	2,49 ± 0,90
Стимулированный	Абс.	166,2 ± 45,0	132,8 ± 30,0	477,2 ± 156,8	120,7 ± 21,0[b]
	Отн.	1,51 ± 0,35	1,16 ± 0,20	2,93 ± 0,84	1,04 ± 0,14[b]
		Брюшная полость			
Спонтанный	Абс.	226,3 ± 77,9	180,5 ± 57,1	86,8 ± 19,2	122,6 ± 36,3
	Отн.	1,88 ± 0,68	1,37 ± 0,28	1,30 ± 0,22	1,34 ± 0,33
Стимулированный	Абс.	212,7 ± 35,4	154,9 ± 41,5	147,3 ± 36,6	109,9 ± 20,4*
	Отн.	1,70 ± 0,25	1,24 ± 0,29	2,15 ± 0,36	1,23 ± 0,18[b]

Примечание: [1] – абсолютные показатели – оптическая плотность, выраженная в условных единицах (экстинкция в перерасчете на все ядросодержащие клетки тимуса, всех паховых лимфатических узлов, селезенки, костного мозга одной бедренной кости или всей брюшной полости); [2] – относительные показатели – условные единицы экстинкции при 710 нм на 10^6 ядросодержащих клеток. Остальные обозначения те же, что и на рис. 4.1.

Таким образом, на фоне блокады β-адренорецепторов депрессивный эффект гидрокортизона на кислородозависимую бактерицидность фагоцитирующих клеток тимуса и селезенки не отменяется и появляется снижение показателей НСТ-теста в перитонеальной полости.

4.2.6. Влияние гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады β-адренергических рецепторов на показатели фагоцитарной активности лейкоцитов брюшной полости

Перед описанием изменений активности фагоцитирующих клеток необходимо дать краткую характеристику изменений абсолютных показателей различных типов клеток в брюшной полости. Введение гидрокортизона приводило к снижению абсолютного числа моноцитов и макрофагов, тучных клеток в брюшной полости крыс, существенно не влияя на содержание нейтрофилов, перитонеальных лимфоцитов, а также общее число ядросодержащих клеток (табл. 4.4). Суммарное число всех мононуклеарных фагоцитов и гранулоцитов также снижалось.

Таблица 4.4

Изменения клеточного состава перитонеальной полости крыс через 48 часов после введения гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады β-адренорецепторов

Показатель	Контрольная группа	Экспериментальное воздействие		
		гидрокортизон	пропранолол	гидрокортизон и пропранолол
Общее число ЯСК, 10^6	126,7 ± 10,9	113,4 ± 15,6	62,8 ± 8,6*	89,1 ± 11,4*
Моноциты, 10^6	22,1 ± 3,9	11,0 ± 1,7*	10,0 ± 1,6*	11,3 ± 1,5*
Макрофаги, 10^6	11,3 ± 2,0	5,1 ± 0,7*	2,4 ± 0,7*	4,3 ± 0,5*
Суммарное число мононуклеарных фагоцитов, 10^6	33,4 ± 5,0	16,1 ± 2,2*	12,3 ± 2,2*	15,6 ± 2,0*
Нейтрофилы, 10^6	13,2 ± 2,3	14,5 ± 2,1	7,6 ± 1,3*	9,1 ± 1,3[a]
Тучные клетки, 10^6	8,7 ± 1,9	4,5 ± 0,8*	3,5 ± 0,6*	4,9 ± 0,9
Суммарное число гранулоцитов и мононуклеарных фагоцитов, 10^6	55,4 ± 8,3	35,1 ± 4,1*	23,4 ± 3,8*	29,7 ± 3,9*
Лимфоциты, 10^6	71,3 ± 5,6	78,3 ± 12,7	39,4 ± 6,0*	59,376 ± 8,0

Примечание: все числовые значения приведены из расчета на всю брюшную полость, все обозначения те же, что и на рис. 4.1.

Изолированное введение пропранолола приводило к снижению как общего числа ядросодержащих клеток, так и каждого типа клеток в отдельности (см. табл. 4.4). При сопоставлении этого эффекта с изменениями числа нейтрофилов и моноцитов в крови обращает на себя внимание увеличение их числа в крови через 48 часов после введения пропранолола. Складывается впечатление, что отдаленным эффектом блокады β-адренорецепторов является угнетение эмиграции нейтрофилов и моноцитов из кровеносного русла в брюшную полость. Сходным об-

разом изменяется и число лимфоцитов в брюшной полости (см. табл. 4.4) и крови (см. рис. 4.1).

В условиях комбинации блокады β-адренорецепторов с введением гидрокортизона число тучных клеток значимо не отличалось от данных контрольной группы, то есть наблюдался эффект фармакологического антагонизма двух воздействий.

Абсолютное число нейтрофилов в брюшной полости животных, получавших гидрокортизон на фоне блокады β-адренорецепторов, было значительно ниже, чем у крыс, которым вводили гидрокортизон, но не имело достоверных отличий от данных контрольной группы и животных, получавших только пропранолол. Таким образом, этот эффект можно рассматривать как отдаленный результат блокады β-адренорецепторов. В условиях комбинированного введения пропранолола и гидрокортизона отменяется снижение числа лимфоцитов в брюшной полости, наблюдаемое при изолированном введении пропранолола. При сопоставлении этого эффекта с изменениями числа лимфоцитов в крови обращает на себя внимание его увеличение через 24 и 48 часов после введения пропранолола и отмена развития лимфоцитоза при комбинации блокады β-адренорецепторов с введением гидрокортизона. Складывается впечатление, что отдаленным эффектом блокады β-адренорецепторов является торможение эмиграции лимфоцитов из кровеносного русла в брюшную полость. Поскольку основным проявлением стресса является усиление миграции лимфоцитов в костный мозг и в ткани [25], не исключено, что он реализуется при участии глюкокортикоидов. Поэтому при совместном введении гидрокортизона и пропранолола снижения числа лимфоцитов не происходит. При введении гидрокортизона в условиях блокады β-адренорецепторов выявлено и снижение общего числа ядросодержащих клеток в брюшной полости (см. табл. 4.4).

Гидрокортизон снижал относительные и абсолютные показатели суммарного фагоцитоза перитонеальных клеток (табл. 4.5, 4.6), вклад мононуклеарных фагоцитов и, напротив, повышал вклад нейтрофилов в общий фагоцитоз за счет резко выраженного снижения абсолютных показателей поглотительной активности именно мононуклеарных фагоцитов. Гормон существенно не влиял на абсолютные показатели нейтрофильного фагоцитоза, но снижал относительную активность этих клеток. Гидрокортизон не влиял на относительные показатели фагоцитарной активности тучных клеток, но за счет снижения их числа уменьшал абсолютное число фагоцитирующих тучных клеток.

Таблица 4.5

Изменения относительных показателей фагоцитарной активности различных типов клеток брюшной полости крыс через 48 часов после введения гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады β-адренорецепторов

Показатель	Контрольная группа	Экспериментальное воздействие		
		гидро-кортизон	пропранолол	гидрокортизон и пропранолол
Суммарный фагоцитоз				
Фагоцитарное число	1,99 ± 0,20	1,29 ± 0,24*	2,57 ± 0,30	1,52 ± 0,15[b]
Фагоцитарный индекс	2,82 ± 0,22	2,15 ± 0,20*	3,07 ± 0,28	2,35 ± 0,17[b]
Процент фагоцитоза	69,3 ± 2,6	55,9 ± 5,3*	82,1 ± 2,8*	64,1 ± 1,8[b]
Процент активных фагоцитов	49,1 ± 4,0	31,9 ± 5,9*	62,3 ± 5,2*	38,7 ± 2,7*[b]
Мононуклеарные фагоциты				
Фагоцитарное число	2,18 ± 0,22	1,36 ± 0,26*	2,82 ± 0,37	1,62 ± 0,16*[b]
Фагоцитарный индекс	2,96 ± 0,24	2,17 ± 0,23*	3,22 ± 0,34	2,37 ± 0,19[b]
Процент фагоцитоза	72,4 ± 2,5	58,1 ± 5,2*	85,6 ± 2,7*	68,1 ± 2,2[b]
Процент активных фагоцитов	52,7 ± 4,3	34,4 ± 5,9*	66,4 ± 5,3*	41,0 ± 3,0*[b]
Нейтрофилы				
Фагоцитарное число	1,93 ± 0,26	1,31 ± 0,25	2,50 ± 0,32	1,52 ± 0,22
Фагоцитарный индекс	2,82 ± 0,24	2,22 ± 0,23	3,04 ± 0,28	2,47 ± 0,26
Процент фагоцитоза	67,2 ± 2,8	55,3 ± 5,5	79,7 ± 3,3*	59,8 ± 2,5[b]
Процент активных фагоцитов	48,7 ± 4,2	31,3 ± 6,3*	62,1 ± 6,4	38,1 ± 4,4[b]
Тучные клетки				
Фагоцитарное число	1,14 ± 0,18	0,88 ± 0,20	2,11 ± 0,22*	1,05 ± 0,12[b]
Фагоцитарный индекс	1,89 ± 0,18	1,70 ± 0,19	2,66 ± 0,19*	1,88 ± 0,18[b]
Процент фагоцитоза	57,2 ± 5,7	46,5 ± 6,4	78,0 ± 3,0*	55,6 ± 4,1[b]
Процент активных фагоцитов	30,0 ± 6,2	25,0 ± 6,7	53,6 ± 4,8*	29,5 ± 4,4[b]

Примечание: все обозначения те же, что и на рис. 4.1.

Описанный выше депрессивный эффект глюкокортикоидов на фагоцитарную активность перитонеальных мононуклеарных фагоцитов подтверждается данными литературы. Депрессивное действие глюкокортикоидов на систему мононуклеарных фагоцитов продемонстрировано в ранних исследованиях, основанных на клиренсе антигенов из кровеносного русла [3, 71].

Изолированное введение пропранолола повышало относительные показатели суммарного и моноцитарно-макрофагального фагоцитоза (процент фагоцитоза и процент активных фагоцитов), а также процент нейтрофильного фагоцитоза и все относительные показатели фагоцитарной активности тучных клеток (см. табл. 4.5). Однако за счет снижения абсолютного числа соответствующих типов клеток в этих условиях

Таблица 4.6

Изменения абсолютных показателей фагоцитарной активности и удельного вклада различных типов клеток брюшной полости крыс через 48 ч после введения гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады β-адренорецепторов

Показатель	Контрольная группа	Экспериментальное воздействие		
		гидрокортизон	пропранолол	гидрокортизон и пропранолол
Суммарный фагоцитоз				
Абс. число объектов, 10^6	107,7 ± 16,8	45,8 ± 9,7*	65,9 ± 15,0	47,8 ± 10,9*
Абс. число фагоцитирующих клеток, 10^6	38,4 ± 5,7	19,9±3,2*	19,7 ± 3,6*	19,1 ± 2,7*
Абс. число активных фагоцитов, 10^6	26,8 ± 4,1	11,5 ± 2,5*	15,6 ± 3,2*	11,9 ± 2,3*
Мононуклеарные фагоциты				
Абс. число объектов, 10^6	69,1 ± 8,8	22,7 ± 5,1*	38,3 ± 8,8*	26,6 ± 5,7*
Абс. число фагоцитирующих клеток, 10^6	23,8 ± 3,1	9,6 ± 1,7*	10,9 ± 2,1*	10,6 ± 1,4*
Абс. число активных фагоцитов, 10^6	16,9 ± 2,2	5,8 ± 1,2*	8,8 ± 1,8*	6,6 ± 1,2*
Удельный вклад, %	67,7 ± 2,6	48,8 ± 4,5*	55,6 ± 3,1*	57,9 ± 1,8*
Нейтрофилы				
Абс. число объектов, 10^6	26,4±6,4	19,0 ± 4,4	20,6 ± 4,9	14,8 ± 4,2
Абс. число фагоцитирующих клеток, 10^6	9,2±1,9	8,1±1,5	6,2 ± 1,2	5,4 ± 0,9
Абс. число активных фагоцитов, 10^6	6,7 ± 1,6	1,6 ± 1,2	5,0 ± 1,1	3,6 ± 0,8
Удельный вклад, %	23,8 ± 23,8	42,2 ± 3,9*	30,3 ± 1,2*	30,5 ± 2,4*[a]
Тучные клетки				
Абс. число объектов, 10^6	10,8 ± 3,3	3,9 ± 1,1	7,1 ± 1,3	4,8 ± 0,97
Абс. число фагоцитирующих клеток, 10^6	5,3 ± 1,4	2,1 ± 0,4*	2,7 ± 0,5	2,7 ± 0,6
Абс. число активных фагоцитов, 10^6	2,9 ± 1,0	1,1 ± 0,3	1,8 ± 0,3	1,3 ± 0,3
Удельный вклад, %	8,5 ± 1,4	9,1 ± 2,3	14,1 ± 2,8	11,5 ± 1,5

Примечание: абсолютные показатели рассчитаны на всю брюшную полость, все обозначения те же, что и на рис. 4.1.

все абсолютные показатели суммарной и моноцитарно-макрофагальной фагоцитарной активности снижались (см. табл. 4.6). Абсолютные показатели фагоцитарной активности перитонеальных нейтрофилов и тучных клеток статистически достоверно не изменялись. Вследствие снижения активности мононуклеарных фагоцитов увеличивался удельный вклад нейтрофилов в общий фагоцитоз.

На фоне блокады β-адренорецепторов эффект угнетения гидрокортизоном относительных показателей суммарной фагоцитарной активности лейкоцитов частично нивелировался (см. табл. 4.5). В этих условиях выявлена частичная отмена депрессивного эффекта гидрокортизона на относительные показатели моноцитарно-макрофагального (повышение фагоцитарного индекса и процента фагоцитоза) и нейтро-

фильного (повышение процента активных нейтрофилов) фагоцитоза (см. табл. 4.5). Отменялся и депрессивный эффект гормона на абсолютные показатели фагоцитарной активности тучных клеток (см. табл. 4.6). Необходимо отметить наличие достоверного снижения почти всех относительных показателей в этой группе в сравнении с животными, которые получали только пропранолол (см. табл. 4.5). Таким образом, гидрокортизон и пропранолол по их влиянию на относительные показатели фагоцитирующих клеток могут рассматриваться как фармакологические антагонисты, что, конечно же, не случайно, учитывая возможность повышения гидрокортизоном экспрессии β-адренорецепторов. Однако в условиях целостного организма, в отличие от данных, воспроизводимых *in vitro*, в регуляции механизмов резистентности помимо модуляции функциональной активности клеток существенное значение имеют механизмы, реализуемые через изменение их числа. По-видимому, именно эти механизмы компенсируют, а в ряде случаев и сводят на нет угнетение функциональной активности гранулоцитов гидрокортизоном и повышение ее при введении пропранолола по принципу гомеостатических механизмов регуляции по типу отрицательных обратных связей. Однако во всех трех опытных группах прослеживается снижение удельного вклада мононуклеарных фагоцитов и повышение этого показателя у нейтрофилов по сравнению с контрольной группой.

4.2.7. Изменения показателей клеточного состава и фагоцитарной активности лейкоцитов костного мозга на фоне введения гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады β-адренергических рецепторов

Установлено, что гидрокортизон через 48 часов после введения не оказывает действия на абсолютные показатели как общего количества ЯСК, так и числа отдельных типов клеток в костном мозге (табл. 4.7). Хотя другими авторами [25] показано увеличение миграции в костный мозг лимфоцитов и снижение числа гранулоцитов в условиях стресса, этот эффект регистрировался в период между 3-м и 9-м часами после стрессорного воздействия, и к 24 часам клеточный состав костного мозга не отличался от данных контроля. Изолированное введение пропранолола вызывало повышение общего числа ЯСК за счет повышения суммарного числа лимфоидных и эритроидных клеток (см. табл. 4.7).

Введение гормона на фоне блокады β-адренорецепторов приводит к повышению числа мононуклеарных фагоцитов по сравнению как с контролем, так и с группой с изолированным введением гормона. Кроме того гидрокортизон нивелирует повышение суммарного числа лимфоидных и эритроидных клеток и, как следствие, общего числа ЯСК в костном мозге, вызванное пропранололом.

При анализе изменений фагоцитарной активности лейкоцитов костного мозга установлено, что гидрокортизон в дозе 50 мг/кг через 48 часов после введения вызывает депрессию фагоцитоза как по относительным показателям (фагоцитарное число, процент фагоцитоза и число фагоцитов, захвативших два объекта фагоцитоза и более), так и по абсолютному числу активных фагоцитов (рис. 4.6, 4.7).

Таблица 4.7

Изменения абсолютного числа различных типов клеток в костном мозге бедренной кости крыс через 48 часов после введения гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады β-адренорецепторов

Показатель	Контрольная группа	Экспериментальное воздействие		
		гидрокортизон	пропранолол	гидрокортизон и пропранолол
Общее число ядросодержащих клеток, 10^6	113,0 ± 10,8	113,9 ± 17,3	159,2 ± 11,7*	116 ± 11,0[b]
Бластные клетки, 10^6	9,6 ± 0,9	10,8 ± 1,5	11,3 ± 1,3	9,6 ± 1,2
Моноциты и макрофаги, 10^6	2,6 ± 0,5	2,9 ± 0,4	3,8 ± 0,8	4,6 ± 0,6*[a]
Промиелоциты нейтрофильные, 10^6	4,2 ± 1,0	3,7 ± 0,5	5,7 ± 1,0	4,6 ± 0,9
Миелоциты нейтрофильные, 10^6	7,6 ± 1,2	5,7 ± 0,7	6,1 ± 1,2	6,3 ± 0,9
Палочкоядерные нейтрофилы, 10^6	11,0 ± 2,2	8,4 ± 1,1	13,5 ± 3,9	13,0 ± 1,9
Сегментоядерные нейтрофилы, 10^6	16,8 ± 2,3	16,2 ± 1,7	16,4 ± 1,9	19,2 ± 2,1
Общее число нейтрофилов, 10^6	39,6 ± 4,6	33,9 ± 3,2	41,8 ± 5,1	43,1 ± 5,1
Эозинофилы, 10^6	1,8 ± 0,3	2,0 ± 0,2	2,0 ± 0,2	2,0 ± 0,5
Базофилы, 10^6	0,18 ± 0,13	0,37 ± 0,20	0,23 ± 0,15	0,31 ± 0,21
Общее число фагоцитирующих клеток, 10^6	44,2 ± 4,9	39,2 ± 3,5	50,7 ± 6,1	47,8 ± 5,2
Общее число лимфоидных и эритроидных клеток, 10^6	59,2 ± 8,5	64,0 ± 13,0	100,1 ± 8,1*	56,3 ± 5,6[b]

Примечание: все числовые значения приведены из расчета на весь костный мозг одной бедренной кости. Остальные обозначения те же, что и на рис. 4.1.

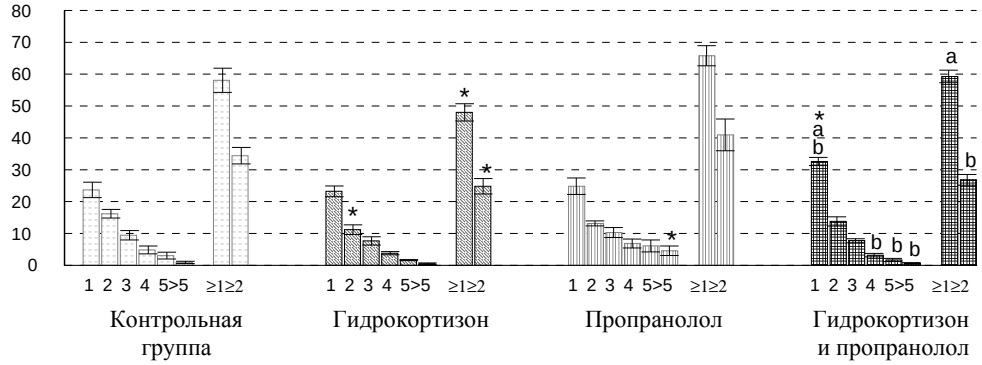


Рис. 4.6. Влияние гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады β-адренорецепторов на показатели относительного распределения лейкоцитов с разной фагоцитарной активностью в костном мозге. По оси абсцисс: 1, 2, 3, 4, 5 и >5 – процент фагоцитов с соответствующим числом объектов фагоцитоза; ≥ 1 – процент фагоцитоза (число истинных фагоцитов, захвативших один объект фагоцитоза и более); ≥ 2 – процент активных фагоцитов (захвативших два объекта и более). Остальные обозначения те же, что и на рис. 4.1.
a – $p < 0{,}05$ в сравнении с показателями 1-й группы по *t*-критерию Стьюдента;
b – $p < 0{,}05$ в сравнении с показателями 2-й группы по *t*-критерию Стьюдента

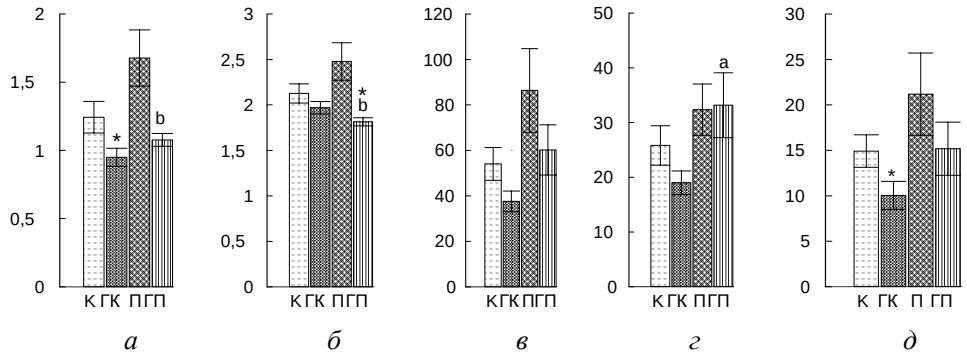


Рис. 4.7. Влияние гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады β-адренорецепторов на показатели суммарной фагоцитарной активности лейкоцитов костного мозга бедренной кости крысы. По осям ординат: *а* – фагоцитарное число; *б* – фагоцитарный индекс; *в* – абсолютное число захваченных всеми лейкоцитами объектов фагоцитоза; *г* – абсолютное количество истинных фагоцитов; *д* – абсолютное число лейкоцитов, захвативших два объекта и более. Абсолютные показатели рассчитаны для всех фагоцитов костного мозга одной бедренной кости. Остальные обозначения те же, что и на рис. 4.1

Изолированное введение пропранолола в исследуемый срок вызывает лишь повышение количества фагоцитов, захвативших более 5 объектов фагоцитоза (см. рис. 4.6).

На фоне блокады β-адренорецепторов происходит отмена депрессивного эффекта гидрокортизона на относительные показатели фагоцитарной активности лейкоцитов костного мозга (см. рис. 4.7). При этом фагоцитарный индекс снижается за счет уменьшения под действием гидрокортизона процента активных (захвативших два объекта и более) и повышения числа малоактивных фагоцитов, захвативших один объект (см. рис. 4.6). Абсолютные показатели не отличаются от таковых в контрольной группе ($p<0,05$).

Таким образом, через 48 часов после введения гидрокортизона выявлено снижение фагоцитарной активности гранулоцитов и клеток моноцитарно-макрофагального ряда. Этот эффект отменялся в условиях блокады β-адренорецепторов.

4.2.8. Влияние тербуталина сульфата *in vitro* на показатели фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови крыс на фоне введения гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады β-адренергических рецепторов

Перед анализом влияния агониста β-адренорецепторов тербуталина сульфата на показатели фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови крыс в использованной экспериментальной системе необходимо охарактеризовать влияние тербуталина на эти показатели у интактных крыс. Установлено, что тербуталина сульфат в концентрации 10^{-6} М *in vitro* вызывает снижение всех относительных (за исключением фагоцитарного индекса) и абсолютных показателей фагоцитарной активности по отношению к данным контрольной группы (табл. 4.8).

Тербуталина сульфат на фоне введения гидрокортизона вызывал снижение как абсолютных, так и относительных показателей фагоцитоза во все сроки исследования (табл. 4.9).

Таблица 4.8

Влияние тербуталина сульфата в концентрации 10^{-6} М *in vitro* на показатели фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови интактных крыс (объединенный исходный фон)

Показатель	Контрольная группа	Тербуталина сульфат
Фагоцитарное число	0,32 ± 0,02	$0,25 \pm 0,01^{Tt}$
Фагоцитарный индекс	1,32 ± 0,03	1,31 ± 0,04
Процент фагоцитоза	23,9 ± 0,7	$18,7 \pm 0,7^{Tt}$
Абс. число объектов	920,6 ± 95,4	$630,5 \pm 77,4^{Tt}$
Абс. фагоцитоз	683,0 ± 63,0	$482,6 \pm 60,8^{Tt}$

Примечание: обозначения те же, что и в табл. 4.1.

Таблица 4.9

Влияние тербуталина сульфата в концентрации 10^{-6} М *in vitro* на показатели суммарной фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови крыс в условиях введения гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады β-адренорецепторов

Показатель	Экспериментальное воздействие					
	гидрокортизон		пропранолол		гидрокортизон и пропранолол	
	контрольная группа	тербуталина сульфат	контрольная группа	тербуталина сульфат	контрольная группа	тербуталина сульфат
6 часов						
Фагоцитарное число	0,55 ± 0,07	0,35 ± 0,04^{tT}	0,37 ± 0,03	0,34 ± 0,03	0,28 ± 0,02	0,34 ± 0,02
Фагоцитарный индекс	1,57 ± 0,09	1,41 ± 0,09^{t}	1,43 ± 0,08	1,32 ± 0,05	1,26 ± 0,03	1,32 ± 0,02
Процент фагоцитоза	34,3 ± 2,7	24,5 ± 1,6^{tT}	25,6 ± 1,4	25,3 ± 1,5	22,5 ± 1,1	25,7 ± 1,2
Абс. число объектов	3363,2 ± 349,0	2095,2 ± 157,2^{tT}	1474,7 ± 120,5	1417,5 ± 182,3	2423,5 ± 299,5	2932,5 ± 417,7
Абс. фагоцитоз	2126,8 ± 179,1	1521,6 ± 127,2^{tT}	1038,8 ± 79,1	1060,5 ± 121,2	1915,6 ± 234,0	2237,8 ± 328,3
24 часа						
Фагоцитарное число	0,52 ± 0,06	0,34 ± 0,04^{tT}	0,34 ± 0,02	0,30 ± 0,01	0,33 ± 0,04	0,33 ± 0,02
Фагоцитарный индекс	1,49 ± 0,10	1,44 ± 0,07	1,39 ± 0,04	1,32 ± 0,03	1,33 ± 0,07	1,27 ± 0,04
Процент фагоцитоза	33,9 ± 1,9	23,1 ± 1,5^{tT}	24,3 ± 1,2	22,6 ± 0,8	24,0 ± 1,2	25,8 ± 1,1
Абс. число объектов	3769,4 ± 635,9	2464,8 ± 362,4^{tT}	905,6 ± 148,0	762,7 ± 94,5	1647,3 ± 263,2	1721,0 ± 274,3
Абс. фагоцитоз	2453,4 ± 307,6	1678,4 ± 210,8^{tT}	647,5 ± 100,6	581,2 ± 75,1	1250,6 ± 199,0	1386,4 ± 241,7
48 часов						
Фагоцитарное число	0,42 ± 0,03	0,33 ± 0,03^{tT}	0,28 ± 0,02	0,29 ± 0,01	0,36 ± 0,03	0,36 ± 0,04
Фагоцитарный индекс	1,34 ± 0,04	1,37 ± 0,05	1,30 ± 0,04	1,39 ± 0,04	1,35 ± 0,05	1,34 ± 0,05
Процент фагоцитоза	31,5 ± 1,3	24,0 ± 2,0^{tT}	21,2 ± 0,9	20,6 ± 0,5	26,2 ± 1,6	26,3 ± 2,0
Абс. число объектов	3597,5 ± 558,4	2671,3 ± 417,6	1404,9 ± 214,0	1442,2 ± 221,4	3369,6 ± 543,6	3648,0 ± 767,7
Абс. фагоцитоз	2662,8 ± 398,0	1969,1 ± 290,0^{T}	1086,7 ± 174,3	1064,3 ± 187,3	2527,2 ± 428,8	2602,2 ± 485,2

П р и м е ч а н и е : обозначения те же, что и в табл. 4.1.

Тербуталин *in vitro* не вызывал изменений фагоцитарной активности при изолированном введении крысам пропранолола (табл. 4.9). При комбинации блокады β-адренорецепторов с введением гидрокортизона полностью отменялся угнетающий эффект тербуталина на фагоцитарную активность.

В целом полученные результаты полностью подтверждают зависимость выраженности ингибирующего действия агониста β-адренорецепторов *in vitro* от действия глюкокортикоидов *in vivo*. В условиях блокады β-адренорецепторов депрессивное влияние агониста β-адренорецепторов *in vitro* нивелировалось.

4.2.9. Влияние адреналина гидрохлорида *in vitro* на показатели фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови и НСТ-теста на фоне введения гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады β-адренергических рецепторов

При оценке изменений фагоцитоза установлено, что адреналина гидрохлорид *in vitro* в концентрации 0,1 мкг/см^3 при 60-минутной преинкубации с ним клеток периферической крови интактных крыс вызывал снижение процента фагоцитоза и абсолютного числа фагоцитирующих клеток (табл. 4.10).

Таблица 4.10

Влияние адреналина гидрохлорида в концентрации 0,1 мкг/см^3 *in vitro* на показатели фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови интактных крыс (объединенный исходный фон)

Показатель	Контрольная группа	Адреналина гидрохлорид
Фагоцитарное число	0,32 ± 0,02	0,30 ± 0,02
Фагоцитарный индекс	1,32 ± 0,03	1,36 ± 0,04
Процент фагоцитоза	23,9 ± 0,7	21,9 ± 1,1^{tT}
Абс. число объектов	920,6 ± 95,4	785,9 ± 109,6
Абс фагоцитоз	683,0 ± 63,0	565,0 ± 73,4^{T}

Примечание: все обозначения те же, что и в табл. 4.1.

Как показано в предшествующем разделе, стимуляция β-адренорецепторов *in vitro* тербуталином сульфатом приводит к угнетению фагоцитарной активности. В зависимости от преобладающей экспрессии на фагоцитирующих клетках α- или β-адренорецепторов эффект адреналина, действующего через все типы и подтипы адренорецепторов, может

быть стимулирующим (при более высокой экспрессии α-адренорецепторов), угнетающим (при более высокой экспрессии β-адренорецепторов) или он может отсутствовать (при взаимоуравновешенности эффектов стимуляции α- или β-адренорецепторов). Ранее было показано, что направленность эффекта адреналина на фагоцитирующие клетки существенно меняется в условиях стресса и стресса на фоне блокады β-адренорецепторов [117].

Установлено, что через 6 часов после введения гидрокортизона *in vivo* депрессивный эффект адреналина *in vitro* на показатели фагоцитоза усиливается. Это проявляется статистически значимым снижением не только процента и абсолютного числа фагоцитирующих клеток, но и всех остальных интегральных показателей (табл. 4.11). Эти изменения отражают увеличение функциональной реализации эффектов стимуляции адреналином β-адренорецепторов. Через 24 и 48 часов после введения гидрокортизона депрессивная направленность эффекта адреналина *in vitro* на фагоцитоз сохранялась, но становилась статистически значимой по меньшему числу показателей.

В условиях изолированного введения животным пропранолола через 6 часов от начала эксперимента полностью исчезает депрессивный эффект адреналина *in vitro* на интегральные показатели фагоцитоза, что еще раз подтверждает реализацию через β-адренергические рецепторы именно угнетающих воздействий катехоламинов на фагоцитоз (см. табл. 4.11). Через 24 часа от начала эксперимента угнетающий β-адренергический эффект адреналина вновь появляется, что, с учетом фармакокинетики пропранолола, по-видимому, связано с восстановлением функциональной экспрессии β-адренорецепторов после отмены блокатора. Однако через 48 часов депрессивный эффект адреналина вновь отменяется.

В условиях введения гидрокортизона на фоне блокады β-адренорецепторов через 6 часов от начала эксперимента β-адренергический депрессивный эффект адреналина на фагоцитарную активность полностью отменялся (см. табл. 4.11). Более того, выявлена активация фагоцитоза по фагоцитарному индексу, то есть преобладало α-адренергическое действие адреналина. Через 24 часа от начала эксперимента адреналин не влиял на интегральные показатели фагоцитоза, а через 48 часов вновь оказывал депрессивное действие (см. табл. 4.11).

Таблица 4.11

Влияние адреналина гидрохлорида в концентрации 0,1 мкг/см^3 *in vitro* на показатели суммарной фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови крыс в условиях введения гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады β-адренорецепторов

Показатель	Экспериментальное воздействие					
	гидрокортизон		пропранолол		гидрокортизон и пропранолол	
	контрольная группа	адреналина гидрохлорид	контрольная группа	адреналина гидрохлорид	контрольная группа	адреналина гидрохлорид
6 часов						
Фагоцитарное число	0,55 ± 0,07	0,38 ± 0,04^{tT}	0,37 ± 0,03	0,39 ± 0,03	0,28 ± 0,02	0,32 ± 0,02
Фагоцитарный индекс	1,57 ± 0,09	1,38 ± 0,06^{tT}	1,43 ± 0,08	1,43 ± 0,08	1,26 ± 0,03	1,36 ± 0,03^{tT}
Процент фагоцитоза	34,3 ± 2,7	27,4 ± 2,2^{tT}	25,6 ± 1,4	27,4 ± 0,8	22,5 ± 1,1	23,5 ± 1,2
Абс. число объектов	3363,2 ± 349,0	2377,3 ± 277,0^{tT}	1474,7 ± 120,5	1654,3 ± 191,7	2423,5 ± 299,5	2732,5 ± 358,7
Абс. фагоцитоз	2126,8 ± 179,1	1740,9 ± 198,7^{tT}	1038,8 ± 79,1	1156,4 ± 130,8	1915,6 ± 234,0	2031,9 ± 277,1
24 часа						
Фагоцитарное число	0,52 ± 0,06	0,45 ± 0,08	0,34 ± 0,02	0,29 ± 0,01	0,33 ± 0,04	0,31 ± 0,02
Фагоцитарный индекс	1,49 ± 0,10	1,58 ± 0,12	1,39 ± 0,04	1,34 ± 0,05	1,33 ± 0,07	1,31 ± 0,04
Процент фагоцитоза	33,9 ± 1,9	26,9 ± 2,5^{tT}	24,3 ± 1,2	22,1 ± 0,8^{tT}	24,0 ± 1,2	23,7 ± 1,3
Абс. число объектов	3769,4 ± 635,9	3226,2 ± 619,8^{tT}	905,6 ± 148,0	789,9 ± 116,1	1647,3 ± 263,2	1639,5 ± 270,7
Абс. фагоцитоз	2453,4 ± 307,6	1978,2 ± 319,3^{tT}	647,5 ± 100,6	586,4 ± 82,2^{tT}	1250,6 ± 199,0	1264,8 ± 217,2
48 часов						
Фагоцитарное число	0,42 ± 0,03	0,33 ± 0,02^{tT}	0,28 ± 0,02	0,25 ± 0,01	0,36 ± 0,03	0,31 ± 0,02
Фагоцитарный индекс	1,34 ± 0,04	1,36 ± 0,06	1,30 ± 0,04	1,28 ± 0,03	1,35 ± 0,05	1,39 ± 0,04
Процент фагоцитоза	31,5 ± 1,3	23,9 ± 1,0^{tT}	21,2 ± 0,9	19,5 ± 0,8	26,2 ± 1,6	22,3 ± 1,0
Абс. число объектов	3597,5 ± 558,4	2753,9 ± 428,1^{tT}	1404,9 ± 214,0	1305,9 ± 252,4	3369,6 ± 543,6	3018,2 ± 524,2
Абс. фагоцитоз	2662,8 ± 398,0	1988,4 ± 262,6^{tT}	1086,7 ± 174,3	1020,7 ± 193,7	2527,2 ± 428,8	2188,7 ± 389,4^{T}

П р и м е ч а н и е : все обозначения те же, что и в табл. 4.1.

При анализе влияния адреналина гидрохлорида *in vitro* на показатели НСТ-теста с периферической кровью интактных животных обнаружено, что адреналин в данной концентрации повышал показатели кислородозависимой бактерицидности в спонтанном варианте НСТ-теста и не влиял на данные стимулированного варианта НСТ-теста (рис. 4.8).

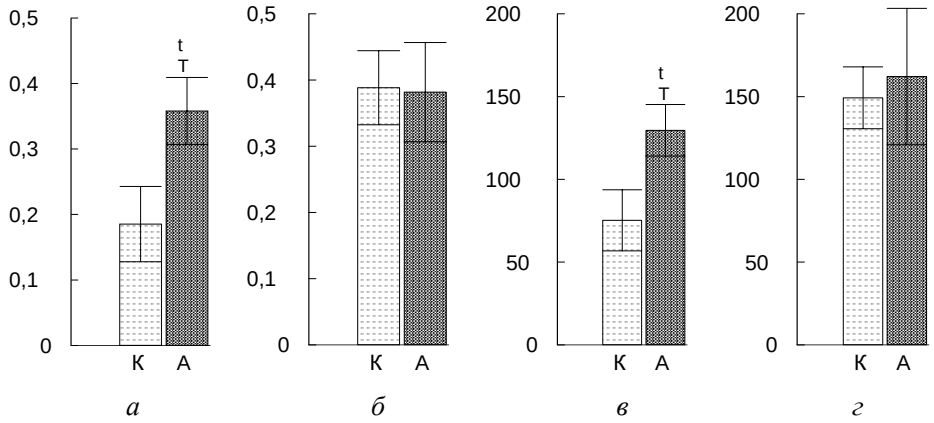


Рис. 4.8. Влияние адреналина гидрохлорида в концентрации 0,1 мкг/ см^3 *in vitro* на абсолютные (*а*, *б*) и относительные (*в*, *г*) показатели спонтанного (*а*, *в*) и стимулированного (*б*, *г*) вариантов НСТ-теста с периферической кровью интактных крыс. По осям ординат: на рис. *а*, *б* – абсолютные значения экстинкции при 710 нм из расчета на 20 мм^3 крови; на рис. *в*, *г* – относительные значения экстинкции, выраженные в условных единицах (на $20 \cdot 10^6$ фагоцитирующих клеток). По осям абсцисс: К – контроль (преинкубация в среде), А – преинкубация с адреналином. Остальные обозначения те же, что и в табл. 4.1

Введение гидрокортизона *in vivo* не оказывало влияния на показатели НСТ-теста в условиях 60-минутной преинкубации клеток периферической крови крыс с адреналином (табл. 4.12, 4.13), что может свидетельствовать об усилении β-адренергических эффектов адреналина, нивелирующих его α-адренергическое действие.

В условиях изолированного введения пропранолола через 6 часов от начала эксперимента появляется стимулирующий эффект адреналина на кислородозависимую микробицидность фагоцитирующих клеток в пробах с опсонизированным зимозаном (см. табл. 4.13). Через 24 и 48 часов от начала эксперимента он исчезал. В спонтанном варианте НСТ-теста стимулирующий эффект адреналина выявлен только через 24 часа от начала эксперимента (см. табл. 4.12).

Таблица 4.12

Влияние адреналина гидрохлорида в концентрации 0,1 мкг/ см^3 *in vitro* на показатели спонтанного варианта НСТ-теста с периферической кровью крыс в условиях введения гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады β-адренорецепторов

Показатель	Экспериментальное воздействие					
	гидрокортизон		пропранолол		гидрокортизон и пропранолол	
	контрольная группа	адреналина гидрохлорид	контрольная группа	адреналина гидрохлорид	контрольная группа	адреналина гидрохлорид
6 часов						
Абс. показатели[1]	0,33 ± 0,11	0,38 ± 0,11	0,47 ± 0,09	0,73 ± 0,18	0,35 ± 0,03	0,44 ± 0,05^{tT}
Отн. показатели[2]	60,7 ± 19,4	64,5 ± 16,5	101,8 ± 15,7	161,9 ± 39,3	51,9 ± 12,4	71,0 ± 20,5
24 часа						
Абс. показатели	0,24 ± 0,03	0,32 ± 0,06	0,40 ± 0,09	0,68 ± 0,16^{T}	0,42 ± 0,06	0,34 ± 0,05
Отн. показатели	38,7 ± 8,6	55,6 ± 16,5	175,6 ± 36,5	282,8 ± 60,7	98,4 ± 18,9	83,1 ± 18,1
48 часов						
Абс. показатели	0,25 ± 0,08	0,16 ± 0,02	0,79 ± 0,16	0,78 ± 0,14	0,22 ± 0,02	0,26 ± 0,03
Отн. показатели	39,9 ± 13,4	23,5 ± 5,7	162,5 ± 34,5	165,9 ± 29,3	30,4 ± 5,1	34,1 ± 5,9

П р и м е ч а н и е : [1] – абсолютные показатели – значения экстинкции при 710 нм из расчета на 20 мм^3 крови; [2] – относительные показатели – значения экстинкции, выраженные в условных единицах (на 20·10^6 фагоцитирующих клеток). Остальные обозначения те же, что и в табл. 4.1.

Таблица 4.13

Влияние адреналина гидрохлорида в концентрации 0,1 мкг/см^3 *in vitro* на показатели стимулированного варианта НСТ-теста с периферической кровью крыс в условиях введения гидрокортизона, пропранолола и гидрокортизона на фоне блокады β-адренорецепторов

Показатель	Экспериментальное воздействие					
	гидрокортизон		пропранолол		гидрокортизон и пропранолол	
	контрольная группа	адреналина гидрохлорид	контрольная группа	адреналина гидрохлорид	контрольная группа	адреналина гидрохлорид
6 часов						
Абс. показатели	0,25 ± 0,06	0,23 ± 0,04	0,53 ± 0,09	0,90 ± 0,11^{tT}	0,28 ± 0,04	0,31 ± 0,04
Отн. показатели	44,7 ± 10,6	40,9 ± 8,7	114,9 ± 17,1	196,5 ± 23,7^{tT}	41,7 ± 9,7	46,7 ± 10,8
24 часа						
Абс. показатели	0,26 ± 0,05	0,25 ± 0,04	0,47 ± 0,08	0,73 ± 0,15	0,33 ± 0,05	0,35 ± 0,05
Отн. показатели	49,0 ± 20,0	45,2 ± 14,6	215,7 ± 47,3	319,5 ± 64,7	78,7 ± 16,8	86,7 ± 18,7
48 часов						
Абс. показатели	0,21 ± 0,04	0,19 ± 0,03	0,76 ± 0,20	0,78 ± 0,15	0,30 ± 0,04	0,32 ± 0,08
Отн. показатели	32,3 ± 8,3	27,1 ± 6,5	148,4 ± 37,8	166,6 ± 34,2	37,0 ± 5,4	37,4 ± 8,3

П р и м е ч а н и е : все обозначения те же, что и в табл. 4.1.

При совместном введении препаратов обнаружено, что адреналин *in vitro* повышает абсолютные показатели спонтанного варианта через 6 часов после введения гормона по сравнению с контролем.

Необходимо отметить, что в условиях как изолированной, так и в сочетании с введением гидрокортизона фармакологической блокады β-адренергических рецепторов усиливается или появляется активирующий эффект адреналина на фагоцитарную активность и их кислородозависимую микробицидность по данным НСТ-теста или отменяются депрессивные эффекты адреналина. Эти данные еще раз подтверждают, что через β-адренорецепторы реализуется ингибирующий эффект катехоламинов на функции фагоцитирующих клеток. В условиях изолированного введения гидрокортизона усиливаются ингибирующие эффекты адреналина на функции фагоцитирующих клеток. Отмена этого действия гидрокортизона и даже изменение направленности действия адреналина *in vitro* в условиях введения гормона на фоне фармакологической блокады β-адренергических рецепторов *in vivo* указывает на важную роль пермиссивного эффекта глюкокортикоидов в отношении экспрессии β-адренорецепторов в механизме их иммуномодулирующего действия.

Суммируя рассмотренные в этом разделе результаты в целом, можно сделать следующее заключение. В условиях блокады β-адренорецепторов снижается продолжительность индуцированной гидрокортизоном эозинопении и лимфопении. Гидрокортизон оказывает прямо противоположные эффекты на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови крыс *in vivo* (стимулирующий) и *in vitro* (угнетающий). Кроме того, наблюдается диссоциация в эффектах гидрокортизона на поглотительную активность фагоцитов периферической крови (стимуляция) и их бактерицидный потенциал (угнетение). Блокада β-адренорецепторов отменяет стимулирующий эффект гидрокортизона на фагоцитоз *in vivo*. Под влиянием блокады β-адренорецепторов частично нивелировались эффекты угнетения гидрокортизоном относительных показателей фагоцитарной активности перитонеальных фагоцитов и большинство относительных показателей фагоцитарной активности клеток костного мозга. Тербуталина сульфат *in vitro* на фоне введения гидрокортизона вызывал снижение показателей фагоцитоза во все сроки исследования. Эти эффекты отменялись в условиях блокады β-адренергических рецепторов. В условиях изолированного введения гидрокортизона усиливаются ингибирующие эффекты адреналина

in vitro на функции фагоцитирующих клеток. При введении гидрокортизона на фоне фармакологической блокады β-адренергических рецепторов *in vivo* наблюдается отмена этого действия гидрокортизона и появление стимулирующего действия адреналина *in vitro*.

Как показали исследования сотрудников Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, блокада β-адренорецепторов изменяет иммуномодулирующие эффекты гидрокортизона и стрессовой нагрузки [112, 113, 115, 116, 117]. В настоящей работе показано, что активирующий эффект гидрокортизона на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови частично отменялся на фоне блокады β-адренорецепторов. Одновременно отмечено частичное нивелирование депрессивного эффекта гидрокортизона на кислородозависимую микробицидность в НСТ-тесте и суммарную фагоцитарную активность перитонеальных и костно-мозговых фагоцитов. На фоне введения гидрокортизона *in vivo* отмечено усиление депрессивного эффекта тербуталина и адреналина *in vitro*, при комбинации блокады β-адренорецепторов с введением гормона отменялся депрессивный эффект тербуталина, появлялся стимулирующий (через 6 ч) и нивелировался угнетающий (через 24 ч) эффект адреналина *in vitro* на фагоцитарную активность клеток периферической крови. Таким образом, иммуномодулирующие эффекты гидрокортизона, в частности изменение фагоцитарной активности, могут опосредоваться более сложными, чем прямые эффекты, механизмами – через изменения экспрессии адренорецепторов или через влияние на синтез различных цитокинов [60, 98, 252, 327, 328, 330].

4.3. Изменения функций циркулирующего пула фагоцитирующих клеток и направленности влияния на них адренергических соединений в условиях экспериментального тиреотоксикоза различной степени тяжести

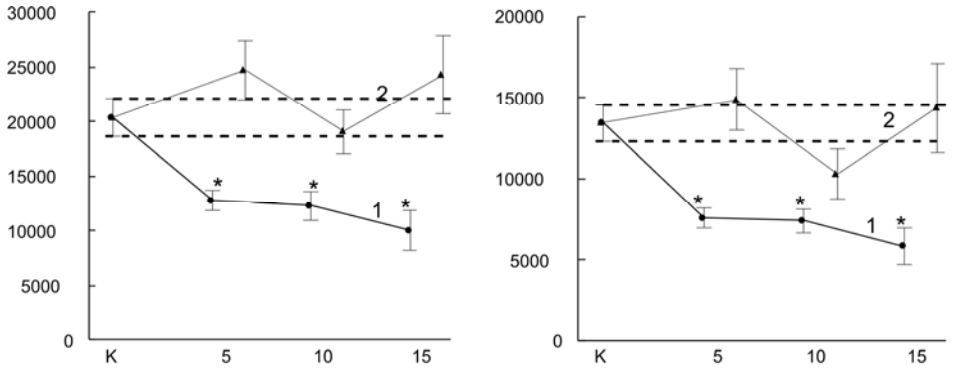
Как указывалось в обзоре литературы, тиреоидные гормоны обладают выраженным иммуномодулирующим действием, что определяется наличием специфических внутриядерных гормонсвязывающих рецепторов на различных клетках иммунной системы. Это, в свою очередь, определяет выраженные изменения в иммунной системе как в условиях гипо-, так и гипертиреоза.

4.3.1. Общая характеристика использованной экспериментальной модели тиреотоксикоза у крыс

В качестве основного подхода к моделированию экспериментального тиреотоксикоза разной степени тяжести у крыс была выбрана модель с 14-дневным подкожным введением *L*-тироксина в дозах 40,0 (1-я группа) и 0,04 мг/кг (2-я группа). Установлено, что тироксин в суточных дозах 40,0 и 0,04 мг/кг вызывал зависимое от дозы увеличение массы сердца по сравнению с контрольной группой (в контроле – 389,8 ± 18,8; в 1-й группе – 659,9 ± 20,3; $p<0,05$; во 2-й – 417,1 ± 21,4 мг/100 г; $p<0,05$ к контролю и к 1-й группе). При оценке концентрации тироксина в крови крыс на 15-е сутки от начала эксперимента обнаружено, что концентрация тироксина в контроле составляла 86,2 ± 10,1; в 1-й группе – 1195 ± 318, $p<0,05$ к контролю; во 2-й – 163,0 ± 17,2 нмоль/дм^3; $p<0,05$ к контролю и к 1-й группе. Таким образом, вводимые дозы тироксина являются адекватными экспериментальными моделями тиреотоксикоза разной степени тяжести.

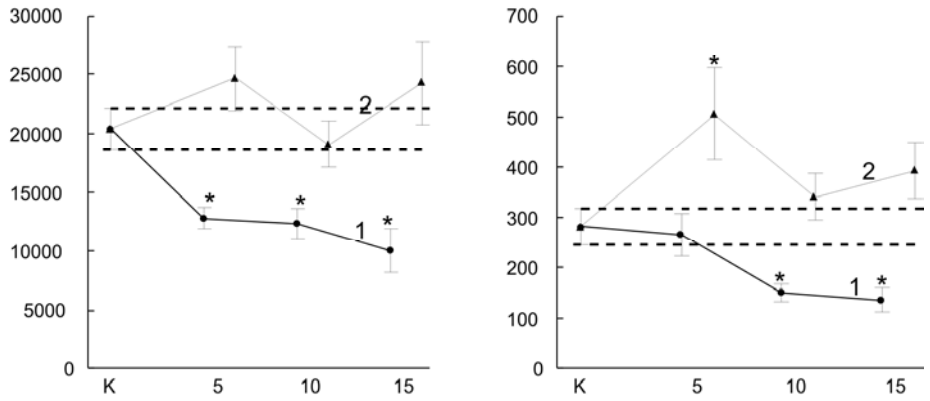
4.3.2. Влияние экспериментального тиреотоксикоза на динамику числа лейкоцитов периферической крови крыс

Как указывалась выше, изменения абсолютных параметров фагоцитоза связаны с изменениями числа фагоцитов в крови, поэтому проведен анализ динамики абсолютного числа нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов периферической крови животных в условиях экспериментального тиреотоксикоза разной степени тяжести. Установлено, что тироксин в дозе 40,0 мг/кг снижает абсолютные показатели числа лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови во все сроки наблюдения (рис. 4.9), а в дозе 0,4 мг/кг не оказывает существенного влияния на данные показатели. Тироксин в дозе 40,0 мг/кг снижает число нейтрофилов на 15-е сутки эксперимента (рис. 4.10). Кроме того, введение препарата в данной дозе вызывает снижение числа юных и палочкоядерных нейтрофилов периферической крови крыс. При введении тироксина в дозе 0,04 мг/кг выявлено увеличение абсолютного числа незрелых нейтрофилов (сумма палочкоядерных и юных нейтрофилов). Как видно из рис. 4.11, введение тироксина в дозе 40,0 мг/кг приводило к достоверному снижению абсолютных показателей числа моноцитов и эозинофилов во все сроки наблюдения. Меньшая доза гормона вызывала развитие моноцитопении на 5-е сутки.



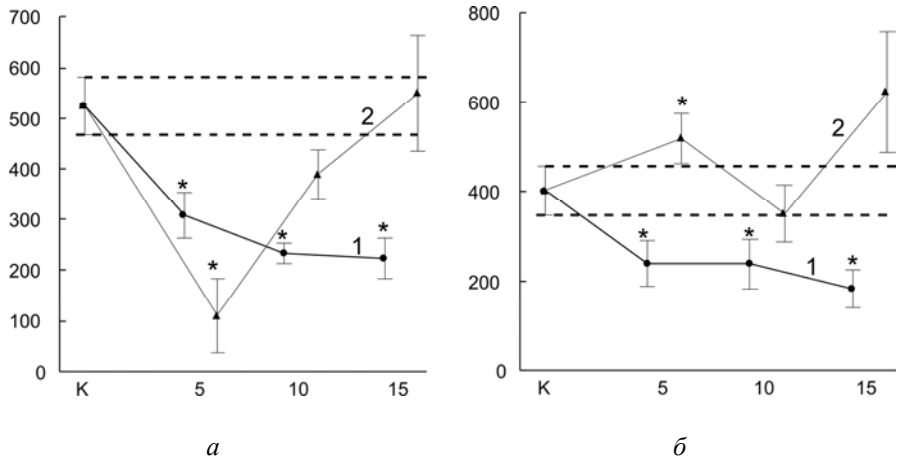
а *б*

Рис. 4.9. Изменение количества лейкоцитов (*а*) и абсолютного числа лимфоцитов (*б*) периферической крови крыс при введении тироксина в дозах 40,0 мг/кг (*1*) и 0,04 мг/кг (*2*). По оси абсцисс: К – показатели контроля (объединенный исходный фон); 5, 10, 15 – срок от начала введения тироксина (сутки). По осям ординат: – абсолютное число клеток в 1 мм^3 периферической крови.* – p<0,05 в сравнении с контролем (объединенный исходный фон) по t-критерию Стьюдента



а *б*

Рис. 4.10. Изменение абсолютного числа всех нейтрофилов (*а*) и суммы юных и палочкоядерных нейтрофилов (*б*) периферической крови крыс при введении тироксина в дозах 40,0 мг/кг (*1*) и 0,04 мг/кг (*2*). Остальные обозначения те же, что и на рис. 4.9



а *б*

Рис. 4.11. Изменение абсолютного числа моноцитов (*а*) и эозинофилов (*б*) периферической крови крыс при введении тироксина в дозах 40,0 мг/кг (*1*) и 0,04 мг/кг (*2*). Остальные обозначения те же, что и на рис. 4.9

Таким образом, тироксин в суточной дозе 40 мг/кг оказывает в основном депрессивное влияние как на общее число лейкоцитов, так и на число отдельных типов клеток. Тироксин в суточной дозе 0,04 мг/кг на 5-е сутки эксперимента увеличивает число незрелых нейтрофилов, уменьшает число моноцитов, практически не влияя на абсолютные показатели числа лейкоцитов различных типов на 10-е и 15-е сутки от начала эксперимента.

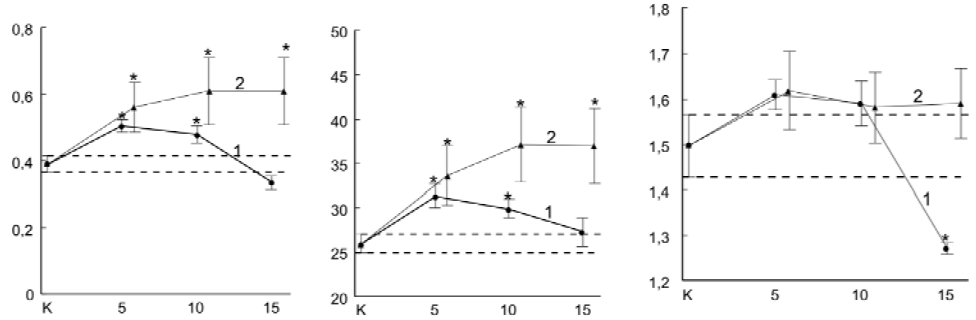
Развитие лимфопении, нейтропении, моноцитопении и эозинопении при более тяжелой форме экспериментального тиреотоксикоза может быть связано не только с перераспределением соответствующих клеток, но и с депрессией кроветворения. Как указывалось выше, при сходной форме тиреотоксикоза у мышей ранее отмечено снижение числа стволовых кроветворных клеток в селезенке [10]. На нарушение процессов созревания нейтрофилов указывает и снижение абсолютного числа в кровеносном русле их более молодых форм на 10-е и 15-е сутки эксперимента.

4.3.3. Влияние экспериментального тиреотоксикоза на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови и их бактерицидный потенциал в НСТ-тесте

При введении тироксина в суточной дозе 40,0 мг/кг выявлены изменения фагоцитарной активности (рис. 4.12, 4.13). На 5-е и 10-е сутки от начала эксперимента отмечена активация фагоцитоза по относительным показателям при отсутствии изменений абсолютных параметров

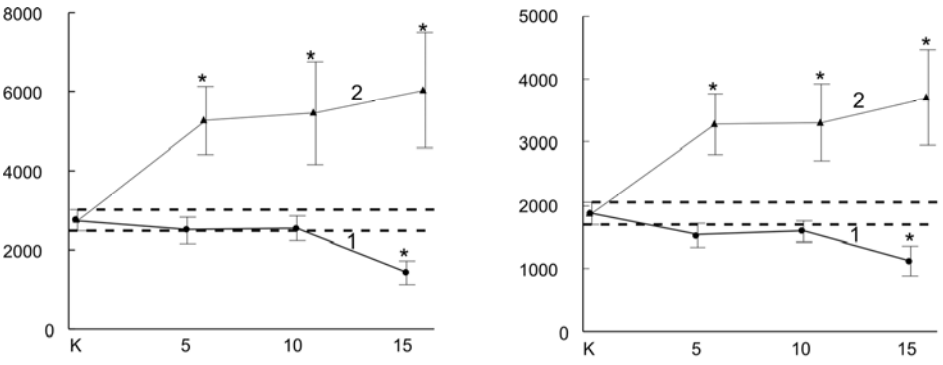
фагоцитоза. На 15-е сутки эксперимента наблюдается снижение всех абсолютных показателей и некоторых относительных данных (фагоцитарный индекс) фагоцитоза.

В условиях экспериментального тиреотоксикоза меньшей степени тяжести, индуцированного ежедневным введением тироксина в суточной



а *б* *в*

Рис. 4.12. Изменения относительных показателей фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови крыс при введении тироксина в дозах 40,0 мг/кг (*1*) и 0,04 мг/кг (*2*). По осям ординат: на *а* – фагоцитарное число (среднее число объектов, захваченных одним фагоцитом); на *б* – процент фагоцитоза; на *в* – фагоцитарный индекс. Остальные обозначения те же, что и на рис. 4.9



а *б*

Рис. 4.13. Изменения абсолютных показателей фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови крыс при введении тироксина в дозах 40,0 мг/кг (*1*) и 0,04 мг/кг (*2*). По осям ординат: на *а* – абсолютное число захваченных гранулоцитами и моноцитами объектов фагоцитоза на 1 мм^3 крови; на *б* – абсолютное число участвующих в фагоцитозе гранулоцитов и моноцитов на 1 мм^3 крови. Остальные обозначения те же, что и на рис. 4.9

дозе 0,04 мг/кг, регистрируется увеличение большинства относительных и абсолютных показателей фагоцитоза во все сроки исследования (рис. 4.12, 4.13). Таким образом, в низких концентрациях тироксин активирует фагоцитоз. Этот эффект гормона может быть прямым, так как в системе *in vitro* было показано стимулирующее действие низких доз тироксина на фагоцитоз [12].

Анализ изменения бактерицидного потенциала фагоцитирующих клеток в НСТ-тесте показал, что тироксин в дозе 0,04 мг/кг снижает как абсолютные, так и относительные показатели стимулированного варианта НСТ-теста как по относительным, так и по абсолютным показателям на 5-е сутки эксперимента (рис. 4.14). Эти изменения, по-видимому, связаны с увеличением в кровеносном русле числа функционально незрелых нейтрофилов вследствие их выхода из костного мозга, так как в этот же срок наблюдается увеличение суммарного числа палочкоядерных и юных нейтрофилов (см. рис. 4.10). Изменений в сравнении с контролем показателей НСТ-теста на фоне введения *L*-тироксина в дозе 40,0 мг/кг не обнаружено. Однако выявлены более высокие абсолютные и относительные показатели стимулированного варианта теста на 5-е и 10-е сутки эксперимента в 1-й группе животных, получавших тироксин в дозе 40,0 мг/кг, в сравнении с крысами 2-й группы, которым тироксин вводили в суточной дозе 0,04 мг/кг (p<0,05), то есть прослеживается тенденция к активации кислородозависимой микробицидности фагоцитирующих клеток периферической крови с увеличением тяжести тиреотоксикоза.

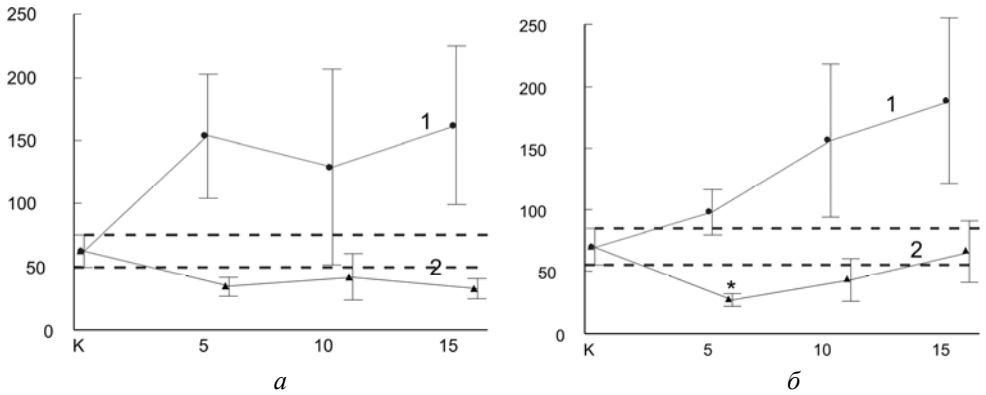


Рис. 4.14. Влияние тироксина в дозах 40,0 мг/кг (*1*) и 0,04 мг/кг (*2*) на абсолютные (*а*) и относительные (*б*) показатели стимулированного вариантов НСТ-теста. По осям ординат: на *а* – абсолютные значения экстинкции при 710 нм из расчета на 20 мм^3 крови; на *б* – относительные значения экстинкции, выраженные в условных единицах (на $20 \cdot 10^6$ фагоцитирующих клеток). Остальные обозначения те же, что и на рис. 4.9

4.3.4. Влияние тербуталина сульфата *in vitro* на показатели фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови крыс при экспериментальном тиреотоксикозе

Характеристика влияния агониста β-адренорецепторов тербуталина сульфата *in vitro* на показатели фагоцитарной активности клеток периферической крови интактных крыс была дана в предыдущем разделе. Установлено, что тербуталина сульфат в концентрации 10^{-6} М на фоне введения тироксина в дозе 40,0 мг/кг вызывал снижение всех абсолютных и относительных показателей фагоцитарной активности на 5-е и 10-е сутки от начала эксперимента (табл. 4.14). При этом, в отличие от интактных животных, у крыс с более тяжелым тиреотоксикозом в эти сроки агонист β-адренорецепторов снижал и фагоцитарный индекс, то есть по этому параметру его эффект несколько усиливался. На 15-е сутки

Таблица 4.14

Влияние тербуталина сульфата в концентрации 10^{-6} М *in vitro* на показатели суммарной фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови крыс в условиях введения тироксина в дозах 40,0 и 0,04 мг/кг

Показатель	Тироксин в дозе 40,0 мг/кг		Тироксин в дозе 0,04 мг/кг	
	контрольная группа	тербуталина сульфат	контрольная группа	тербуталина сульфат
5-е сутки				
Фагоцитарное число	0,42 ± 0,02	0,22 ± 0,02^{tT}	0,46 ± 0,04	0,29 ± 0,03^{tT}
Фагоцитарный индекс	1,43 ± 0,04	1,23 ± 0,06^{tT}	1,57 ± 0,07	1,31 ± 0,05^{tT}
Процент фагоцитоза	28,9 ± 1,0	18,2 ± 1,2^{tT}	29,0 ± 1,5	21,8 ± 1,9^{tT}
Абс. число объектов	2007,8 ± 277,3	1061,2 ± 155,3^{tT}	4335,6 ± 581,4	2963,6 ± 644,9^{tT}
Абс. фагоцитоз	1405,9 ± 192,3	878,9 ± 129,8^{tT}	2780,8 ± 368,7	2204,4 ± 432,3^{tT}
10-е сутки				
Фагоцитарное число	0,45 ± 0,03	0,26 ± 0,01^{tT}	0,48 ± 0,06	0,28 ± 0,04^{tT}
Фагоцитарный индекс	1,40 ± 0,04	1,26 ± 0,03^{tT}	1,51 ± 0,07	1,29 ± 0,03^{tT}
Процент фагоцитоза	32,3 ± 1,7	20,57 ± 0,81^{tT}	31,3 ± 2,4	20,9 ± 2,5^{tT}
Абс. число объектов	2388,0 ± 273,5	1377,6 ± 156,9^{tT}	4368,3 ± 815,8	2531,0 ± 504,0^{tT}
Абс. фагоцитоз	1714,8 ± 189,8	1083,9 ± 109,0^{tT}	2774,6 ± 407,3	1895,2 ± 335,1^{tT}
15-е сутки				
Фагоцитарное число	0,31 ± 0,03	0,26 ± 0,02	0,55 ± 0,05	0,29 ± 0,03^{tT}
Фагоцитарный индекс	1,23 ± 0,04	1,20 ± 0,02	1,56 ± 0,06	1,30 ± 0,04^{tT}
Процент фагоцитоза	24,6 ± 1,7	21,6 ± 1,7	34,6 ± 2,3	22,3 ± 1,4^{tT}
Абс. число объектов	1269,2 ± 271,7	1010,0 ± 161,2	5722,5 ± 1219,2	3023,1 ± 610,6^{tT}
Абс. фагоцитоз	1025,2 ± 212,3	849,7 ± 139,8	3581,8 ± 703,0	2290,1 ± 416,9^{tT}

Примечание: все обозначения те же, что и в табл. 4.1.

эксперимента чувствительность фагоцитов к ингибирующему действию тербуталина нивелировалась. Поскольку в этот срок, как будет показано в следующем разделе, отменяется и депрессивный β-адренергический эффект адреналина *in vitro* на фагоцитоз, можно полагать, что α- (стимулирующие) и β-адренергические (угнетающие) эффекты катехоламинов на уровне фагоцитирующих клеток взаимно нейтрализуют друг друга, а снижение чувствительности к β-адренергическому агенту фагоцитов в этот период свидетельствует (на функциональном уровне) о возможном снижении экспрессии β-адренорецепторов и/или нарушении передачи регуляторных сигналов с них. В то же время, вне зависимости от конкретного возможного механизма, клетки частично утрачивают свою чувствительность к β-адренергической регуляции.

Таким образом, при более тяжелой форме экспериментального тиреотоксикоза выявлены изменения чувствительности к β-адренергической регуляции (усиление на 5-е и 10-е сутки, снижение на 15-е сутки).

При более легкой форме экспериментального тиреотоксикоза (введение гормона в суточной дозе 0,04 мг/кг) тербуталин *in vitro* оказывал депрессивный эффект на все показатели фагоцитоза во все сроки исследования (см. табл. 4.14). При этом, в отличие от интактных животных, у крыс, получавших тироксин в дозе 0,04 мг/кг, во все сроки эксперимента агонист β-адренорецепторов снижал и фагоцитарный индекс, то есть его эффект несколько усиливался. Таким образом, полученные результаты подтверждают данные о реализации через β-адренорецепторы ингибирующих влияний на фагоцитарную активность лейкоцитов и зависимость выраженности этого действия тироксина.

4.3.5. Влияние адреналина гидрохлорида *in vitro* на показатели фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови и НСТ-теста на фоне экспериментального тиреотоксикоза

Характеристика влияния адреналина гидрохлорида *in vitro* на показатели фагоцитарной активности лейкоцитов и бактерицидный потенциал клеток периферической крови интактных крыс дана в предыдущем разделе. При анализе влияния адреналина гидрохлорида *in vitro* у животных с более тяжелой формой тиреотоксикоза (введение тироксина в суточной дозе 40,0 мг/кг) установлено, что адреналин вызывает депрессию фагоцитоза на 5-е и 10-е сутки эксперимента практически по всем интегральным показателям (табл. 4.15). Поскольку у интактных животных адреналин снижал только процент нейтрофильного фагоци-

тоза и абсолютное число фагоцитирующих клеток, можно считать, что его супрессивный эффект в эти сроки усиливался. На 15-е сутки эксперимента ингибирующий эффект адреналина на фагоцитарную активность нейтрофилов полностью исчезал. Этот результат согласуется и с рассмотренными в предшествующем разделе данными о снижении чувствительности нейтрофилов в этот срок к селективному агонисту β-адренорецепторов тербуталину сульфату.

Таблица 4.15

Влияние адреналина гидрохлорида в концентрации 0,1 мкг/см^3 *in vitro* на показатели суммарной фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови крыс в условиях введения тироксина в дозах 40,0 мг/кг и 0,04 мг/кг

Показатель	Тироксин в дозе 40,0 мг/кг		Тироксин в дозе 0,04 мг/кг	
	контрольная группа	адреналина гидрохлорид	контрольная группа	адреналина гидрохлорид
5-е сутки				
Фагоцитарное число	0,42 ± 0,02	0,27 ± 0,02^{tT}	0,46 ± 0,04	0,40 ± 0,03
Фагоцитарный индекс	1,43 ± 0,04	1,27 ± 0,04^{tT}	1,57 ± 0,07	1,42 ± 0,06^{tT}
Процент фагоцитоза	28,9 ± 1,0	20,8 ± 1,1^{tT}	29,0 ± 1,5	28,4 ± 1,6
Абс. число объектов	2007,8 ± 277,3	1248,2 ± 163,4^{tT}	4335,6 ± 581,4	3838,2 ± 485,1
Абс. фагоцитоз	1405,9 ± 192,3	994,5 ± 135,6^{tT}	2780,8 ± 368,7	2735,7 ± 355,0
10-е сутки				
Фагоцитарное число	0,45 ± 0,03	0,30 ± 0,02^{tT}	0,48 ± 0,06	0,36 ± 0,03^{tT}
Фагоцитарный индекс	1,40 ± 0,04	1,24 ± 0,03^{tT}	1,51 ± 0,07	1,36 ± 0,05^{t}
Процент фагоцитоза	32,3 ± 1,7	23,6 ± 1,7^{tT}	31,3 ± 2,4	26,6 ± 1,3^{tT}
Абс. число объектов	2388,0 ± 273,5	1573,3 ± 215,1^{tT}	4368,3 ± 815,8	3288,7 ± 485,4^{tT}
Абс. фагоцитоз	1714,8 ± 189,8	1242,7 ± 145,6^{tT}	2774,6 ± 407,3	2354,3 ± 289,0^{t}
15-е сутки				
Фагоцитарное число	0,31 ± 0,03	0,28 ± 0,01	0,55 ± 0,05	0,42 ± 0,04^{tT}
Фагоцитарный индекс	1,23 ± 0,04	1,27 ± 0,04	1,56 ± 0,06	1,46 ± 0,06^{tT}
Процент фагоцитоза	24,6 ± 1,7	22,5 ± 0,8	34,6 ± 2,3	28,5 ± 1,9^{tT}
Абс. число объектов	1269,2 ± 271,7	1184,1 ± 236,9	5722,5 ± 1219,2	4568,7 ± 1068,9^{tT}
Абс. фагоцитоз	1025,2 ± 212,3	952,8 ± 201,6	3581,8 ± 703,0	3019,8 ± 628,8^{tT}

Примечание: все обозначения те же, что и в табл. 4.1.

У животных с менее тяжелой формой тиреотоксикоза, вызванного введением тироксина в суточной дозе 0,04 мг/кг, выявлено снижение чувствительности к ингибирующему действию адреналина на 5-е сутки эксперимента (см. табл. 4.15). На 10-е и 15-е сутки эксперимента адреналин снижал практически все интегральные показатели нейтрофильного фагоцитоза, что указывает на увеличение чувствительности нейтрофилов к β-адренергической регуляции.

Таким образом, полученные результаты указывают на наличие фазных изменений чувствительности фагоцитирующих клеток к адренергической регуляции, что может быть связано с изменениями экспрессии соответствующих рецепторов и/или трансдукции с них регуляторных сигналов на внутриклеточном уровне. Эти изменения зависели от дозы вводимого тироксина.

При анализе влияния адреналина в концентрации 0,1 мкг/см^3 на показатели НСТ-теста установлено, что у животных обеих экспериментальных групп с тиреотоксикозом на 5-е и 10-е сутки эксперимента нивелировалось α-адренергическое активирующее действие адреналина на кислородозависимую микробицидность фагоцитирующих клеток по показателям спонтанного варианта НСТ-теста (табл. 4.16), что, с учетом вышерассмотренных данных об ингибирующем эффекте стимуляции β-адренорецепторов на продукцию активных форм кислорода, может быть связано с увеличением чувствительности гранулоцитов к β-адренергической регуляции. На 15-е сутки эксперимента стимулирующий эффект адреналина на кислородозависимую микробицидность фагоцитирующих клеток в спонтанном варианте НСТ-теста восстанавливался.

Таблица 4.16

Влияние адреналина гидрохлорида в концентрации 0,1 мкг/см^3 *in vitro* на показатели спонтанного варианта НСТ-теста с периферической кровью крыс в условиях введения тироксина в дозах 40,0 и 0,04 мг/кг

Показатель	Тироксин в дозе 40,0 мг/кг		Тироксин в дозе 0,04 мг/кг	
	контрольная группа	адреналина гидрохлорид	контрольная группа	адреналина гидрохлорид
5-е сутки				
Абс. показатели[1]	0,71 ± 0,21	0,75 ± 0,21	0,23 ± 0,03	0,25 ± 0,04
Отн. показатели[2]	149,7 ± 51,2	166,6 ± 58,7	27,5 ± 4,5	30,5 ± 5,8
10-е сутки				
Абс. показатели	0,60 ± 0,19	0,62 ± 0,21	0,34 ± 0,07	0,49 ± 0,14
Отн. показатели	173,1 ± 71,0	183,4 ± 77,8	53,3 ± 21,6	82,3 ± 42,3
15-е сутки				
Абс. показатели	0,26 ± 0,04	0,67 ± 0,15^{tT}	0,24 ± 0,06	0,41 ± 0,08^{tT}
Отн. показатели	87,9 ± 23,1	180,1 ± 24,4^{tT}	33,5 ± 10,8	60,9 ± 18,1^{tT}

Примечание: [1] – абсолютные показатели – значения экстинкции при 710 нм из расчета на 20 мм^3 крови; [2] – относительные показатели – значения экстинкции, выраженные в условных единицах (на 20·10^6 фагоцитирующих клеток). Остальные обозначения те же, что и в табл. 4.1.

Суммируя рассмотренные в этой главе результаты в целом, можно сделать следующее заключение. Установлено, что в условиях 14-дневного введения крысам тироксина в суточных дозах 40,0 и 0,04 мг/кг развивается тиреотоксикоз разной степени тяжести. При более тяжелой форме экспериментального тиреотоксикоза в ранние сроки выявлена активация фагоцитоза по относительным показателям, после которой наблюдалось снижение абсолютных показателей фагоцитоза, а также фагоцитарного индекса. В условиях введения тироксина в дозе 0,04 мг/кг зафиксировано увеличение большинства относительных и абсолютных показателей фагоцитоза. Установлено, что при введении тироксина в дозе 0,04 мг/кг показатели стимулированного варианта НСТ-теста снижались. При различных формах экспериментального тиреотоксикоза обнаружены изменения чувствительности к адренергической регуляции *in vitro*, что может быть связано с изменениями экспрессии соответствующих рецепторов и/или трансдукции с них регуляторных сигналов на внутриклеточном уровне. В работе [12] было показано, что низкая доза гормона повышает, а высокая доза тироксина снижает фагоцитарную активность, данное исследование подтверждает эти факты. Показано, что при более тяжелой форме экспериментального тиреотоксикоза наблюдалось усиление супрессивного эффекта тербуталина и адреналина *in vitro* на фагоцитоз, а затем его ослабление. Меньшая доза гормона вызывала усиление супрессивного эффекта тербуталина *in vitro* и снижение чувствительности к ингибирующему действию адреналина, с последующим усилением. У животных обеих экспериментальных групп с тиреотоксикозом вначале нивелировалось, а затем восстанавливалось активирующее действие адреналина на кислородозависимую микробицидность. Эти данные подтверждаются исследованиями [19], в которых показано, что агонист β-адренорецепторов нивелирует, а антагонист усиливает активирующее влияние тироксина на фагоцитоз.

В целом полученные данные подтверждают участие адренергических механизмов в реализации иммуномодулирующего действия глюкокортикоидов и тироксина.

ГЛАВА 5. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ И ВЗАИМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОЙ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТЕХНОГЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

5.1. Общие подходы к математическому моделированию взаимной регуляции иммунной и нейроэндокринной систем в организме

Как показано ранее, нейроэндокринная и иммунная системы оказывают взаимные регулирующие влияния и, до некоторой степени, «подчинены» друг другу [67, 68, 157, 192, 208, 297, 327]. В работу отдельных контуров (иммунный, нервный, эндокринный) и в целом в «нейроэндокриноиммунную» регуляцию могут вмешиваться техногенные химические факторы [83, 210, 218, 267]. С момента возникновения иммунологии как науки одной из основных функций иммунной системы считается борьба с чужеродным генетическим материалом, включая микроорганизмы и, в частности, бактерии. В условиях контаминации организма человека техногенными химическими факторами происходит изменение взаимодействия микроорганизма (бактерии) и макроорганизма (человека). Воздействие химических факторов может проявляться как в изменении патогенности бактерии в результате мутогенеза, киллинга или, напротив, стимуляции размножения и роста [286]. Данная проблема, обозначаемая как прямой эффект химических факторов на микроорганизмы, не рассматривается в данном исследовании. Вторая проблема, называемая «непрямой эффект», связана с изменением (*chemical modulation*) функций организма хозяина, в первую очередь с влиянием химических факторов на иммунную систему [286]. В контексте цели исследования данная глава посвящена рассмотрению этой проблемы. Имеются хорошо документированные эпидемиологические данные о повышении частоты и тяжести инфекционных заболеваний у различных групп населения, подвергающихся воздействию техногенных химических факторов [42, 213]. Эпидемиологические исследования подтверждаются экспериментальными данными, авторы которых связывают снижение сопротивляемости организма инфекционным агентам

с влиянием химических соединений на иммунные механизмы [177, 295, 333]. Однако необходимо отметить, что, как указано выше, иммунная система находится в сложных взаимоотношениях с нейроэндокринной системой, таким образом, непрямые эффекты, связанные с взаимодействием организма хозяина и микроорганизма, могут опосредоваться не только через изменение иммунной системы, но и через модуляцию других регуляторных механизмов, влияющих на иммунную защиту организма.

В биологии и медицине сложился традиционный подход к оценке последствий различных воздействий на человеческий организм, в частности на регуляторные системы, основанный на использовании методов математической статистики. Несмотря на то что эти методы позволяют эффективно решать частные задачи, для исследования процессов, протекающих в организме, с позиций системного анализа требуются детальная математическая постановка и использование более сложных математических моделей.

Одним из современных направлений моделирования процессов, протекающих в организме, является разработка прогностических математических моделей, описывающих динамику длительных системных изменений с учетом влияния факторов среды обитания [41, 44, 104]. Подход, основанный на эволюции функциональных нарушений элементов под воздействием факторов среды обитания, обоснован ранее в работах сотрудников ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» [41, 44]. В работе [103], посвященной разработке математической модели пищеварительной системы с учетом функциональных нарушений органов и систем, указывается, что в данном исследовании не рассматриваются детальные механизмы работы регуляторных систем, участвующие в функционировании указанной системы. Таким образом, механизмы взаимодействия регуляторных систем важны не только во внутренней взаимосвязи, но и с учетом интегрирующего влияния этих механизмов на весь организм. С целью описания связи между факторами среды обитания и показателями регуляторных систем построен типовой алгоритм моделирования взаимосвязей и регуляторных влияний иммунной и нейроэндокринной систем в ответ на бактериальное воздействие в условиях контаминации химических факторов на основе решения системы дифференциальных уравнений. Для прогнозирования эволюции функциональных нарушений под воздействием факторов среды обитания построена эволюционная модель, учитывающая индивиду-

альные возрастные особенности организма, накопление функциональных нарушений из-за естественных процессов старения с использованием методических подходов, разработанных в ФНЦ МПТ УРЗН [41 44, 103, 104]. Фрагмент выполнен совместно с кандидатом технических наук Д.А. Кирьяновым и научным сотрудником В.А. Чигвинцевым.

При моделировании процессов, протекающих в нейроэндокринной и иммунной системах, следует отметить сложность, разветвленность и недостаточную изученность различных механизмов регуляции, что, безусловно, приводит к проблемам при выполнении концептуальной и математической постановки задачи, а также идентификации и верификации параметров. Большинство работ в этой области посвящено биологическому и математическому описанию отдельных звеньев регуляторных механизмов [135, 287, 334], что существенно облегчает понимание изучаемых явлений, хотя и не дает полного и системного представления о внутренних связях и протекающих процессах. Поэтому далее будет представлено математическое описание механизма регуляции, основанного на оси взаимодействия элементов нейроэндокринной и иммунной систем в ответ на бактериальное воздействие с учетом негативного влияния химических факторов, поступающих в организм из окружающей среды.

5.2. Биологические основы модели. Структурная схема системы

В качестве примера реализации эффекторных функций иммунной системы и ее взаимосвязи с нейроэндокринной регуляцией предложена математическая модель, описывающая один из механизмов противодействия организма бактериальной инфекции. Биологическая основа модели базируется на фактах, рассмотренных в работах [135, 287, 334].

Структурная модель исследуемой системы, представленная на рис. 5.1, состоит из взаимосвязанных элементов, вырабатываемых костным мозгом, гипоталамусом, надпочечниками и гипофизом в ответ на бактериальную инвазию (заражение).

В основе механизма противодействия бактериальной инвазии (бактериальному заражению) лежит способность фагоцитирующих клеток, в том числе моноцитов и, в большей степени, зрелых их форм – макрофагов, к фагоцитозу (захвату, поглощению и разрушению) чужеродного материала, в том числе патогенных бактерий. Поглощение

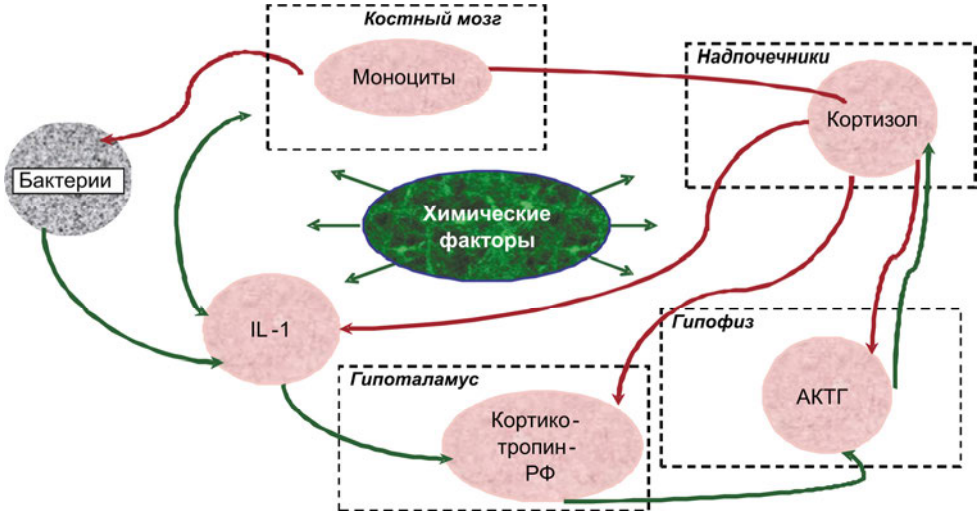


Рис. 5.1. Схема взаимодействия элементов нейроэндокринной и иммунной систем организма в ответ на бактериальную инвазию. М – моноциты/макрофаги, кортикотропин-РФ – кортикотропин-рилизинг фактор (кортиколиберин), АКТГ – адренокортикотропный гормон. В прямоугольниках обозначены органы происхождения (органы-продуценты)

комплексом «моноциты–макрофаги» (М) инфекционных агентов сопровождается синтезом и высвобождением целого ряда цитокинов, среди которых выделяется провоспалительный IL-1 [98, 334]. В свою очередь появление в крови повышенного содержания IL-1, помимо многочисленных регуляторных эффектов, побуждает к мобилизации моноцитов в очаг воспаления, а также через специфические рецепторы гипоталамуса стимулирует выработку рилизинг-гормона (кортиколиберина; КРФ/CRH), который, действуя на переднюю долю гипофиза, вызывает секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ/ACTH). ACTH, попадая в кровь, стимулирует надпочечники к выработке кортизола, повышение концентрации которого по механизму отрицательной обратной связи подавляет секрецию ACTH и CRH, стимулирует апоптоз «моноцитов – макрофагов» и блокирует выработку IL-1 [135, 287]. При этом указанные эффекты кортизола проявляются начиная с некоторого нормативного уровня и носят нелинейный характер. За счет отрицательной обратной связи, вызванной увеличением концентрации кортизола, система стремится в положение равновесия.

Представленный механизм описывает саморегулирующуюся систему, работа которой во многом зависит от функционального состояния

органов (костный мозг, гипофиз, гипоталамус, надпочечники). Нарушение функций органов нейроэндокринной и иммунной систем может привести к сбою регуляции и дисбалансу показателей. Комплексы химических агентов, как было показано выше, попадая в организм из окружающей среды, вмешиваются практически в любые цепи взаимодействий, активизируя патологические процессы [83], в том числе модифицируя реакцию на бактериальное заражение [286].

5.3. Математическое описание процесса регуляции

Изменение количества макрофагов напрямую зависит от содержания моноцитов в крови, поэтому при записи уравнения связи рассматривается система «моноциты – макрофаги». Особенностью существования макрофагов является запрограммированная гибель (апоптоз) при высоких уровнях кортизола [296]. Исходя из существующих представлений о механизме выработки моноцитов костным мозгом, их созревании в макрофаги и последующей гибели, уравнение, описывающее изменение количества «моноцитов – макрофагов», может быть представлено в следующем виде:

$$\frac{dM}{dt} = \beta_1(1-D_1) + \beta_2 IL\text{-}1\left(1-\frac{M}{M_{max}}\right) - \beta_3 M\left(1+\beta_4\frac{K(t-\tau)^n}{c^n+K(t-\tau)^n}\right), \quad (1)$$

где M – количество «моноцитов – макрофагов» (клеток);

D_1 – параметр нарушения кроветворной функции костного мозга ($D_1 \in [0;1]$);

$IL\text{-}1$ – концентрация IL-1 в крови (пг/см^3);

M_{max} – максимально возможное количество «моноцитов – макрофагов» (клеток);

K – концентрация кортизола (пг/см^3);

β_1 – скорость поступления «моноцитов – макрофагов» (клеток/мин);

β_2 – параметр, характеризующий скорость привлечения моноцитов в очаг воспаления (клеток·см^3/мин·пг);

β_3 – клиренс «моноцитов – макрофагов» (мин$^{-1}$);

β_4 – параметр, характеризующий влияние кортизола на апоптоз «моноцитов – макрофагов»;

c – средний нормативный уровень концентрации кортизола (пг/см^3);

n – параметр нелинейности модели;

τ – временная задержка воздействия (мин).

Первое слагаемое уравнения (1) описывает процесс продукции «моноцитов – макрофагов» с учетом снижения интенсивности при нарушении кроветворной функции костного мозга. Во втором слагаемом учитывается эффект привлечения дополнительных моноцитов в очаг воспаления, связанный с активностью IL-1. Третье слагаемое описывает механизм гибели макрофагов с учетом запуска процесса апоптоза при высоких уровнях кортизола.

Изменение количества бактерий происходит за счет трех процессов, первый из которых – поступление бактерий из внешней среды, второй – процесс размножения в организме, третий – уничтожение бактерий комплексом «моноциты – макрофаги». Подобные явления описываются уравнениями типа «хищник – жертва», предложенными Lotka–Volterra [147]:

$$\frac{dP}{dt} = \alpha_1 + \alpha_2 P\left(1 - \frac{P}{P_{max}}\right) - \alpha_3 M\left(\frac{\alpha_4 P}{1 + \alpha_4 P}\right), \qquad (2)$$

где P – количество патогенных бактерий (КОЕ/см^3);

P_{max} – максимально возможная концентрация бактерий (КОЕ/см^3);

α_1 – параметр поступления бактерий (КОЕ/см^3·мин);

α_2 – параметр бактериального роста (мин$^{-1}$);

α_3 – параметр поглощения бактерий комплексом «моноциты – макрофаги» (КОЕ/см^3·клеток·мин);

α_4 – параметр, характеризующий вероятность контакта бактерии с «моноцитами – макрофагами» (см^3/КОЕ).

Уравнение (2) показывает, что чем больше в организме присутствует бактерий и макрофагов, тем чаще происходит их взаимодействие, в результате которого количество бактерий уменьшается.

В результате контакта комплекса «моноциты – макрофаги» и бактерий вырабатывается IL-1, который, являясь маркером воспаления, повышает уровень выработки кортизола. В свою очередь повышенное содержание кортизола подавляет синтез IL-1. Уравнение скорости изменения количества IL-1 в крови выглядит следующим образом:

$$\frac{dIL\text{-}1}{dt} = \gamma_1 M\left(\frac{\alpha_3 P}{1+\alpha_3 P}\right)\left(1-\gamma_2 \frac{K(t-\tau)^n}{c^n + K(t-\tau)^n}\right) - \gamma_3 IL\text{-}1, \qquad (3)$$

где *IL*-1 – концентрация IL-1 (пг/см^3);

γ_1 – параметр, характеризующий интенсивность выработки IL-1 (пг/см^3·клеток·мин);

γ_2 – параметр влияния кортизола на выработку IL-1;

γ_3 – клиренс IL-1 (мин$^{-1}$).

Первое слагаемое уравнения (3) характеризует скорость синтеза IL-1 при взаимодействии «моноциты – макрофаги» с бактериями с учетом эффекта подавления этого процесса при высоких концентрациях кортизола. Второе слагаемое отвечает за естественное выведение IL-1 из организма.

Появление IL-1 в крови повышает скорость производства гипоталамусом CRH. При этом на скорость изменения CRH оказывают влияние пять процессов: синтез за счет стимуляции гипоталамуса IL-1, снижение синтетической функции гипоталамуса, подавление синтеза высоким содержанием кортизола, колебание активности гипоталамуса в соответствии с циркадными ритмами, естественное выведение CRH из организма. При описании процессов изменения CRH были использованы уравнения, опубликованные в работах по моделированию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [135, 287] и модифицированные для учета влияния нарушений синтетической функции гипоталамуса:

$$\frac{dCRH}{dt} = \lambda_1 (1-D_2)\, G(t)\left(1-\lambda_2 \frac{K(t-\tau)^n}{c^n + K(t-\tau)^n}\right) + \lambda_3 IL\text{-}1 - \lambda_4 CRH, \qquad (4)$$

где CRH – концентрация КРФ (пг/см^3);

D_2 – параметр нарушения синтетической функции гипоталамуса ($D_2 \in [0;1]$);

$G(t)$ – гармоническая функция, симулирующая циркадные ритмы;

λ_1 – параметр выработки КРФ (пг/см^3·мин);

λ_2 – параметр влияния кортизола на выработку CRH;

λ_3 – параметр влияния IL-1 на выработку CRH (мин$^{-1}$);

λ_4 – клиренс CRH (мин$^{-1}$).

Первое слагаемое уравнения (4) учитывает снижение выработки CRH при нарушении функции гипоталамуса и при высоких уровнях кортизола на фоне естественных циркадных ритмов организма. Второе слагаемое описывает стимуляцию выработки CRH IL-1. Последнее слагаемое отвечает за естественное выведение CRH из организма.

CRH активирует производство гипофизом гормона ACTH. Из литературы известно, что при достижении кортизолом определенного уровня гипофиз блокирует выработку ACTH. В общем виде уравнение, описывающие изменение скорости выработки ACTH, выглядит следующим образом:

$$\frac{dACTH}{dt} = \mu_1(1 - D_3)\left(1 - \mu_2 \frac{K(t-\tau)^n}{c^n + K(t-\tau)^n}\right) CRH - \mu_3 ACTH, \qquad (5)$$

где $ACTH$ – концентрация ACTH (пг/см^3);

D_3 – параметр нарушения синтетической функции гипофиза ($D_3 \in [0;1]$);

μ_1 – параметр выработки ACTH (мин$^{-1}$);

μ_2 – параметр влияние кортизола на выработку ACTH;

μ_3 – клиренс ACTH (мин$^{-1}$).

ACTH, воздействуя на надпочечники, стимулируют выработку кортизола, скорость выработки которого задается уравнением

$$\frac{dK}{dt} = \nu_1(1 - D_4)\, Acth(t-\tau) - \nu_2 K, \qquad (6)$$

где K – концентрация кортизола (пг/см^3);

D_4 – параметр нарушения синтетической функции надпочечников ($D_4 \in [0;1]$);

ν_1 – параметр выработки кортизола (мин$^{-1}$);

ν_2 – клиренс кортизола (мин$^{-1}$).

Уравнение (6) отражает процесс увеличения скорости выработки кортизола при возрастании уровня ACTH в организме с учетом влияния нарушения синтетической функции надпочечников и временной задержки.

Таким образом, механизм регуляции с участием элементов нейроэндокринной и иммунной систем с учетом запаздывания записывается в следующем виде:

$$
\begin{cases}
\dfrac{dM}{dt} = \beta_1 (1 - D_1) + \beta_2 IL\text{-}1\left(1 - \dfrac{M}{M_{max}}\right) - \beta_3 M\left(1 + \beta_4 \dfrac{K(t-\tau)^n}{c^n + K(t-\tau)^n}\right) \\
\dfrac{dP}{dt} = \alpha_1 + \alpha_2 P\left(1 - \dfrac{P}{P_{\max}}\right) - \alpha_3 M\left(\dfrac{\alpha_4 P}{1 + \alpha_4 P}\right) \\
\dfrac{dIL\text{-}1}{dt} = \gamma_1 M\left(\dfrac{\alpha_4 P}{1 + \alpha_4 P}\right)\left(1 - \gamma_2 \dfrac{K(t-\tau)^n}{c^n + K(t-\tau)^n}\right) - \gamma_3 IL\text{-}1 \\
\dfrac{dCRH}{dt} = \lambda_1 (1 - D_2)\left(1 - \lambda_2 \dfrac{K(t-\tau)^n}{c^n + K(t-\tau)^n}\right) + \lambda_3 IL\text{-}1 - \lambda_4 CRH \\
\dfrac{dACTH}{dt} = \mu_1 (1 - D_3)\left(1 - \mu_2 \dfrac{K(t-\tau)^n}{c^n + K(t-\tau)^n}\right) CRH - \mu_3 ACTH \\
\dfrac{dK}{dt} = \nu_1 (1 - D_4)\, ACTH(t-\tau) - \nu_2 K
\end{cases}
\tag{7}
$$

Система уравнений (7) с начальными условиями $M(t_0) = M_0$; $P(t_0) = P_0$; $IL\text{-}1(t_0) = IL\text{-}1_0$; $CRH(t_0) = CRH_0$; $ACTH(t_0) = ACTG_0$; $K(t_0) = K_0$ представляет собой задачу Коши, записанную для системы обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка с запаздывающим аргументом. Полагая, что все входящие в уравнения константы неотрицательны (это следует из их биологического смысла), а D_j являются непрерывными и неотрицательными функциями времени ($D_j(t)$), тогда для любых неотрицательных начальных условий ($M(t_0) \geq 0$, $P(t_0) \geq 0$, $IL\text{-}1(t_0) \geq 0$, $CRH(t_0) \geq 0$, $ACTH(t_0) \geq 0$, $K(t_0) \geq 0$) решение задачи существует и единственно на всей области определения ($t \geq 0$). Более того, из теоремы о существовании и единственности решения задачи Коши следует, что при указанных условиях для $t \geq 0$ решение будет непрерывным и неотрицательным ($M(t) \geq 0$, $P(t) \geq 0$, $IL\text{-}1(t) \geq 0$, $CRH(t) \geq 0$, $ACTH(t) \geq 0$, $K(t) \geq 0$).

Сложность и нелинейность уравнений (7) затрудняют получение аналитического решения и приводят к необходимости использования численных методов. Для численного решения системы (7) была реализована разностная схема на основе метода Рунге–Кутты четвертого порядка с постоянным шагом [147].

5.4. Модель эволюции синтетической функции (изменение продукции клеток или регуляторных молекул) иммунной и нейроэндокринной систем в условиях воздействия техногенных факторов

Эффективность механизма противодействия бактериальной инвазии наряду со способностью моноцитов/макрофагов к продукции цитокинов определяется и количеством участвующих в иммунной реакции клеток, т.е. способностью органов (в данном случае костного мозга) восполнять «израсходованные» клетки иммунной системы (синтетическая функция). Нарушение этих функций приводит к дефициту необходимых цитокинов и, как следствие, выхода системы из состояния равновесия.

Известно, что с возрастом функциональная активность большинства органов, в том числе по продукции регуляторных молекул (гормонов и цитокинов), а также клеток (моноцитов) ослабевает [125, 187, 278, 326], что может коррелировать с появлением более тяжелых форм заболеваний и более длительного периода лечения и реконвалесценции, причем химические факторы окружающей среды усиливают подобные эффекты [286]. Необходимо отметить, что, как указывалось выше, иммунная система находится в постоянном взаимодействии с нейроэндокринной системой, и, таким образом, недостаток или избыток гормонов, вызванный нарушением синтетической функции органов-продуцентов, также может нарушать иммунные реакции.

Для описания явления снижения с возрастом функциональной (синтетической) активности органов (в данном случае производящих клетки или регуляторные молекулы) используется математическая модель эволюции нарушений функций органов и систем организма под воздействием факторов среды обитания [41, 44], согласно которой нарушение синтетической функции *j*-го органа характеризуется параметром поврежденности D_j. $D_j \in [0;1]$. Значению $D_j = 0$ соответствует нормальное (идеальное) функциональное состояние, а при $D_j = 1$ функция органа полностью нарушена. Эволюция поврежденности определяется внешними по отношению к рассматриваемым органам воздействиями и внутренними нарушениями за счет естественных причин (старения). Под воздействиями понимаются нормированные потоки вещества, оказывающие влияние на состояние органов и систем организма.

Принимая гипотезу об аддитивности скоростей изменения поврежденности от различных факторов, структура уравнений, описывающих эволюцию нарушений синтетической функции, представляется в следующем виде:

$$\frac{dD_j}{dt} = a_j D_j + \sum_{i=1}^{n} b_{ji} \left\langle \frac{p_i}{p_{ji}^N} - 1 \right\rangle . \qquad (8)$$

где a_j – коэффициент, характеризующий скорость нарушения синтетической функции (поврежденность) *j*-го органа за счет естественных причин (1/год);

b_{ji} – коэффициент, характеризующий интенсивность воздействия *i*-го негативного фактора на поврежденность *j*-го органа (1/год);

p_i – поток *i*-го вещества в организм человека;

p_{ji}^N – нормативное (предельно допустимое) значение потока *i*-го вещества для *j*-го органа;

$\langle x \rangle$ – скобки Мак-Кейли (McCauley): $\langle x \rangle = 0$ при $x < 0$ и $\langle x \rangle = x$ при $x \geq 0$.

Представленная структура уравнений (8) отражает общий вид эволюции поврежденности и учитывает процессы макроуровня – саморазрушения (естественного старения) и накопления нарушений синтетической функции за счет ненормативных потоков веществ.

5.5. Идентификация параметров модели

Для численной реализации полученной в предыдущем разделе математической модели необходимо проведение процедуры идентификации неизвестных параметров. Значения данных параметров может существенно различаться при решении разнообразных задач, стоящих перед исследователем. Для моделирования в качестве конкретного примера реализации использовались данные, полученные при исследовании первичного иммунного ответа на пневмококковую инфекцию.

Идентификация математических моделей, описывающих сложные биологические процессы, протекающие в организме человека, является одной из самых трудноразрешимых задач, решение которой сопровождается существенной неопределенностью [84]. При этом основная про-

блема связана с невозможностью организации направленного эксперимента, варьирующего показатели в широких диапазонах значений, а существующая система выборочных наблюдений характеризуется существенным числом мешающих факторов. Поэтому определение параметров модели выполнялось методом структурной идентификации, позволяющим использовать опубликованные результаты научных исследований в области анализа взаимодействия отдельных элементов нейроэндокринной и иммунной систем. Недостающая часть параметров была оценена по данным собственных лабораторных исследований.

В табл. 5.1 приведены идентифицированные параметры математической модели взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем при заражении стрептококковой пневмонией (выбрана в качестве модельного примера) с учетом эволюции функциональных нарушений костного мозга при негативном влиянии химических агентов.

Таблица 5.1

Параметры модели с указанием источника данных

Параметр	Значение	Источник
M_{max}	$1.3 \cdot 10^6$	Smith *et al*., 2011 [296]
β_1	3965,3	Coggle and Tarling, 1982 [161]
β_2	190	Собственные исследования
β_3	0,003	van Oud Alblas and van Furth, 1979 [319]
β_4	1	Собственные исследования
c	120	Собственные исследования
n	5	Собственные исследования
τ	19	Собственные исследования
P_{max}	$2.3 \cdot 10^8$	Smith et al., 2011 [296]
α_1	0	Собственные исследования
α_2	0,0256	Todar, 2002 [309]
α_3	0,0026	Hampton *et al*., 1994 [205]
α_4	0,01	Smith *et al.*, 2011 [296]
γ_1	0,00029	Bergeron *et al*., 1998 [142]
γ_2	0,05	Собственные исследования
γ_3	0,1245	Gloff and Wills, 1992 [196]
λ_1	106,176	Vinther *et al*., 2010 [320]
λ_2	0,05	Собственные исследования
λ_3	0,1	Собственные исследования
λ_4	10,3974	FelIgAnd Frohman 2011 [186]
μ_1	22,9212	Vinther *et al*., 2010 [320]
μ_2	0,05	Собственные исследования
μ_3	6,26976	Carroll *et al*., 2007 [155]

Окончание табл. 5.1

Параметр	Значение	Источник
ν_1	9,2386	Vinther *et al*., 2010 [320]
ν_2	3,266136	Carroll *et al*., 2007 [155]
a_0	0,042	Собственные исследования
b_0	0,0000004	Собственные исследования
p_0^N	0,1	Собственные исследования

В случае рассмотрения других типов бактерий или воздействующих химических факторов необходима дополнительная идентификация ряда параметров.

5.6. Пример реализации модели

Идентифицированные параметры позволяют произвести численный эксперимент, показывающий поведение полученной модели при различных сценарных условиях, под которыми понимаются различные степени функционального нарушения продукции клеток или регуляторных молекул, ассоциированные с воздействием негативных факторов. Модель нарушения синтетической функции исследуемых органов определяет влияние нескольких факторов, основные из которых – это химические вещества, поступающие в организм из окружающей среды. Одно из возможных решений уравнения (8) представлено на рис. 5.2. В качестве примера продуцирующего (синтетического) органа для модели был выбран костный мозг, так как центральным звеном всех иммунных реакций в описанном примере являются производимые этим органом моноциты/макрофаги.

Данное решение отражает возможность нарушения функции костного мозга, возникающей в результате процессов естественного старения, а также комплекса воздействий «старение – химические факторы». При этом, как видно из графика, воздействие химических факторов может существенно ускорить процесс накопления нарушений синтетической функции.

Для проверки адекватности модели были проведены расчеты для трех сценариев, отличающихся различной степенью функционального нарушения продукции моноцитов костным мозгом, ассоциированного с воздействием химических соединений: $D_1 = 0$; $D_1 = 0{,}2$ и $D_1 = 0{,}3$. Указанные значения параметра поврежденности могут наблюдаться в раз-

личных возрастных периодах, в зависимости от воздействия негативных химических факторов. При этом процессы взаимодействия элементов нейроэндокринной и иммунной систем могут значительно различаться.

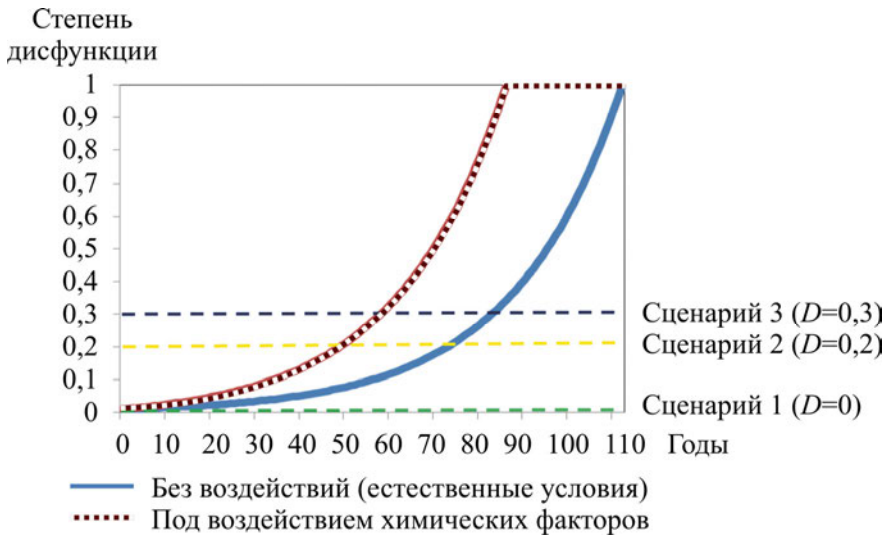


Рис. 5.2. График эволюции нарушения функции продукции костным мозгом моноцитов при естественном старении и под дополнительным воздействием техногенных химических факторов, с указанием уровней сценариев

Возможные решения системы уравнений (7) приведены на рис. 5.3, где показано изменение переменных модели в случае бактериального заражения организма, включая комплекс «моноциты – макрофаги»; изменение количества бактерий (бактериальное число), содержания IL-1. Данные показатели наглядно изменяются при выбранных начальных параметрах и условиях сценариев. Показатели модели, представленные во втором ряду (КРФ, АКТГ, кортизол), ввиду нормального функционирования элементов нейроэндокринной системы при условиях указанных сценариев, различаются незначительно.

Каждый сценарий предполагает выведение системы из состояния равновесия, задавая начальный уровень зараженности стрептококком бактериальным числом 10^4 КОЕ. Эта доза, полученная по экспериментальным данным [296], способна вызвать активацию резервов иммунной системы с показательным проявлением взаимодействия элементов нейроэндокринной и иммунной систем. При меньшей на порядок дозе бактерий здоровый организм за короткое время справляется с бактериальной

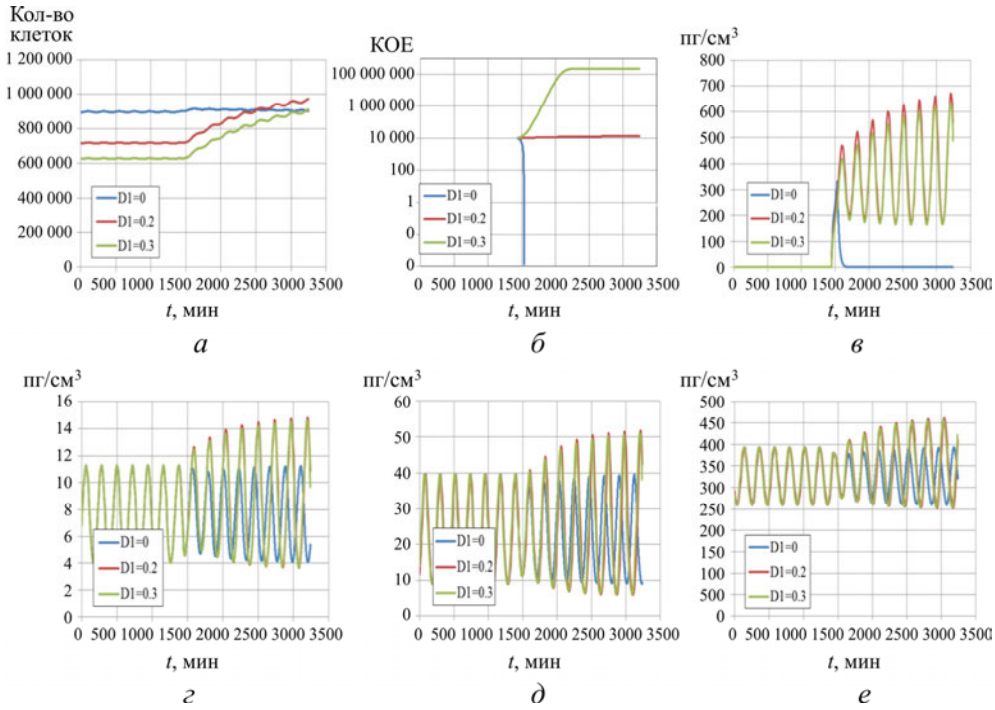


Рис. 5.3. Динамика количества макрофагов в легких (*а*); числа бактерий (*б*); концентрации IL-1 (*в*), кортиколиберина (*г*); АКТГ (*д*); кортизола (*е*). По оси абсцисс: время в минутах, начальная точка соответствует 24 часам до момента заражения. По осям ординат: соответствующий параметр. Различными цветами показаны три сценария, каждый из которых отражает различную степень повреждения костного мозга

инвазией местными ресурсами и не оказывает значительного влияния на регуляторный контур. При заражении бактериями количеством больше на порядок выбранной дозы, даже в здоровом организме происходит экспоненциальный рост бактерий, с которым организм не способен справиться и приводящий к тотальному срыву защитных механизмов.

На начальном этапе по всем сценариям наблюдается рост количества «макрофагов – моноцитов» и запуск регуляторных механизмов. Различие заключается в уменьшении способности костного мозга к продукции достаточного количества моноцитов (синтетическая функция) для второго и третьего вариантов, что приводит к снижению концентрации указанных клеток (моноцитов и макрофагов (рис. 5.3, *а*)), а это в свою очередь снижает эффективность противодействия размножению бактерий.

В первом сценарии, уровень функциональности костного мозга которого отображен на рис. 5.2 (зеленая линия), система через некоторое время приходит в состояние устойчивого равновесия, что соответствует подавлению бактериального заражения и приведению показателей (рис. 5.3, синяя линия) в нормативное состояние. Рассматриваемый процесс протекает на фоне стабильного циркадного ритма изменения показателей иммунной и нейроэндокринной систем. В клинической практике такие изменения соответствуют или отсутствию симптоматики болезни, или острому воспалению, заканчивающемуся быстрым выздоровлением (сценарий «санация – выздоровление»).

Второй сценарий симулирует незначительное нарушение синтетической функции костного мозга, когда осуществляется баланс двух процессов: размножения бактерий и их уничтожение макрофагами. Уровень нарушения синтетической функции в данном сценарии указан на рис. 5.2. Условия данного сценария, как видно из графика, наступают значительно раньше при воздействии химических факторов на костный мозг. При этом роста числа бактерий не происходит и сохраняется напряжение иммунной системы (рис. 5.3, красная линия). В клинической практике примером таких состояний может быть обострение или ремиссия хронического заболевания (сценарий «хроническое заболевание»).

В третьем сценарии симулируется значительное нарушение продукции моноцитов – макрофагов костным мозгом, значение нарушения синтетической функции костного мозга отмечено на рис. 5.2. Такое состояние наступает в более позднем возрасте по сравнению с первым и вторым сценарием, но данный уровень нарушения может наблюдаться и в более раннем возрасте в случае негативного воздействия химических факторов на костный мозг. Можно наблюдать неограниченный рост числа бактерий, связанный со снижением числа моноцитов – макрофагов, что обусловлено снижением их продукции костным мозгом, причиной которого может быть влияние химических факторов внешней среды (рис. 5.3, зеленая линия). Это приводит к угнетению всех регуляторных показателей, проявляющихся в тяжелых острых состояниях или тяжелом обострении хронической инфекции (сценарий «тяжелая инфекция»), способных приводить к смерти.

Таким образом, представленная модель достаточно адекватно описывает процессы развития бактериальной инфекции с учетом воз-

действия химических факторов окружающей среды. Хотя исследуемая структура взаимодействия элементов нейроэндокринной и иммунной систем является далеко не полной и содержит только часть регуляторных механизмов, можно говорить о разработке базовой модели, отражающей суть многокомпонентного взаимодействия регуляторных систем при воспалительных реакциях бактериального генеза и готовой к усложнению за счет введения дополнительных параметров и связей. Исходя из этого, в дальнейшем планируется расширить компонентный состав модели с включением реакций адаптивного иммунитета, механизмов противовирусной защиты, с возможным выходом на популяционный анализ зависимости инфекционной заболеваемости от химической контаминации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение еще раз подчеркнем, что техногенные химические факторы окружающей и производственной среды могут оказывать негативное влияние на все органы и системы человека в различные возрастные периоды [38, 39, 42, 52, 70, 82, 181, 276]. Как показано в данной монографии, в качестве систем-мишеней химических контаминантов различного генеза выступают и иммунная и нейроэндокринная системы. Кроме того, указанные системы являются основными регуляторными и интеграционными механизмами в организме в норме и при реализации различных патологических процессов [1, 57, 59, 108, 327]. Таким образом, химические факторы могут действовать на здоровье человека опосредованно, через изменение регуляторных влияний [108]. Все это и определило необходимость изучения воздействия химических факторов окружающей и производственной среды на состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции. Подведем итоги, дадим рекомендации и обозначим возможные перспективы дальнейшего развития.

Согласно проведенной гигиенической оценке окружающей и производственной среды, приоритетными химическими факторами риска и маркерами экспозиции у обследованных детей и работников предприятий, оказывающими влияние на регуляторные системы, являются металлы (магний, ванадий, свинец), органические соединения (ароматические и хлорорганические соединения, метиловый спирт, формальдегид), а также кремний. Говоря о маркерах экспозиции на конкретных предприятиях и территориях, отметим, что у работниц текстильного производства найдено превышение в крови содержания марганца, свинца, а также идентифицирован в крови толуол; у сотрудников металлургического предприятия повышено в крови содержание ванадия, марганца и кремния; у работников нефтегазодобывающего производства идентифицированы в крови ароматические соединения. У детей в условиях многосредового воздействия химических факторов риска обнаружено превышение фенола и формальдегида и идентифицированы не маркируемые в группах контроля органические соединения. При аэротехногенном воздействии фенола, метанола и формальдегида на детей данные вещества идентифицируются в крови в значимо больших концентрациях, чем в контроле. Указанные соединения являются маркерами экспозиции.

Проведение углубленных комплексных клинико-лабораторных исследований позволило выявить следующие закономерности изменения регуляторных систем у взрослых при воздействии химических факторов риска производственной среды:

♦ у женщин репродуктивного возраста найдено увеличение содержания кортизола, ТТГ, пролактина и тенденция к повышению фагоцитарной активности;

♦ у работников металлургического производства изменены маркеры эффекта со стороны приобретенного (снижение IgG и IgM) и врожденного (увеличение NK-клеток, снижение фагоцитарной активности) звеньев иммунной системы, а также повышено содержание кортизола;

♦ у работников нефтегазодобывающего производства найдено значимое повышение IgE общего; снижение фагоцитарной активности, повышенное содержание кортизола, АКТГ и серотонина, снижение концентрации T_4 свободного и (у мужчин) тестостерона.

Углубленным комплексным обследованием состояния иммунной и нейроэндокринных систем у детей установлено:

♦ в условиях многосредового воздействия различных органических соединений обнаружены изменения адаптивного и врожденного иммунитета (повышение $CD16^+CD56^+$-клеток и $CD19^+$-лимфоцитов, IFN-γ, IL-4 и IL-6, IgE общего в сыворотке крови); увеличение содержания в крови T_4 свободного и серотонина;

♦ при аэротехногенном воздействии фенола, метанола и формальдегида найдены активация механизмов естественного (фагоцитарной активности), угнетение маркеров приобретенного иммунитета (снижение относительных показателей содержания Т-лимфоцитов ($CD3^+$) и их субпопуляций ($CD4^+$- и $CD8^+$-лимфоцитов)). Из маркеров нейроэндокринной регуляции доказано значимое понижение кортизола.

Таким образом, при комплексном анализе изменений и нарушений регуляторных систем, ассоциированных с экспозицией химическими факторами, во всех экспонированных группах можно выделить общие черты и закономерности:

♦ напряженность про- и противооксидантной систем;

♦ повышение маркеров сенсибилизации и аллергизации;

♦ нарушения соотношения «регуляторных» и «регулируемых» гормонов при сравнении в ряде случаев с нормативными показателями и/или неэкспонированными группами.

Также настоящим исследованием показано, что к диагностическим маркерам при воздействии органических соединений и металлов можно отнести:

- ♦ содержание субпопуляций лимфоцитов,
- ♦ показатели фагоцитарной активности,
- ♦ содержание Ig A, G, M,
- ♦ концентрацию цитокинов,
- ♦ аллергомаркеры,
- ♦ содержание гормонов гипофизарно-тиреоидной, гипофизарно-адреналовой и гипофизарно-гонадной осей, серотонина.

При этом необходимо отметить, что комплекс диагностических маркеров может быть расширен. За последние годы спектр клинико-лабораторных маркеров изменений нейроэндокринного и иммунного статуса значительно увеличился. Если еще в начале XXI века методы иммуноферментного анализа и лазерной проточной цитофлюорометрии считались дорогостоящими и более применимыми для научных исследований, то в настоящее время они прочно вошли в клинику и превратились в рутинные лабораторно-клинические исследования. Как справедливо отмечалось в монографии [83], в настоящее время большой интерес представляют геномные, протеомные, метаболомные и метабономные методы исследования и анализа, в том числе их применение в области диагностики иммунных и нейроэндокринных нарушений, вызванных воздействием неблагоприятных факторов внешней среды. Их внедрение в широкую клиническую практику позволит приблизить наступление эры персонализированной (индивидуализированной) медицины.

Стоит отметить, что применение исключительно лабораторно-аналитических методов (детекция маркеров) не дает целостной картины состояния организма [83] и одним из этапов проведения многих видов анализа является применение современных математических и статистических методов. В частности, в данном исследовании построение математических моделей позволило обосновать недействующие на регуляторные системы уровни содержания в сыворотке крови ряда металлов, кремния и органических соединений. Реперные уровни составили: для свинца – 0,07 мг/дм^3; марганца – 0,013 мг/дм^3; ванадия – 0,0017 мг/дм^3; кремния – 1,32 мг/дм^3; бензола – 0,028 мг/дм^3; толуола – 0,0009 мг/дм^3; фенола – 0,01 мг/дм^3; метилового спирта – 0,16 мг/дм^3; формальдегида – 0,006 мг/дм^3. Также применение комплекса математических методов

обработки данных позволяет сделать вывод о том, что в условиях воздействия техногенных химических факторов окружающей и производственной среды происходит реаранжировка, изменение удельных весов вкладов, силы ассоциативных связей, трансформация взаимодействий внутри нейроэндокринной и иммунной систем, проявляемая в увеличении частоты воспалительных заболеваний дыхательной системы, вегетативной дисфункции, аллерго- и эндокринной патологии, а также «ранние», не проявившиеся пока в виде конкретных нозологических форм, но с течением времени имеющие возможность привести к формированию различной патологии, изменения нейроэндокринной регуляции иммунной системы.

Разработанная в данной работе концептуальная математическая модель взаимосвязей механизмов иммунной и нейроэндокринной регуляции в условиях экспозиции химических факторов подтверждает связь повышения частоты бактериальной патологии с экспозицией химических факторов риска. Необходимо отметить, что работа над совершенствованием модели и включением в нее новых компонентов является перспективным направлением исследования и будет продолжена авторами. Полученные в экспериментальной части работы результаты подтверждают роль нейроэндокринных механизмов в регуляции функций врожденного иммунитета.

В целом органические соединения и металлы влияют на нейроэндокринные механизмы регуляции и иммунную систему как напрямую, запуская соответствующие эффекторные механизмы, так и через изменение и модуляцию регуляторных молекул (гормонов и цитокинов), что подтверждается как наличием изменений и нарушений в маркерах эффекта иммунной и нейроэндокринной систем в условиях действия факторов химической контаминации окружающей и производственной среды, так и наличием взаимосвязи между этими элементами, подтверждаемой различными математическими моделями (прил. В, рисунок).

Учитывая вышеперечисленные факты, на наш взгляд, целесообразно дальнейшее развитие системы санитарно-гигиенического контроля и мониторинга безопасности населения, совершенствование диагностики, доказательности и проведение комплекса профилактических мероприятий по поводу негативных последствий со стороны иммунной системы и нейроэндокринной регуляции, обусловленных экспозицией химических факторов риска различного генеза.

В качестве направлений практического применения и дальнейшего развития данного исследования можно предложить следующие подходы:

1. На основе детектирования маркеров экспозиции и маркеров эффекта, ассоциированных с воздействием химических факторов, возможно формирование группы риска, имеющей доказанные нарушения, патогенетически связанные с дисфункцией адаптационных и регуляторных механизмов, с целью проведения соответствующей корригирующей терапии, что позволит повысить медицинскую и экономическую эффективность практического здравоохранения.

2. Необходимо дальнейшее совершенствование методологии системы социально-гигиенического мониторинга с целью повышения эффективности научного анализа причинно-следственных связей воздействия факторов риска среды обитания и негативных ответов со стороны здоровья (в том числе через процессы нейроэндокринной и иммунной регуляции) экспонированных групп работающих и населения.

3. При анализе результатов социально-гигиенического мониторинга необходимо учитывать воздействие внешнесредовых и производственных химических факторов на превышающих гигиенические нормативы уровнях, которое формирует риски дополнительных случаев заболеваний, возникающих из-за нарушения механизмов нейроэндокринной и иммунной регуляции. В качестве критериев оценки могут быть использованы реперные уровни содержания химических веществ и соединений в крови и обусловленные ими нарушения врожденного и приобретенного иммунитета и нейроэндокринных механизмов.

В заключение хотелось бы отметить сложность и неоднозначность рассматриваемых проблем, а значит не бесспорность некоторых трактовок, представленных в настоящей монографии. Авторы будут благодарны за отзывы и конструктивные критические замечания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я. Асимметрия нервной, эндокринной и иммунной систем. – Новосибирск: Наука. Сибирская издательская фирма РАН, 1996. – 97 с.

2. Авцын А.П., Жаворонкова А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.

3. Адо А.Д. Физиологические механизмы регуляции реакций иммунитета // Многотомное руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. Т. 3. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1964. – С. 36–50.

4. Айламазян Э.К., Беляева Т.В. Теория и практика общей экологической репродуктологии // Журнал акушерства и женских болезней. – 2000. – Т. 49, № 3. – С. 8–10.

5. Айламазян Э.К., Беляева Т.В. Общие и частные проблемы экологической репродуктологии // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Т. 52, № 2. – С. 4–10.

6. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2001. – Т. 131, № 1. – С. 22–32.

7. Алексеев В.Б. Гигиеническая оценка ведущих факторов риска репродуктивной патологии женщин и основные направления профилактических мероприятий в условиях промышленного региона: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – Пермь, 2009. – 48 с.

8. Бакиров А.Б., Масягутова Л.М., Рыбаков И.Д., Иммис С.М. Иммунный статус организма как критерий адаптации к техногенному загрязнению среды обитания (на примере производства полиметаллических катализаторов) // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – № 5. – С. 23–29.

9. Бахир В.М. Дезинфекция питьевой воды: проблемы и решения // Питьевая вода. – 2003. – № 1. – С. 25–28.

10. Бахметьев Б.А. Влияние тироксина на отдельные этапы иммуногенеза: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Новосибирск, 1986. – 20 с.

11. Бахметьев Б.А., Ширшев С.В., Красных М.С. Влияние тироксина на отдельные этапы иммуногенеза // Докл. Академии наук. – 2003. – Т. 390, № 5. – С. 706–708.

12. Бахметьев Б.А., Ширшев С.В., Красных М.С. Некоторые молекулярные механизмы действия тироксина на фагоцитоз в системе *in vivo* и *in vitro* // Вестн. Уральской медицинской академической науки. – 2006. – № 3 (1). – С. 109–112.

13. Бережная Н.М., Котова С.А. β_2-адренергические рецепторы цитоплазматической мембраны лимфоцитов больных атопической бронхиальной астмой // Иммунология. – 1990. – № 1. – С. 46–48.

14. Болезни щитовидной железы / под ред. Л.И. Браверманна. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.

15. Бочков Н.П. Клиническая генетика. – М.: ГОЭТАР-МЕД, 2001. – 448 с.

16. Буреева Н.Н. Многомерный статистический анализ с использованием ППП «Statistica». – Н.-Новгород, 2007. – 112 с.

17. Главные компоненты и факторный анализ // StatSoft: электронный учебник. 1984–2013. – URL: www.statsoft.ru/HOME/TEXTBOOK/stfacan.html (дата обращения: 08.04.2016).

18. ГН 2.1.6.1338-03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест [Электронный ресурс]. – URL: http: //snipov.net/c_4655_snip_106868.html (дата обращения: 31.03.2016).

19. Годовалов А.П. Адренергическая регуляция фагоцитарной активности нейтрофилов при экспериментальном тиреотоксикозе // Вестн. Уральской медицинской академической науки. – 2010. – № 2/1 (29). – С. 112–113.

20. Годовалов А.П., Шилов Ю.И. Влияние агониста бета-адренорецепторов гексопреналина сульфата на иммунный ответ в условиях экспериментального гипертиреоза // Вестн. Уральской медицинской академической науки. – 2006. – № 3 (1). – С. 40–42.

21. Годовалов А.П., Шилов Ю.И. Влияние адренергических соединений на иммунный ответ при экспериментальном тиреотоксикозе // Вестн. Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 2/1 (24). – С. 90–91.

22. Гордиенко С.М. Оценка клеточного иммунитета в клинической практике: методические рекомендации. – Барнаул, 1983. – 19 с.

23. Гордиенко С.М. Сравнительная оценка результатов теста восстановления нитросинего тетразолия при микроскопическом и спектрофотометрическом вариантах метода с различными солями тетразолия // Лаб. дело. – 1983. – № 2. – С. 21–24.

24. Гордон Д.С., Сергеева В.Е., Зеленова И.Г. Нейромедиаторы лимфоидных органов. – Л.: Наука, 1982. – 128 с.

25. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. – М.: Медицина, 1983. – 240 с.

26. ГОСТ 12.0.003-74. Опасные и вредные производственные факторы [Электронный ресурс]. – URL: http: // http: //www.docload.ru/Basesdoc/4/4650/index.htm (дата обращения: 12.04.2016).

27. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности [Электронный ресурс]. – URL: http: //www.tehbez.ru/Docum/DocumShow_Doc (дата обращения: 12.04.2016).

28. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году» [Электронный ресурс]. – URL: http: //rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=1178 (дата обращения: 12.02.2016).

29. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. – М.: ФармарусПринт, 1998. – 252 с.

30. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Липатенкова А.К. Современная нейроэндокринология // Вестник РАМН. – 2012. – № 8. – С. 7–13.

31. Доклад о человеческом развитии в Российской Федерации 2013. Устойчивое развитие: вызовы Рио / под общей ред. С.Н. Бобылева. – М.: ООО «РА ИЛЬФ», 2013. – 202 с.

32. Долгих О.В., Дианова Д.Г., Кривцов А.В. *и др.* Активационные клеточные маркеры у аппаратчиков производства активированных углей // Здоровье населения и среда обитания. – 2011. – № 10. – С. 37–39.

33. Долгих О.В., Кеворков Н.Н. Аналитические аспекты диагностики сенсибилизации к низкомолекулярным соединениям // Экология человека. – 2005. – № 8. – С. 40–42.

34. Долгих О.В., Кривцов А.В., Гугович А.М. *и др.* Иммунологические и генетические маркеры воздействия ароматических углеводородов на работающих // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – № 12. – С. 30–33.

35. Долгих О.В., Лыхина Т.С. Особенности содержания специфического IgE и уровня раннего и позднего маркеров клеточной активации у детей с аллергопатологией в условиях техногенной нагрузки // Вестн. уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 2–2 (35). – С. 84–85.

36. Доклад о человеческом развитии в Российской Федерации за 2015 год / под ред. Л.М. Григорьева и С.Н. Бобылева. – М.: Аналитический центр при Правительстве Российской Федерации, 2015. – 260 с.

37. Драчев С.М. Борьба с загрязнением рек, озер и водохранилищ промышленными и бытовыми стоками. – М.: Наука АСВ, 1995. – 228 с.

38. Забродский П.Ф. Влияние ксенобиотиков на иммунный гомеостаз // Общая токсикология / под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – С. 352–384.

39. Забродский П.Ф., Лим В.Г. Иммунопатология при острых отравлениях спиртами и хлорированными углеводородами. Фармакологическая коррекция. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2012. – 341 с.

40. Зайцева Н.В., Аверьянова Н.И., Корюкина И.П. Экология и здоровье детей Пермского региона. – Пермь: ИПК «Звезда», 1997. – 146 с.

41. Зайцева Н.В., Трусов П.В., Шур П.З. *и др.* Методические подходы к оценке риска воздействия разнородных факторов среды обитания на здоровье населения на основе эволюционных моделей // Анализ риска здоровью. – 2013. – № 1. – С. 3–11.

42. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Аминова А.И. Гигиенические аспекты нарушения здоровья детей при воздействии химических факторов среды обитания. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 489 с.

43. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Землянова М.А. Оценка клинико-лабораторных показателей здоровья работников предприятий по производству активированных углей // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 11. – С. 59–64.

44. Зайцева Н.В., Шур П.З., Май И.В., Кирьянов Д.А. Методические подходы к оценке интегрального риска здоровью населения на основе эволюционных математических моделей // Здоровье населения и среда обитания. – 2011. – № 10. – С. 6–9.

45. Заморина С.А. Механизмы иммуномодулирующей активности хорионического гонадотропина: автореф. дис. … д-ра биол. наук. – Челябинск, 2014. – 49 с.

46. Измеров Н.Ф., Халепо А.И., Радионова Г.К. *и др.* Профессиональный риск при воздействии химического фактора // Вестник Рос. академии медицинских наук. – 2002. – № 9. – С. 11–15.

47. Измеров Н.Ф., Сивочалова О.В., Фесенко М.А. Проблема сохранения репродуктивного здоровья работников при воздействии вредных факторов производственной и окружающей среды // Вестник Рос. академии медицинских наук. – 2012. – № 12. – С. 47–53.

48. Кандрор В.И. Современные проблемы тиреоидологии // Пробл. эндокринол. – 1999. – Т. 45, № 1. – С. 3–8.

49. Каплин В.Н. Нетрадиционная иммунология инфекций. – Пермь: Перм. гос. мед. академия, 1996. – 163 с.

50. Кеворков Н.Н. Бахметьев Б.А. Ширшев С.В. Экологическая иммунология: реальность и перспективы // Вестн. Уральской медицинской академической науки. – 2004. – № 4. – С. 36–42.

51. Кеворков Н.Н. Гормональная регуляция иммунного ответа: дис. в виде научн. докл. … д-ра мед. наук. – Пермь, 1995. – 52 с.

52. Кеворков Н.Н., Черешнев В.А., Бахметьев Б.А. *и др.* Промышленное загрязнение окружающей среды и иммунная система // Клиническая и прикладная иммунология. – 2001. – № 1. – С. 147–152.

53. Кеворков Н.Н., Шилов Ю.И., Ширшев С.В., Черешнев В.А. Гормоны репродукции в регуляции процессов иммунитета. – Екатеринбург: УИФ Наука, 1993. – 171 с.

54. Кельцев В.А., Гребенкина Л.И., Бухарева О.Н. *и др.* Взаимосвязь иммунной и эндокринной системы у детей и подростков, больных ювенильным идиопатическим артиртом // Вестник СамГУ. – Естественнонаучная серия. – 2006. – № 6/2 (42). – С. 58–64.

55. Концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации до 2020 г. [Электронный ресурс]. – URL: http: //ipk74.ru/files/projects/fgos/fgos4.pdf (дата обращения: 20.04.2016).

56. Козлов В.А., Журавкин И.Н., Цырлова И.Г. Стволовая кроветворная клетка и иммунный ответ. – Новосибирск: Наука, 1982. – 222 с.

57. Коляда Т.И., Волянский Ю.Л., Васильев Н.В., Мальцев В.И. Адаптационный синдром и иммунитет. – Харьков: Основа, 1995. – 368 с.

58. Комплексная санитарно-экологическая оценка населенных пунктов (территорий) в районе расположения объектов, опасных риском воздействия на людей биологически высокоактивных вредных химических веществ: методические рекомендации № 2510/57-97-32 [Электронный ресурс]. – URL: http: //bazazakonov.ru/doc/?ID=1239033 (дата обращения: 24.03.2016).

59. Корнева Е.А. Иммунофизиология – истоки и современные аспекты развития // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2000. – № 8. – С. 36–44.

60. Корнева Е.А., Рыбакина Е.Г., Фомичева Е.Е. *и др.* Иммуномодулирующие эффекты ИЛ-1 и глюкокортикоидных гормонов как взаимодействующих звеньев в нейроиммунорегуляторной цепи // Int. J. Immunorehabilitation. – 1998. – № 10. – С. 38–48.

61. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система. – Л.: Наука, 1988. – 251 с.

62. Корнева Е. А., Новикова Н. С., Перекрест С. В. *и др*. Нейроиммунофизиология – этюды к истории и современность // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8 (17), № 3. – С. 446–449.

63. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В. Нейроиммунопатология. – М., 1997. – 283 с.

64. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. Иммунофармакология микроэлементов. – М.: КМК, 2000. – 537 с.

65. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб.: Фолиант, 2004. – 720 с.

66. Ландсберг Л., Янг Дж. Б. Физиология и фармакология вегетативной нервной системы // Внутренние болезни: в 10 кн.: пер. с англ. / под ред. Е. Браунвальда и др. – М.: Медицина, 1993. – Кн. 2. – С. 303–330.

67. Ланин Д.В., Зайцева Н.В., Долгих О.В. Молекулярные основы действия и иммуномодулирующие эффекты глюкокортикоидных гормонов // Иммунология. – 2010. – Т. 31, № 6. – С. 334–337.

68. Ланин Д.В., Зайцева Н.В., Долгих О.В. Нейроэндокринные механизмы регуляции функций иммунной системы // Успехи современной биологии. – 2011. – Т. 131, № 2. – С. 122–134.

69. Мартин Р. Бионеорганическая химия токсичных ионов металлов // Некоторые вопросы токсичности ионов металлов: пер. с англ. / под ред. Х. Зигеля, А. Зигель. – М.: Мир, 1993. – С. 25–61.

70. Масюк В.С. Состояние иммунной системы у детей в районе экологического неблагополучия // Российский педиатрический журнал. – 2003. – № 4. – С. 52–54.

71. Маянский Д.Н., Воронина Н.П., Воронин А.Ю. Изменение поглотительной способности макрофагов из разных органов при введении гидрокортизона // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1985. – Т. 100, № 9. – С. 324–326.

72. Милков Л.Е., Думкин В.Н. Профессиональные заболевания с преимущественным поражением нервной системы: руководство по профессиональным заболеваниям / под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: Медицина, 1983. – Т. 1. – С. 151–213.

73. Михайлова И.В. Оценка воздействия бензола и хрома на факторы естественной резистентности в эксперименте // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8 (17), № 3. – С. 454–457.

74. МУК 4.1.2103-06. Определение массовой концентрации ванадия в пробах крови методом атомно-адсорбционной спектрометрии с электротермической атомизацией [Электронный ресурс]. – URL: http: //news-city.info/akty/instructions-63/tekst-fo-sovet-president.htm (дата обращения: 31.03.2016).

75. МУК 4.1.2106-06. Определение массовой концентрации марганца, свинца, магния в пробах крови методом атомно-абсорбционной спектрометрии [Электронный ресурс]. – URL: http: //rudoctor.net/medicine2009/bz-ww/med-omgua.htm (дата обращения: 31.03.2016).

76. МУК 4.1.2108-06. Определение массовой концентрации фенола в биосредах (кровь) газохроматографическим методом [Электронный ресурс]. – URL: http: //www.bestpravo.ru/rossijskoje/ys-dokumenty/n0k.htm (дата обращения: 31.03.2016).

77. МУК 4.1.2115-06. Определение массовой концентрации хлороформа, 1,2-дихлорэтана, тетрахлорметана в биосредах (кровь) методом газохроматографического анализа равновесного пара [Электронный ресурс]. – URL: http: // www.bestpravo.ru/rossijskoje/ys-dokumenty/n0o.htm (дата обращения: 31.03.2016).

78. МУК 4.1.3040-12. Измерение массовой концентрации бенз(а)пирена в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [Электронный ресурс]. – URL: http: //www.normacs.ru/Doclist/doc/10N4Q.html (дата обращения: 31.03.2016).

79. МУК 4.1.765-99. Газохроматографический метод количественного определения ароматических (бензол, толуол, этилбензол, о-, м-, п-ксилол) углеводородов в биосредах (кровь) [Электронный ресурс]. – URL: http: //www.bestpravo.ru/rossijskoje/so-instrukcii/g4v.htm (дата обращения: 31.03.2016).

80. МУК 4.1.770–99. Количественное определение формальдегида в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [Электронный ресурс]. – URL: http: //rudoctor.net/medicine2009/bz-ww /med-omgua.htm (дата обращения: 31.03.2016).

81. МУК 4.1.772–99. Газохроматографическое определение концентраций метилового, этилового, изопропилового, пропилового, изобутилового и бутилового спиртов в крови [Электронный ресурс]. – URL: http: // http: //base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=EXP;n=403825 (дата обращения: 31.03.2016).

82. Общая токсикология / под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.

83. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Землянова М.А. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических элементов. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 532 с.

84. Парахонский А.П. Методы идентификации параметров порядка – основная проблема системного синтеза и синергетики // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 12. – С. 327–328.

85. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Рачков С.М. Влияние гидрокортизона на отдельные этапы иммуногенеза // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1975. – Т. 80, № 11. – С. 63–66.

86. Показатели на основе биомониторинга экспозиции к химическим загрязнителям: отчет о совещании. – Катанья, 2012. – 39 с.

87. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема (иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза). – М.: Медицина, 2002. – 166 с.

88. Прогноз долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2030 года [Электронный ресурс]. – URL: http: //base.garant.ru/70309010/ (дата обращения: 31.03.2016).

89. Профессиональная патология: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 784 с.

90. Пыцкий В.И. Кортизолрезистентная популяция лимфоцитов при экспериментальных аллергических процессах и некоторых заболеваниях у людей // Патогенез аллергических процессов в эксперименте и в клинике / под ред. А.М. Чернуха и В.И. Пыцкого; АМН СССР. – М.: Медицина, 1979. – С. 206–217.

91. Р 2.2.2006-05. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда [Электронный ресурс]. – URL: http: //www.kadrovik.ru/docs/rukovodstvo.2.2.2006-05.htm (дата обращения: 10.04.2016).

92. Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднажзора Минздрава России, 2004. – 143 с.

93. Ромашко О.О., Мороз Б.Б., Безин Г.И. К анализу стимулирующего и ингибирующего действия разных доз гидрокортизона на кроветворные стволовые клетки // Стволовые и иммунокомпетентные клетки в норме и при опухолевом росте: сб. науч. тр. – Киев: Наук. думка, 1981. – С. 99–109.

94. Рыбакина Е.Г. Интерлейкин-1 в молекулярных механизмах нейроиммунных взаимодействий: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – СПб., 2001. – 44 с.

95. СанПиН 2.1.4.1074-01. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества [Электронный ресурс]. – URL: http: //files. stroyinf.ru/Data1/9/9742/ (дата обращения: 31.03.2016).

96. Селье Г. Концепция стресса как мы ее представляем в 1976 году // Новое о гормонах и механизмах их действия. – Киев: Наук. думка, 1977. – С. 27–51.

97. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ. – М.: Медицина, 1987. – 400 с.

98. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // Медицинский академический журнал. – 2013. – № 3. – С. 18–41.

99. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. – М.: Оникс 21 век, Мир, 2004. – 216 с.

100. Скальный А.В. Эколого-физиологические аспекты применения макро- и микроэлементов в восстановительной медицине. – Оренбург: Изд-во РИК ГОУ ОГУ, 2003. – 199 с.

101. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика. – М.: Медицина, 1980. – 423 с.

102. Стальная И.Д., Гариашвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. – М: Медицина, 1977. – С. 66–68.

103. Трусов П.В., Зайцева Н.В., Камалтдинов М.Р. Моделирование процессов пищеварения с учетом функциональных нарушений в организме человека: концептуальная и математическая постановки, структура модели // Российский журнал биомеханики. – 2013. – Т. 17, № 4 (62). – С. 67–83.

104. Трусов П.В., Зайцева Н.В., Кирьянов Д.А. *и др*. Математическая модель эволюции функциональных нарушений в организме человека с учетом внешнесредовых факторов // Математическая биология и биоинформатика. – 2012. –Т. 7, № 2. – С. 589–610.

105. Фабрис Н. Гормоны и старение // Иммунология и старение: пер. с англ. / под ред. Т. Макинодана, Э. Юниса. – М.: Мир, 1980. – С. 102–124.

106. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. – М.: ВИНИТИ РАН, 2001. – 224 с.

107. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. – М.: ВНИРО, 1995. – 221 с.

108. Черешнев В. А. Экология, иммунитет, здоровье [Электронный ресурс] // Известия Уральского государственного университета. – 2000. – № 16. – URL: http: //proceedings.usu.ru (дата обращения: 03.02.2016).

109. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. – Екатеринбург: УрО РАН, 2002. – 269 с.

110. Черешнева М.В., Шилов Ю.И., Баданина О.Н. *и др.* Иммунокоррекция при ранении глаза. – Екатеринбург: УрО РАН, 2001. – 147 с.

111. Черешнева М.В., Шилов Ю.И., Черешнев В.А. *и др.* Иммунокоррекция в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями роговой и сосудистой оболочек глаза. – Екатеринбург: Изд-во Уральского отд. РАН, 2004. – 256 с.

112. Шилов Д.Ю., Годовалов А.П., Шилов Ю.И., Юркова Е.В. Влияние агониста β-адренорецепторов гексопреналина сульфата на пролиферативный ответ лимфоцитов и продукцию иммуноглобулинов в присутствии тироксина и дексаметазона фосфата *in vitro* // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 6. – С. 192–196.

113. Шилов С.Ю., Шилов Ю.И., Черешнев В.А. Модификация иммуномодулирующего действия гидрокортизона в условиях блокады β-адренорецепторов // Доклады Академии наук. – 2004. – Т. 396, № 5. – С. 707–709.

114. Шилов Ю.И., Владыкина В.П., Атнагузина А.Т. Некоторые методические подходы к оценке показателей общего и дифференцированного фагоцитоза лейкоцитов периферической крови. Характеристика различий у здоровых людей // Пермский медицинский журнал. – 1998. – Т. 15, № 2. – С. 3–9.

115. Шилов Ю.И., Гейн С.В. Адренергическая регуляция пролиферативного ответа лимфоцитов в культурах с Т-клеточными митогенами // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1999. – Т. 128, № 8. – С. 207–209.

116. Шилов Ю.И., Гейн С.В. Влияние иммобилизационного стресса и блокады β-адренергических рецепторов на антителообразование и реакции гиперчувствительности замедленного типа в регионарных лимфатических узлах и селезенке при подкожной иммунизации // Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 25–26.

117. Шилов Ю.И., Орлова Е.Г. Адренергическая регуляция функций циркулирующего пула фагоцитирующих клеток при остром стрессе // Докл. Академии наук. – 2000. – Т. 373, № 2. – С. 267–269.

118. Ширшев С.В. Иммунология материнско-фетальных взаимодействий. – Екатеринбург: УрО РАН, 2009. – 582 с.

119. Ширшев С.В. Механизмы иммуномодулирующего действия гормонов репродукции: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – М., 1996. – 48 с.

120. Ширшев С.В. Механизмы иммуноэндокринного контроля процессов репродукции. – Екатеринбург: УрО РАН, 2002. – Т. 1. – 430 с.

121. Ширшев С.В. Механизмы иммуноэндокринного контроля процессов репродукции. – Екатеринбург: УрО РАН, 2002. – Т. 2. – 585 с.

122. Ширшев С.В. Некрасова И.В. Комплексное исследование иммуномодулирующей активности эстриола // Иммунология. – 2011. – № 2. – С. 72–74.

123. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Роль иммунной системы в адаптации женского организма к беременности // Russian Journal of Immunology. – 2005. – Vol. 9, suppl. 2. – С. 136–148.

124. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Стероидные гормоны: физиологическая роль и диагностическое значение в период беременности // Успехи физиологических наук. – 2004. – Т. 35, № 3. – С. 77–87.

125. Aging and health. A systems biology perspective / ed. by A.I. Yashin, S.M. Jazwinski // Vol. 40. Interdisciplinary topics in gerontology / ed. by T. Fulop. – Basel: Karger, 2015. – 194 p.

126. Ahmed S.A., Hissong B.D. Verthelyi D. *et al*. Gender and risk of autoimmune diseases: possible role of estrogenic compounds // Environ. Health Perspect. – 1999. – Vol. 107 (Suppl. 5). – P. 681–686.

127. Anderson G.P. Interactions between corticosteroids and beta-adrenergic agonists in asthma disease induction, progression, and exacerbation // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161 (Iss. 3, Suppl. S). – P. S188–S196.

128. Anetor J.I., Adeniyi F.A. Decreased immune status in Nigerian workers occupationally exposed to lead // Afr. J. Med. Med. Sci. – 1998. – Vol. 27. – P. 169–172.

129. Anisman H., Lu Z.W., Song C. *et al*. Influence of psychogenic and neurogenic stressors on endocrine and immune activity: differential effects in fast and slow seizing rat strains // Brain. Behav. Immun. – 1997. – Vol. 11 (1). – P. 63–74.

130. Anyukhovsky E.P., Guo S.D., Danilo P., Rosen M.R. Responses to norepinephrine of normal and «ischemic» canine Purkinje fibers are consistent with activation of different alpha (1) -receptor subtypes // J. cardiovasc. Electrophysiol. – 1997. – Vol. 8, № 6. – P. 658–666.

131. Arpin C., Pihlgren M., Fraichard A. *et al*. Effects of T3Rα1 and T3Rα2 gene deletion on T and B lymphocyte development // J. Immunol. – 2000. – Vol. 164. – P. 152–160.

132. Aschner J.L., Aschner M. Nutritional aspects of manganese homeostasis // Molecular Aspects of Medicine. – 2005. – Vol. 26. – P. 353–362.

133. Aschner M., Guilarte T. R., Schneider J.S. *et al*. Manganese: Recent advances in understanding its transport and neurotoxicity // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2007. – Vol. 221 (2). – P. 131–147.

134. Ávila D.S., Gubert P., Fachinetto R. *et al*. Involvement of striatal lipid peroxidation and inhibition of calcium influx into brain slices in neurobehavioral alterations in a rat model of short-term oral exposure to manganese // Neurotoxicology. – 2008. – Vol. 29. – P. 1062–1068.

135. Bairagi N., Chatterjee S., Chattopadhyay J. Variability in the secretion of corticotropinreleasing hormone, adrenocorticotropic hormone and cortisol and understandability of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis dynamicsa mathematical study based on clinical evidence // Math. Med. Biol. – 2008. – Vol. 25. – P. 37–63.

136. Barish G.D., Downes M., Alaynick W.A. *et al*. A nuclear receptor atlas: macrophage activation // Mol. Endocrinol. – 2005. – Vol. 19 (10). – P. 2466–2477.

137. Barnes P. Beta-adrenergic receptors and their regulation // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 1995. – Vol. 152. – P. 838–860.

138. Bartholomew D.J., Steele F., Galbraith J., Moustaki I. Analysis of Multivariate Social Science Data. Statistics in the Social and Behavioral Sciences Series (2nd ed.). – New York: Taylor & Francis, 2008. – 371 p.

139. Bellinger D. L., Lorton D. Autonomic regulation of cellular immune function // Autonomic Neuroscience. – 2014. – Vol. 182. – P. 15–41.

140. Benker G., Raida M., Olbricht T. *et al.* TSH secretion in Cushing's syndrome: relation to glucocorticoid excess, diabetes, goitre, and the 'sick euthyroid syndrome' // Clin. Endocrinol. – 1990. – Vol. 33. – P. 777–786.

141. Benko A.L., Olsen N.J., Kovacs W.J. Glucocorticoid inhibition of activation- induced cytidine deaminase expression in human B lymphocytes // Mol. Cell Endocrinol. – 2013. – Vol. 382. – P. 881–887.

142. Bergeron Y., Ouellet N., Deslauriers A. *et al*. Cytokine kinetics and other host factors in response to pneumococcal pulmonary infection in mice // Infect. Immun. – 1998. – Vol. 66. – P. 912–922.

143. Bergquist J., Tarkowski A., Ewing A., Ekman R. Catecholaminergic suppression of immunocompetent cells // Immunol. Today. – 1998. – Vol. 19 (12). – P. 562–567.

144. Bird M.G., Greim H., Snyder R., Rice J.M. Recent advances in benzene toxicity // Chem. Biol. Interact. – 2005. – Vol. 153–154. – P. 1–5.

145. Bost K.L., Clarke B.L., Xu J.C. *et al*. Modulation of IgM secretion and H chain mRNA expression in CH12.LX.C4.5F5 B cells by adrenocorticotropic hormone // J. Immunol. – 1990. – Vol. 145. – P. 4326–4331.

146. Bowler R. M., Gysens S., Diamond E. *et al*. Manganese exposure: Neuropsychological and neurological symptoms and effects in welders // Neurotoxicology. – 2006 – Vol. 27. – P. 315–326.

147. Brauer F., Castillo-Chavez C. Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology (2nd ed.). – Heidelberg: Springer–Verlag, 2012. – 522 p.

148. Brooks K.S. Adrenocorticotropin (ACTH) functions as a lateacting B cell growth factor and synergizes with interleukin 5 // J. Mol. Cell. Immunol. – 1990. – Vol. 4. – P. 327–337.

149. Buscher R., Herrmann V., Insel P.A. Human adrenoceptor polymorphisms: evolving recognition of clinical importance // Trends Pharmacol. Sci. – 1999. – Vol. 20, № 3. – P. 94–99.

150. Calderón-Garcidueñas L., Cross J.V., Franco-Lira M. *et al*. Brain immune interactions and air pollution: macrophage inhibitory factor (MIF), prion cellular protein (PrP (C)), Interleukin-6 (IL-6), interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra), and interleukin-2 (IL-2) in cerebrospinal fluid and MIF in serum differentiate urban children exposed to severe vs. low air pollution // Front Neurosci. – 2013. – Vol. 10 (7). – P. 183–184.

151. Calderón-Garcidueñas L., Macías-Parra M., Hoffmann H.J. Immunotoxicity and environment: immunodysregulation and systemic inflammation in children // Toxicol. Pathol. – 2009. – Vol. 37 (2). – P. 161–169.

152. Calnan B.J., Szychowski S., Chan F.K.M. *at al*. A role for the orphan steroid receptor Nur77 in apoptosis accompanying antigen-induced negative selection // Immunity. – 1995. – Vol. 3 (3). – P. 273–282.

153. Calne D.B., Chu N.S., Huang C.C. *et al*. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences // Neurology. – 1994. – Vol. 44 (9). – P. 1583–1586.

154. Carlstedt-Duke J. Glucocorticoid receptor β: View II // Trends Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 10. – P. 339–342.

155. Carroll B.J., Cassidy F., Naftolowitz D. *et al*. Pathophysiology of hypercortisolism in depression // Acta Psychiatr. Scand. – 2007. – Vol. 115. P. 90–103.

156. Cavani A. Breaking tolerance to nickel // Toxicology. – 2005. – Vol. 209. – P. 119–121.

157. Chapman C.R., Tuckett R.P., Song C.W. Pain and stress in a systems perspective: Reciprocal neural, endocrine, and immune interactions // J. Pain – 2008. – Vol. 9, № 2 – P. 122–145.

158. Chapman K.E., Coutinho A.E., Zhang Z. *et al.* Changing glucocorticoid action: 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in acute and chronic inflammation // J. Steroid Biochem. and Mol. Biology. – 2013. – Vol. 137. – P. 82–92.

159. Chen C.-J., Ou Y.-C., Lin S.-Y. Manganese modulates pro-inflammatory gene expression in activated glia // Neurochemistry International. – 2006. – Vol. 49. – P. 62–71.

160. Claman H.N. Corticosteroids and lymphoid cells // N. Engl. J. Med. – 1972. – Vol. 287 (8). – P. 388–397.

161. Coggle J., Tarling J. Cell kinetics of pulmonary alveolar macrophages in the mouse // Cell. Prolif. – 1982. – Vol. 15. – P. 139–143.

162. Cory-Slechta D.A., Virgolini M.B., Thiruchelvam M. *et al.* Maternal stress modulates the effects of developmental lead exposure // Environ. Health Perspect. – 2004. – Vol. 112. – P. 717–730.

163. Coutinho A.E., Chapman K.E. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights // Mol. and Cellular Endocrinol. – 2011. – Vol. 335. – P. 2–13.

164. Cullen M.R., Kayne R.D., Robins J.M. Endocrine and reproductive dysfunction in men associated with occupational inorganic lead intoxication // Arch. Environ. Health. – 1984. – Vol. 39. – P. 431–440.

165. Curtis A., Morton J., Balafa C. *et al.* The effects of nickel and chromium on human keratinocytes: Differences in viability, cell associated metal and IL-1α release // Toxicology *in vitro*. – 2007. – Vol. 21. – P. 809–819.

166. Cutolo M., Wilder R.L. Different roles for androgens and estrogens in the susceptibility to autoimmune rheumatic diseases // Rheum. Dis. Clin. North. Am. – 2000. – Vol. 26. – P. 825–839.

167. Davenpeck K.L., Zagorski J., Schleimer R.P., Bochner B.S. Lipopolysaccharideinduced leukocyte rolling and adhesion in the rat mesenteric microcirculation: Regulation by glucocorticoids and role of cytokines // J. Immunol. – 1998. – Vol. 161 (12). – P. 6861–6870.

168. De Bosscher K., Beck I.M., Dejager L. Selective modulation of the glucocorticoid receptor can distinguish between transrepression of NF‑κB and AP‑1 // Cell. Mol. Life Sci. – 2014. – Vol. 71. – P. 143–163.

169. De León-Nava M. A., Nava K., SoldevilaG *et al*. Immune sexual dimorphism: Effect of gonadal steroids on the expression of cytokines, sex steroid receptors, and lymphocyte proliferation // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2009. – Vol. 113. – P. 57–64.

170. De Vito P., Balducci V., Leone S. Nongenomic effects of thyroid hormones on the immune system cells: New targets, old players // Steroids. – 2012. – Vol. 77, Iss. 10. – P. 988–995.

171. DelRey D.A., Besedovsky H., Sorkin E. *et al*. Immunoregulation mediated by sympathetic nervous system // Cell. Immunol. – 1981. – Vol. 63, № 2. – P. 329–334.

172. Demas G.E., Adamo S.A., French, S.S. Neuroendocrine-immune crosstalk in vertebrates and invertebrates: implications for host defence // Functional Ecology. – 2010. – Vol. 25. – P. 29–39.

173. DeRijk R., de Kloet R. Corticosteroid receptor genetic polymorphisms and stress responsivity // Endocrine. – 2005. – Vol. 28, № 3. – P. 263–269.

174. Dietert R.R. Developmental immunotoxicology: Focus on health risks // Chem. Res. Toxicol. – 2009. – Vol. 22. – P. 17–23.

175. Dorshkind E., Horseman N. D. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency // Endocrine Rev. – 2000. – Vol. 21. – P. 292–312.

176. Dutta R., Mondal A.M, Arora V. *et al*. Immunomodulatory effect of DDT (bis[4-chlorophenyl]-1,1,1-trichloroethane) on complement system and macrophages // Toxicol. – 2008. – Vol. 252 (1–3). – P. 78–85.

177. Ehrlich R. Interaction between environmental pollutants and respiratory infections // Environ. Health Perspect. – 1980. – Vol. 35. – P. 89–99.

178. Elenkov I.J. Effects of Catecholamines on the Immune Response // NeuroImmune Biology. – 2007. – Vol. 7. – P. 189–206.

179. Elenkov I.J. Systemic stress-induced Th2 shift and its clinical implications // Neurobiology of the Immune System (Series: International Review of Neurobiology). – 2002. – Vol. 52. – P. 163–186.

180. Elenkov I.J., Wilder R.L., Chrousos G.P., Vizi E.S. The sympathetic nervean integrative interface between two supersystems: the

brain and the immune system // Pharmacol. Rev. – 2000. – Vol. 52 (4). – P. 595–638.

181. Environmental toxicants: human exposures and their health effects / ed. by M. Lippmann, 3rd ed. – Hoboken: John Wiley & Sons, 2009. – 1167 p.

182. Erlandsson M.C., Ohlsson C., Gustafsson J.A., Carlsten H. Role of oestrogen receptors alpha and beta in immune organ development and in oestrogen-mediated effects on thymus // Immunology. – 2001. – Vol. 103. – P. 17–25.

183. Eskandari F., Webster J.I., Sternberg E.M. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases // Arthritis. Res. Ther. – 2003. – Vol. 5 (6). – P. 251–256.

184. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily // Science. – 1988. – Vol. 240, № 4854. – P. 889–895.

185. Falkenstein E., Tillmann H., Christ M. *et al*. Multiple actions of steroid hormones. A focus on rapid, nongenomic effects // Pharmacol. Rev. – 2000. – Vol. 52 (4). – P. 513–556.

186. Felig P., Frohman L.A. Endocrinology and metabolism (4th edn.) – NewYork: McGraw-Hill, 2001. – 2016 p.

187. Ferguson F.G., Wikby A., Maxson P. *et al*. Immune parameters in a longitudinal study of a very old population of Swedish people: a comparison between survivors and nonsurvivors // J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci. – 1995. – Vol. 50 (6). – P. 378–382.

188. Flammer J.R., Rogatsky I. Glucocorticoids in autoimmunity: unexpected targets and mechanisms // Mol. Endocrinol. – 2011. – Vol. 25. – P. 1075–1086.

189. Franchimont D. Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: a good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2004. – Vol. 1024. – P. 124–137.

190. Frick L. R., Rapanelli M., Bussmann U.A. *et al*. Involvement of thyroid hormones in the alterations of T-cell immunity and tumor progression induced by chronic stress // Biological Psychiatry. – 2009. – Vol. 65, Iss. 11. – P. 935–942.

191. Gainer J.H. Lead aggravates viral disease and represses the antiviral activity of interferon inducers // Environ. Health Perspect. – 1974. – Vol. 7. – P. 113–119.

192. Galoyan A. Concepts of neuroendocrine cardiology and neuroendocrine immunology, chemistry and biology of signal molecules // Neurochem. Res. – 2010. – Vol. 35. – P. 2001–2017.

193. Gavin K., Docherty J.R. Investigation of the subtype of alpha (2) - adrenoceptor mediating pressor responses in the pithed rat // Europ. J. Pharmacol. – 1996. – Vol. 318, № 1. – P. 81–87.

194. Germack R., Starzec A.B., Vassy R., Perret G.Y. Beta-adrenoceptor subtype expression and function in rat white adipocytes // Brit. J. Pharmacol. – 1997. – Vol. 120, № 2. – P. 201–210.

195. Glass C.K., Ogawa S. Combinatorial roles of nuclear receptors in inflammation and immunity // Nature reviews / Immunology. – 2006. – Vol. 6. – P. 44–55.

196. Gloff C., Wills R. Pharmacokinetics and metabolism of therapeutic cytokines // Protein pharmacokinetics and metabolism / B. Ferraiolo, M. Mohler, C. Gloff (ed.). – New York: Plenum Press, 1992. – P. 127–150.

197. Gore A. C. Environmental toxicant effects on neuroendocrine function // Endocrine. – 2001. – Vol. 14. – P. 235–246.

198. Gronemeyer H., Laudet V. Nuclear Receptors // Protein Profile. – 1995. – Vol. 2. – P. 1173–1308.

199. Gruver-Yates A.L., Quinn M.A., Cidlowski J.A. Analysis of glucocorticoid receptors and their apoptotic response to dexamethasone in male murine B cells during development // Endocrinology. – 2014. – Vol. 155. – P. 463–474.

200. Guan F., Zhang D., Wang X., Chen J. Nitric oxide and bcl-2 mediated the apoptosis induced by nickel (II) in human T hybridoma cells // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2007. – Vol. 221. – P. 86–94.

201. Gustafson A., Hedner P., Schutz A., Skerfving S. Occupational lead exposure and pituitary function // Int. Arch. Occup. Environ. Health. – 1989. – Vol. 61. – P. 277–281.

202. Haas H. S., Schauenstein K. Immunity, hormones, and the brain // Allergy. – 2001. – Vol. 56. – P. 470–477.

203. Hahm J.B., Schroeder A.C., Privalsky M.L. The two major isoforms of thyroid hormone receptor, TRα1 and TRβ1, preferentially partner with distinct panels of auxiliary proteins// Molecular and Cellular Endocrinology. – 2014. – Vol. 383, Iss. 1–2. – P. 80–95.

204. Hamid Q.A., Wenzel S.E., Hauk P.J. *et al*. Increased glucocorticoid receptor in airway cells of glucocorticoidinsensitive asthma // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 159. – P. 1600–1604.

205. Hampton M., Vissers M., Winterbourn C. A single assay for measuring the rates of phagocytosis and bacterial killing by neutrophils // J. Leukoc. Biol. – 1994. – Vol. 55. – P. 147–152.

206. Hattori N. Expression, regulation and biological actions of growth hormone (GH) and ghrelin in the immune system // Growth Hormone & IGF Res. – 2009. – Vol. 19. – P. 187–197.

207. Haynes E.N., Heckel P., Ryan P. *et al*. Environmental manganese exposure in residents living near a ferromanganese refinery in Southeast Ohio: a pilot study // Neurotoxicology. – 2010. – Vol. 31 (5). – P. 468–474.

208. Heijnen C.J. Receptor regulation in neuroendocrine-immune communication: Current knowledge and future perspectives // Brain, Behav., and Immun. – 2007. – Vol. 21. – P. 1–8.

209. Hodge S., Hodge G., Flower R., Han P. Methyl-prednisolone up-regulates monocyte interleukin-10 production in stimulated whole blood // Scand. J. Immunol. – 1999. – Vol. 49 (5). – P. 548–553.

210. Holsapple M.P. Molecular mechanisms of toxicant-induced immunosuppression: role of second messengers // Annu. Rev. Pharmacol. – 1996. – Vol. 36. – P. 131–359.

211. Holsboer F., Ising M. Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy // Annu. Rev. Psychol. – 2010. – Vol. 61. – P. 81–109.

212. Honda M., Orii F., Ayabe T. *et al*. Expression of glucocorticoid receptor in lymphocytes of patients with glucocorticoid-resistant ulcerative colitis // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. 859–866.

213. Hu G., Ran P. Indoor air pollution as a lung health hazard: focus on populous countries // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2009. – Vol. 15 (2). – P. 158–164.

214. Hughes T.K., Smith E.M. Corticotropin (ACTH) induction of tumor necrosis factor alpha by monocytes // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 1989. – Vol. 3 (4). – P. 163–166.

215. Igarashi H., Kouro T., Yokota T. *et al.* Age and stage dependency of estrogen receptor expression by lymphocyte precursors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol. 98 (26). – P. 15131–15136.

216. Irusen E.M. Glucocorticosteroids and the glucocorticosteroid receptor in asthma: answer for today and tomorrow // Current Allergy & Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 16 (1). – P. 3–5.

217. Immune system toxicology / D. Lawrence (vol. ed.) // Comprehensive toxicology (2nd ed.): in 14 vol. / C.A. McQueen (ed.). – Elsevier, 2010. – Vol. 5. – 590 p.

218. Janosek J., Hilscherova K., Blaha L., Holoubek I. Environmental xenobiotics and nuclear receptors: Interactions, effects and *in vitro* assessment // Toxicol. *in vitro.* – 2006. – Vol. 20. – P. 18–37.

219. Jetschmann J.U., Benschop R.J., Jacobs R., Kemper A. Expression and *in vivo* modulation of alpha- and beta-adrenoceptors on human natural killer ($CD16^+$) cells // J. Neuroimmunol. – 1997. – Vol. 74 (1–2). – P. 159–164.

220. Kamilaris T.C., De Bold C.R., Johnson E.O. *et al.* Effects of short and long duration hypothyroidism and hyperthyroidism on the plasma adrenocorticotropin and corticosterone responses to ovine corticotropin-releasing hormone in rats // Endocrinol. – 1991. – Vol. 128. – P. 2567–2576.

221. Kanie S., Otsuka A., Yoshikawa S. *et al*. Pharmacological effect of TRK-380, a novel selective human β_3-adrenoceptor agonist, on mammalian detrusor strips // Urology. – 2012. – Vol. 79, Iss. 3. – P. 744.e1–744.e7.

222. Kavelaars A. Regulated expression of α_1 adrenergic receptors in the immune system // Brain, Behavior, and Immunity. – 2002. – Vol. 126. – P. 15–41.

223. Kelly J., Houston G. β_3-adrenoceptors mediating relaxation of the oesophageal tunica muscularis mucosae and distal colon in the rat: Comparative pharmacology and their desensitization by BRL 37344 // J. Autonomic Pharmacol. – 1996. – Vol. 16, № 4. – P. 205–211.

224. Kemper M.F., Stirone C., KrauseD. N. *et al*. Genomic and non-genomic regulation of PGC1 isoforms by estrogen to increase cerebral vascular mitochondrial biogenesis and reactive oxygen species protection // European Journal of Pharmacology. – 2014. – Vol. 723. – P. 322–329.

225. Kin N.W. Sanders V.M. It takes nerve to tell T and B cells what to do // J. Leukoc. Biol. – 2006. – Vol. 79. – P. 1093–1104.

226. Kincade P.W., Medina K.L., Payne K.J. *et al*. Early B-lymphocyte precursors and their regulation by sex steroids // Immunol. Rev. – 2000. – Vol. 175. – P. 128–137.

227. Kirschke E., Goswami D, Southworth D. *et al*. Glucocorticoid receptor function regulated by coordinated action of the Hsp90 and Hsp70 chaperone cycles // Cell. – 2014. – Vol. 157, iss. 7. – P. 1685–1697.

228. Kishikawa H., Lawrence A. Differential production of interleukin-6 in the brain and spleen of mice treated with lipopolysaccharide in the presence and absence of lead // J. Toxicol. Environ. Health. – 1998. – Vol. 53. – P. 357–373.

229. Klaassen C.D. Biliary excretion of manganese in rats, rabbits, and dogs // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1974. – Vol. 29. – P. 458–468.

230. Klecha A.J., Genaro A.M., Lysionek A.E. *et al*. Experimental evidence pointing to the bidirectional interaction between the immune system and the thyroid axis // Int. J. Immunopharmacol. – 2000. – Vol. 22. – P. 491–500.

231. Kocjan T., Wraber B., Repnik U., Hojker S. Changes in Thl/Th2 cytokine balance in Graves' disease // Pflugers. Arch. – 2000. – Vol. 440. – P. R94–R95.

232. Kohm A.P., Sanders V.M. Norepinephrine and β_2-adrenergic receptor stimulation regulate $CD4^+$ T and B lymphocyte function *in vitro* and *in vivo* // Pharmacol. Rev. – 2001. – Vol. 53 (4). – P. 487–525.

233. Kovacs W.J. To B or Not to B? Glucocorticoid impact on B lymphocyte fate and function // Endocrinology. – 2014. – Vol. 155 (2). – P. 339–342.

234. Kumar R., Thompson E.B. The structure of the nuclear hormone receptors // Steroids. – 1999. – Vol. 64. – P. 310–319.

235. Lawrence D.A., McCabe Jr.J. Immunomodulation by metals // Int. Immunopharmacol. – 2002. – Vol. 2. – P. 293–302.

236. Lennartsson A.-K., Jonsdottir I.H. Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women // Psychoneuroendocrinology. – 2011. – Vol. 36, Iss. 10. – P. 1530–1539.

237. Li G.J., Zhang L.-.L., Lu L. *et al.* Occupational exposure to welding fume among welders: alterations of manganese, iron, zinc, copper, and lead in body fluids and the oxidative stress status // J. Occup. Environ. Med. – 2004. – Vol. 46. – P. 241–248.

238. Li G.J., Zhao Q., Zheng W. Alteration at translational but not transcriptional level of transferrin receptor expression following manganeseexposure at the blood–CSF barrier *in vitro* // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2005. – Vol. 205. – P. 188–200.

239. Lioy P. J. Exposure Science // General principles. – Vol. 5. – P. 47–59 / J. Bond (vol. ed.) // Comprehensive toxicology (2nd ed.): in 14 vol. / C.A. McQueen (ed.). – Elsevier, 2010.

240. Lipton J.M., Zhao H., Ichiyama T. *et al.* Mechanisms of anti-inflammatory action of alpha-MSH peptides: *in vivo* and *in vitro* evidence // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1999. – Vol. 885. – P. 173–182.

241. Losel R., Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2003. – Vol. 4. – P. 46–56.

242. Lu L., Zhang L.-.L., L, G.J., Guo W., Liang W.-.N., Zheng W. Serum concentrations of manganese and iron as the potential biomarkers for manganese exposure in welders // Neurotoxicology. – 2005. – Vol. 26. – P. 257–265.

243. Lu N.Z., Wardell S.E., Burnstein K.L. *et al*. International Union of Pharmacology. LXV. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors // Pharmacol. Rev. – 2006. – Vol. 58. – P. 782–797.

244. Madden K.S. Catecholamines, sympathetic innervation, and immunity // Brain Behav. Immun. – 2003. – Vol. 17 (Suppl. 1). – P. S5–S10.

245. Madden K.S., Felten D.L. Experimental basis for neural-immune interactions // Physiological Rev. – 1995. – Vol. 75 (1). – P. 77–106.

246. Maestroni G.J., Conti A. Noradrenergic modulation of lymphohematopoiesis // Int. J. Immunopharmacol. – 1994. – Vol. 16 (2). – P. 117–122.

247. Mai T., Zan H., Zhang J. *et al*. Estrogen receptors bind to and activate the HOXC4/HoxC4 promoter to potentiate HoxC4-mediated activation-induced cytosine deaminase induction, immunoglobulin class switch DNA recombination, and somatic hypermutation // J. Biol. Chem. – 2010. – Vol. 285. – P. 37797–37810.

248. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 2. – P. 235–254.

249. Marino F., Cosentino M. Adrenergic modulation of immune cells: an update // Amino Acids. – 2013. – Vol. 45, Iss. 1. – P. 55–71.

250. Maselli M.A., Trisolini P., Ignazzi A. *et al*. Myogenic effect of SP-1f and SP-1h two novel β_3-adrenoceptor (β_3-AR) agonists in human colonic circular smooth muscle // European Journal of Pharmacology. – 2014. – Vol. 723. – P. 62–66.

251. McCabe Jr. M.J., Lawrence D.A. Lead, a major environmental pollutant, is immunomodulatory by its differential effects on $CD4^+$ T cells subsets // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1991. – Vol. 111. – P. 13–23.

252. McEwen B.S., Biron C.A., Brunson K.W. *et al*. The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions // Brain Res. Brain Res. Rev. – 1997. – Vol. 23 (1–2). – P. 79–133.

253. McKenna N.J., O'Malley B.W. Combinatorial control of gene expression by nuclear receptors and coregulators // Cell. – 2002. – Vol. 108. – P. 465–474.

254. Mignini F., Streccioni V., Amenta F. Autonomic innervation of immune organs and neuroimmune modulation // Autonomic & Autocoid Pharmacology. – 2003. – Vol. 23. – P. 1–25.

255. Mihara S., N. Suzuki, S. Wakisaka *et al*. Effects of thyroid hormones on apoptotic cell death of human lymphocytes // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 78. – P. 1378–1385.

256. Miller A.H., Spencer R.L., Hasset J. *et al.* Effects of selective Type I and Type II adrenal steroid receptor agonists on immune cell distribution // Endocrinology. – 1994. – Vol. 135. – P. 1934–1944.

257. Miyauchi S., Matsuura B., Onji M. Increased levels of serum interleukin-18 in Graves' disease // Thyroid. – 2000. – Vol. 10, № 9. – P. 815–819.

258. Munck A., Guyre P.M., Holbrook N.J. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions // Endocr. Rev. – 1984. – Vol. 5. – 25–44.

259. Munn N.A., Lum L.G. Immunoregulatory effects of alphaendorphin, beta-endorphin, methionine-enkephalin, and adrenocorticotropic hormone on anti-tetanus toxoid antibody synthesis by human lymphocytes // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1989. – Vol. 52. – P. 376–385.

260. Nalbandian G., Kovats S. Understanding sex biases in immunity // Immunol. Res. – 2005. – Vol. 31 (2). – P. 91–106.

261. Newton R. Anti-inflammatory glucocorticoids: Changing concepts // Europ. J. Pharmacol. – 2014. – Vol. 724. – P. 231–236.

262. Nicholson A.C., Unger E.R., Mangalathu R. *et al.* Exploration of neuroendocrine and immune gene expression in peripheral blood mononuclear cells // Mol. Brain Res. – 2004. – Vol. 129. – P. 193–197.

263. Oakley R.H., Jewell C.M., Yudt M.R. *et al*. The dominant negative activity of the human glucocorticoid receptor β isoform. Specificity and mechanisms of action // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274. – P. 27857–27866.

264. Oberbeck R. Catecholamines: physiological immunomodulators during health and illness // Curr. Med. Chem. – 2006. – Vol. 13. – P. 1979–1989.

265. Olsen N.J., Kovacs W.J. Hormones, pregnancy, and rheumatoid arthritis // J. Gend. Specif. Med. – 2002. – Vol. 5. – P. 28–37.

266. Othumpangat S. Catecholamines // Encyclopedia of Toxicology (Third Edition) / P. Wexler (ed.). – Elsevier Ltd., 2014. – P. 748–750.

267. Pabello N.G., Lawrence D.A. Neuroimmunotoxicology: Modulation of neuroimmune networks by toxicants // Clin. Neurosci. Res. – 2006. – Vol. 6. – P. 69–85.

268. Pace T.W.W., Raison C.L., Miller A.H. Neuroendocrine–immune interactions: implications for health and behavior // Hormones, Brain and

Behavior (2nd ed.) / D.W. Pfaff, A.P. Arnold, S.E. Fahrbach *et al*. (ed.). – San Diego: Academic press, 2009. – P. 2597–2634.

269. Pan J., Ju D., Wang Q. *et al*. Dexamethasone inhibits the antigen presentation of dendritic cells in MHC class II pathway // Immunol. Lett. – 2001. – Vol. 76 (3). – P. 153–161.

270. Parida S., Singh T. U., Prakash V.R., Mishra S.K. Molecular and functional characteristics of β_3-adrenoceptors in late pregnant mouse uterus: A comparison with β_2-adrenoceptors // European Journal of Pharmacology. – 2013. – Vol. 700. – P. 74–79.

271. Patel M.M., Quinn J.W., Jung K.H. *et al*. Traffic density and stationary sources of air pollution associated with wheeze, asthma, and immunoglobulin E from birth to age 5 years among New York City children // Environ. Res. – 2011. – Vol. 111 (8). – P. 1222–1229.

272. Peakall D.B. The role of biomarkers in environmental assessment (1). Introduction // Ecotoxicology. – 1994. – Vol. 3. – P. 157–160.

273. Perrotta C., Buldorini M., Assi E. *et al*. The thyroid hormone triiodothyronine controls macrophage maturation and functions: protective role during inflammation // The American Journal of Pathology. – 2014. – Vol. 184, Iss. 1. – P. 230–247.

274. Pešić V., Kosec D., Radojević K *et al*. Expression of α_1-adrenoceptors on thymic cells and their role in fine tuning of thymopoiesis // J. Neuroimmunology. – 2009. – Vol. 214. – P. 55–66.

275. Prophete C., Carlson E.A., Y. Li *et al*. Effects of elevated temperature and nickel pollution on the immune status of *Japanese medaka* // Fish & Shellfish Immunology. – 2006. – Vol. 21. – P. 325–334.

276. Reproductive health and the environment / P. Nicolopoulou-Stamati, L. Hens, C.V. Howard (eds.). – Dordrecht: Springer, 2007. – 389 p.

277. Rittenhouse P.A., Redei E. Thyroxine administration prevents streptococcal cell wall-induced inflammatory responses // Endocrinol. – 1997. – Vol. 138. – P. 1434–1439.

278. Roberts-Thomson I.C., Whittingham S., Youngchaiyud U., Mackay I.R. Ageing, immune response, and mortality // Lancet. – 1974. – Vol. 17 (2). – P. 368–370.

279. Rosner W. The functions of corticosteroid-binding globulin and sex hormone-binding globulin: recent advances // Endocr. Res. – 1990. – Vol. 11. – P. 80–91.

280. Rovetta F., Catalani S., Steimberg N. *et al*. Organ-specific manganese toxicity: a comparative *in vitro* study on five cellular models exposed to $MnCl_2$ // Toxicology *in vitro*. – 2007. – Vol. 21. – P. 284–292.

281. Ruiz-Argüelles A., García-Carrasco M. Thyroid dysfunction and the immune system // Handbook of Systemic Autoimmune Diseases / Ed. by S.E. Walker, L.J. Jara. – Vol. 9. Endocrine Manifestations of Systemic Autoimmune Diseases. – Elsevier Ltd., 2008. – P. 75–80.

282. Salicrú A.N., Sams C.F., Marshall G.D Cooperative effects of corticosteroids and catecholamines upon immune deviation of the type-1/type-2 cytokine balance in favor of type-2 expression in human peripheral blood mononuclear cells // Brain, Behavior, and Immunity. – 2007. – Vol. 21, Iss. 7. – P. 913–920.

283. Sancini A., Fiaschetti M., Schifano M.P. Urban stressors: effects on health // Minisymposium. Proceedings of a C.I.S.B. – 2010. – P. 44–49.

284. Sapolsky R.M., Romero L.M., Munck A.U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions // Endocr. Rev. – 2000. – Vol. 21 (1). – P. 55–89.

285. Sata F., Araki S., Tanigawa T. *et al*. Changes in T cell subpopulations in lead workers // Environ. Res. – 1998. – Vol. 76. – P. 61–64.

286. Sattar S.A., Tetro J.A., Springthorpe V.S. Effects of environmental chemicals and the host-pathogen relationship: are there any negative consequences for human health? // Proceedings of the Symposium on New Biocides Development: The Combined Approach of Chemistry and Microbiology / Zhu P.C. (ed.). – Washington, DC: American Chemical Society, 2007. – P. 2–30.

287. Savic D., Jelic S. A mathematical model of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system and its stability analysis // Chaos. Solitons. Fract. – 2005. – Vol. 26. – P. 427–436.

288. Schaefer J.S., Klein J.R. A novel thyroid stimulating hormone β-subunit isoform in human pituitary, peripheral blood leukocytes, and thyroid // General and Comparative Endocrinology. – 2009. – Vol. 162, Iss. 3. – P. 241–244.

289. Schedlowski M., Horsch W., Oberbeck R. *et al*. Catecholamines modulate human NK cell circulation via spleen-independent β_2-adrenergic mechanisms // J. Immunol. – 1996. – Vol. 156, № 1. – P. 93–99.

290. Schell L.M., Denham M.M. Environmental pollution in urban environments and human biology // Annual Review of Anthropology. – Vol. 32. – P. 111–134.

291. Schote A.B., Turner J.D., Schiltz J. *et al*. Nuclear receptors in human immune cells: Expression and correlations // Mol. Immunol. – 2007. – Vol. 44. – P. 1436–1445.

292. Selye H., Tuchweber B., Bertok L. Effect of lead acetate on the susceptibility of rats to bacterial endotoxins // J. Bacteriol. – 1966. – Vol. 91. – P. 884–890.

293. Selye H. Studies on adaptation // Endocrinology. – 1937. – Vol. 21 (2). – P. 169–188.

294. Shi Z.X., Levy A., Lightman S.L. Thyroid hormone-mediated regulation of corticotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in the rat // Endocrinology. – 1994. – Vol. 134. – P. 1577–1580.

295. Siegel P.D., Saxena R.K., Saxena Q.B. *et al*. Effect of diesel exhaust particulate (DEP) on immune responses: contributions of particulate versus organic soluble components // J. Toxicol. Environ. Health A. – 2004. – Vol. 67 (3). – P. 221–231.

296. Smith A.M., McCullers J., Adler F.R. Mathematical Model of a Three-Stage Innate Immune Response to a Pneumococcal Lung Infection // J. Theor. Biol. – 2011. – Vol. 276 (1). – P. 106–116.

297. Smith E.M. Neuropeptides as signal molecules in common with leukocytes and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // Brain, Behavior, and Immunity. – 2008. – Vol. 22. – P. 3–14.

298. Smith E.M., Hughes Jr. T.K., Hashemi F., Stefano G.B. Immunosuppressive effects of corticotropin and melanotropin and their possible significance in human immunodeficiency virus infection // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 1992. – Vol. 89. – P. 782–786.

299. Smithson G., Couse J.F., Lubahn D.B. *et al.* The role of estrogen receptors and androgen receptors in sex steroid regulation of B lymphopoeisis // J. Immunol. – 1998. – Vol. 161. – P. 27–34.

300. Sternberg E.M. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens // Nat. Rev. Immunol. – 2006. – Vol. 6. – P. 318–328.

301. Straub R.H. Complexity of the bidirectional neuroimmune junction in the spleen // Trends Pharmacol. Sci. – 2004. – Vol. 25 (12). – P. 640–646.

302. Straub R.H., Westermann J., Scholmerich J., Werner F. Dialogue between the CNS and the immune system in lymphoid organs // Immunol. Today. – 1998. – Vol. 19, № 9. – P. 409–413.

303. Strosberg A.D. Structure, function, and regulation of the three beta-adrenergic receptors // Obesity Res. – 1995. – Vol. 3, № 4. – P. S501–S505.

304. Talabér G., Jondal M., Okret S. Extra-adrenal glucocorticoid synthesis: Immune regulation and aspects on local organ homeostasis // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2013. – Vol. 380, № 1–2. – P. 89–98.

305. Taylor M.K., Larson G.E., Lauby M.D. Genetic Variants in Serotonin and Corticosteroid Systems Modulate Neuroendocrine and Cardiovascular Responses to Intense Stress // Behav. Brain Res. – 2014. – URL: http: //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821403 (дата обращения: 10.04.2016).

306. Teixeira M.M., Hellewell P.G. Evidence that the eosinophil is a cellular target for the inhibitory action of salmeterol on eosinophil recruitment *in vivo* // Europ. J. Pharmacol. – 1997. – Vol. 323, № 2–3. – P. 255–260.

307. Tilbrook A.J., Clarke I.J. Neuroendocrine mechanisms of innate states of attenuated responsiveness of the hypothalamo-pituitary adrenal axis to stress // Frontiers in Neuroendocrinol. – 2006. – Vol. 27. – P. 285–307.

308. Tilson H.A. Developmental neurotoxicology of endocrine disruptors and pesticides: identification of information gaps and research needs // Environmental health perspectives. – 1998. – Vol. 106, Suppl 3. – P. 807–811.

309. Todar K. Streptococcus pneumoniae: Pneumococcal pneumonia. Todar's Online Textbook of Bacteriology. [Электронный ресурс]. – URL: http: //www.textbookofbacteriology.net/S.pneumoniae.html (дата обращения: 10.04.2016).

310. Tomei F., Ciarrocca M., Fiore P. *et al.* Exposure to urban stressor and effects on free testosterone in female workers // Science of The Total Environment. – 2008. – Vol. 392, Iss. 2–3. – P. 198–202.

311. Tomei F., Rosati M.V., Ciarrocca M. *et al.* Plasma cortisol levels and workers exposed to urban pollutants // Ind. Health. – 2003. – Vol. 41. – P. 320–326.

312. Tornwall J., Carey A.B., Fox R.I., Fox H.S. Estrogen in autoimmunity: expression of estrogen receptors in thymic and autoimmune T cells // J. Gend. Specific Med. – 1999. – Vol. 2. – P. 33–40.

313. Tsai M.J., O'Malley B.W. Molecular mechanism of action of steroid/thyroid receptor superfamily members // Annu. Rev. Biochem. – 1994. – Vol. 63. – P. 451–486.

314. Ursino M.G., Vasina V., Raschi E. *et al*. The β_3-adrenoceptor as a therapeutic target: Current perspectives // Pharmacological Research. – 2009. – Vol. 59. – P. 221–234.

315. Valdez S.R., Pennacchio G.E., Gamboa D.F. *et al*. Opioid modulation of prolactin secretion induced by stress during late pregnancy. Role of ovarian steroids // Pharmacol. Rep. – 2014. – URL: http: //dx.doi.org/ 10.1016/j.pharep.2013.12.006 (дата обращения: 29.04.2016).

316. Valentino M., Governa M., Marchiseppe I., Visona I. Effects of lead on polymorphonuclear leukocyte (PMN) functions in occupationally exposed workers // Arch. Toxicol. – 1991. – Vol. 65. – P. 685–688.

317. Van der Voort C.R., Kavelaars A., Heijnen C.J. Expression of β_1-adrenergic receptor subtypes in human lymphoid tissue // Immunol. Letters. – 1997. – Vol. 56, № 1–3. – P. 467–467.

318. Van der Voort C.R., Kavelaars A., van de Pol M., Heijnen C.J. Neuroendocrine mediators up-regulate alpha (1b) - and alpha(1d)-adrenergic receptor subtypes in human monocytes // J. Neuroimmunol. – 1999. – Vol. 95, № 1–2. – P. 165–173.

319. Van Oud Alblas A., van Furth R. Origin, Kinetics, and characteristics of pulmonary macrophages in the normal steady state // J. Exp. Med. – 1979. – Vol. 149. – P. 1504–1518.

320. Vinther F., Andersen M., Ottesen J.T. The minimal model of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // J. Math. Biol. – 2011. – Vol. 63 (4). – P. 663–690.

321. Virgolini M.B., Chen K., Weston D.D. *et al.* Interactions of chronic lead exposure and intermittent stress: consequences for brain catecholamine systems and associated behaviors and HPA axis function // Toxicol. Sci. – 2005. – Vol. 87. – P. 469–482.

322. Vottero A., Chrousos G.P. Glucocorticoid receptor β: View I // Trends Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 10. – P. 333–338.

323. Wang H.C., Klein J.R. Immune function of thyroid stimulating hormone and receptor // Crit. Rev. Immunol. – 2001. – Vol. 21. – P. 323–337.

324. Ward R.D., Weigel N.L. Steroid/thyroid hormone receptors // Encyclopedia of Biological Chemistry (2nd ed.) / W.J. Lennarz, M.D. Lane (ed.). – Elsevier, 2013. – P. 308–313.

325. Watson C.S., Gametchu B. Membrane estrogen and glucocorticoid receptors – implications for hormonal control of immune function and autoimmunity // Int. Immunopharmacol. – 2001. – Vol. 1 (6). – P. 1049–1063.

326. Wayne S.J., Rhyne R.L., Garry P.J., Goodwin J.S. Cell-mediated immunity as a predictor of morbidity and mortality in subjects over 60 // Journal of Gerontology: Medical Sciences. – 1990. – Vol. 45. – P. M45–M48.

327. Webster J.I., Tonelli L., Sternbergx E.M. Neuroendocrine regulation of immunity // Annu. Rev. Immunol. – 2002. – Vol. 20. – P. 125–163.

328. Webster Marketon J.I., Glaser R. Stress hormones and immune function // Cell. Immunol. – 2008. – Vol. 252. – P. 16–26.

329. White L.D., Cory-Slechta D.A., Glibert M.E. *et al.* New and evolving concepts in the neurotoxicity of lead // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2007. – Vol. 225. – P. 1–27.

330. Wilder R.L. Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity // Annu. Rev. lmmunol. – 1995. – Vol. 13. – P. 307–338.

331. Winoto A., Littman D.R. Nuclear hormone receptors in T lymphocytes // Cell. – 2002. – Vol. 109. – P. S57–S66.

332. Wright R.O., Amarasiriwardena C., Woolf A.D. *et al*. Neuropsychological correlates of hair arsenic, manganese, and cadmium levels in school-age children residing near a hazardous waste site // Neurotoxicology. – 2006. – Vol. 27. – P. 210–216.

333. Yin X.J., Dong C.C., Ma J.Y., Antonini J.M. *et al*. Sustained effect of inhaled diesel exhaust particles on T-lymphocyte-mediated immune responses against *Listeria monocytogenes*. – Toxicol. Sci. – 2005. – Vol. 88 (1). – P. 73–81.

334. Zabel P., Horst H.J., Kreiler C., Schlaak M. Circadian rhythm of interleukin-1 production of monocytes and the influence of endogenous and exogenous glucocorticoids in man // Klin. Wocbenscbr. – 1990. – Vol. 68. – P. 1217–1221.

335. Zhang X.-W.; Li Y., Wang Z.-L., Li P. Glucocorticoid receptor subunit gene expression in thyroid gland and adenomas // Acta Oncolog. – 2006. – Vol. 45 (8). – P. 1073–1078.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица 1

Текстильное производство. Классификация условий труда на рабочих местах (согласно Р 2.2.2006-05 [91])

№ п/п	Наименование профессии	Опасные и вредные производственные факторы							
		Химические	Микроклимат	Шум	Вибрация	Освещение	Тяжесть	Напряженность	Общий класс
Участок отбеливания									
1	Отбельщик (линия промывки Кюстерс)	2	2	3.1	2	2	1	2	3.1
2	Отбельщик (линия беления Кюстерс)	2	2	3.1	2	3.1	1	2	3.1
3	Отбельщик (линия беления Киото)	2	2	3.1	2	3.1	1	2	3.1
4	Аппаратчик мерсеризации	2	2	3.1	2	3.1	2	2	3.1
5	Заготовщик химических растворов и красок	2	2	3.1	2	3.1	1	2	3.1
6	Аппаратчик аппретирования	2	2	2	2	3.1	2	2	3.1
7	Транспортировщик	2	2	3.1	2	2	2	1	3.1
Красильный участок									
1	Красильщик (ЛТК-2)	–	2	3.1	2	3.1	1	2	3.1
2	Красильщик (ЛТК-5)	–	2	3.1	2	3.1	1	2	3.1
3	Красильщик (ЛТК-6)	–	2	3.1	2	3.1	1	2	3.1
4	Заготовщик химических растворов и красок	2	2	2	2	3.1	2	2	3.1
5	Транспортировщик	–	2	3.1	2	2	2	2	3.1
Участок заключительной отделки									
1	Аппаратчик аппретирования	2	2	3.1	2	3.1	2	2	3.1
2	Заготовщик химических растворов и красок	2	2	2	2	2	2	2	2
3	Аппаратчик термообработки ткани	–	2	3.1	2	3.1	2	2	3.1
4	Лаборант химического анализа	2	2	2	2	2	2	1	2
5	Помощник мастера	2	2	3.1	2	2	2	2	3.1
6	Контролер качества	2	2	3.1	2	3.1	3.1	2	3.1

Таблица 2

Текстильное производство. Показатели аттестации рабочих мест группы наблюдения

Подразделение	Профессия	Класс условий труда	Факторы производственной среды
Управление инспекционного контроля	Контролер качества	3.2	Пыль растительного происхождения; пульсация освещенности
Отбельно-красильное производство	Отбельщицы, аппаратчицы мерсеризации, заготовщицы химических растворов и красок	3.1	Этановая кислота; щелочи едкие; ортофосфорная кислота; карбамид; сода кальцированная; сульфат натрия; шум; освещенность; пульсация освещенности
Отделочное производство	Операторы промывочного оборудования, заготовщицы химических растворов и красок, аппаратчицы аппретирования	3.1	Этановая кислота; бутанол, ксилол, толуол; освещенность; пульсация освещенности; шум

Таблица 3

Металлургическое производство. Классификация условий труда на рабочих местах выбранных участков (согласно Р 2.2.2006-05 [91])

Цех, участок	Профессия	Производственные факторы								
		АПФД	Химический фактор	Шум	Вибрация	Микроклимат	Освещение	Тяжесть	Напряженность	Общий класс условий труда
Дуплекс-цех (участок конвертеров)	Сталевар конвертеров	3.2	3.1	3.2	–	3.4	3.2	3.1	3.1	3.4
	Подручный сталевара конвертера	3.4	3.2	3.2	–	3.4	3.2	3.1	2	3.4
	Машинист-транспортировщик горячего металла	3.1	3.1	2	–	3.2	3.2	2	2	3.3
Дуплекс-цех (участок мартеновских печей)	Сталевар мартеновской печи	3.2	3.1	3.2	–	3.4	3.2	2	3.2	3.4
	Подручный сталевара мартеновской печи	3.1	3.1	3.2	–	3.4	3.2	3.1	2	3.4
	Машинист крана металлургического производства	–	–	2	2	3.4	3.1	3.2	2	3.4
Дуплекс-цех (шихтовый двор)	Машинист крана металлургического производства	3.1	2	2	3.1	3.1	3.1	3.1	2	3.2
Дуплекс-цех (сталеразливочный участок)	Разливщик стали	3.1	2	3.2	–	3.4	3.2	3.1	2	3.4
Дуплекс-цех (участок подготовки составов)	Машинист крана металлургического производства	3.1	2	3.1	3.1	3.4	2	3.1	2	3.4
Ферросплавный цех (химический участок производства ванадиевых соединений)	Обжигальщик	3.1	3.1	3.2	2	3.3	3.2	3.2	2	3.3
	Аппаратчик осаждения	3.1	3.1	3.1	–	2	3.2	3.3	2	3.3
	Аппаратчик по производству ванадия (выщелачивания)	3.1	3.2	3.1	2	2	3.1	3.2	2	3.3
	Аппаратчик нейтрализации	3.1	3.1	2	2	2	3.2	3.2	2	3.3
	Шихтовщик	3.4	3.3	3.2	–	2	3.1	3.2	2	3.4
	Машинист крана металлургического производства	3.1	3.1	2	3.1	2	2	2	2	3.2
Ферросплавный цех (ЭМУ)	Машинист крана металлургического производства	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	2	2	2	3.2
	Плавильщик пятиокиси	3.1	3.2	3.1	–	3.3	3.1	3.2	3.1	3.3
	Плавильщик ферросплавов	3.2	3.2	3.1	–	3.3	3.2	3.3	2	3.4

Примечание: АПФД – аэрозоли преимущественно фиброгенного действия.

Таблица 4

Нефтегазодобывающее производство. Классификация условий труда на рабочих местах (согласно Р 2.2.2006-05 [91])

Профессия		Класс условий труда по интенсивности воздействия факторов					Общая оценка
		Химический	Вибрация общая	Шум	Тяжесть труда	Напряженность труда	
Цех добычи нефти и газа	Оператор по добыче нефти и газа (обход)	3.2	–	–	3.1–3.2	2	3.2
	Оператор по добыче нефти и газа (откачка)	3.1	2	2	2	2	3.1
	Машинист насосной станции по закачке рабочего агента в пласт	3.3	2	3.2	2	2	3.3
	Оператор товарный	3.3	2	3.1	2–3.1	2	3.3
Цех добычи нефти и газа	Оператор по добыче нефти и газа (обход)	3.1	–	–	3.2	2	3.2
	Оператор по добыче нефти и газа (откачка)	3.1	2	2–3.1	2	2	3.1–3.2
	Оператор обезвоживающей и обессоливающей установки	3.1	2	2	2	2	3.1

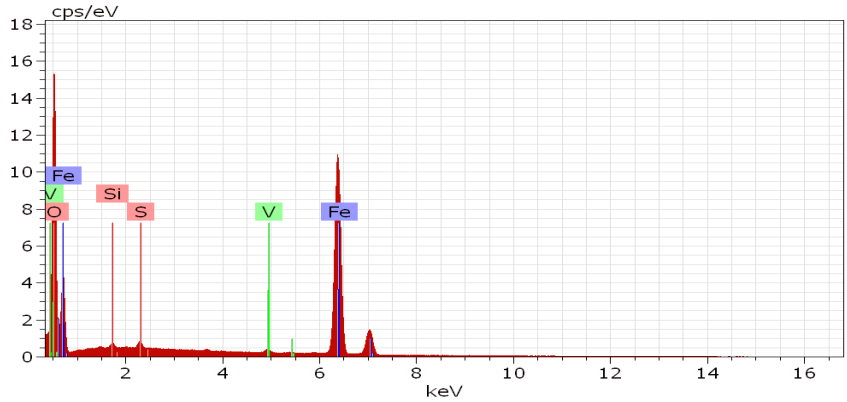
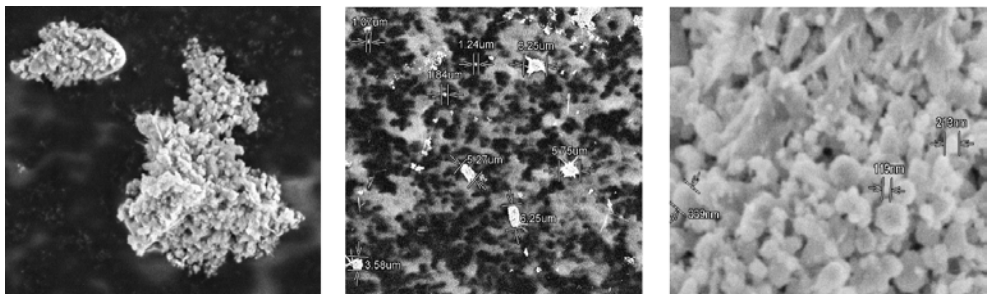


Рис. 1.Спектрограмма компонентного состава
выбросов пыли от выплавки феррованадия

Таблица 1

Компонентный состав исследованного образца выбросов
пыли от выплавки феррованадия

№ п/п	Компоненты	Содержание, %
1	Fe	60.35
2	V	0.56
3	S	0.41
4	Si	0.16
5	O	38.52
Итого		100



а *б* *в*

Рис. 2. Частицы пыли от выплавки феррованадия (электронная микроскопия):
а – ув. × 500; *б* – ув. × 1000; *в* – ув. × 20000

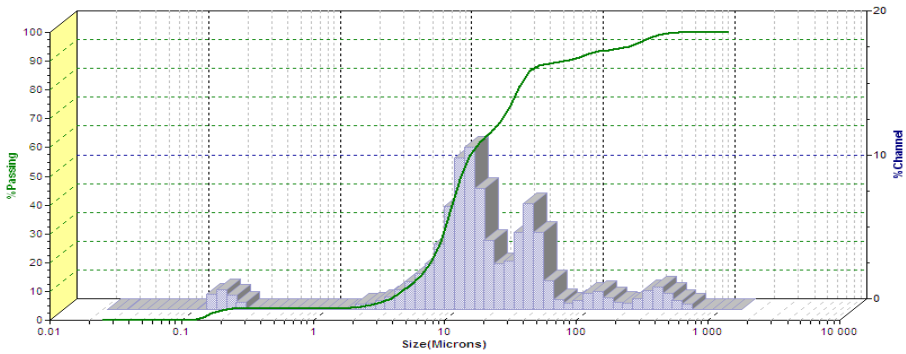


Рис. 3. Гистограмма дисперсного состава пыли
от выплавки феррованадия

Таблица 2

Дисперсный состав пыли от выплавки феррованадия

Размер частиц, мкм		Объемный % фракций от общего объема частиц	
		по определяемым диапазонам	по нормируемым размерам
	500.01–600.0	0.37	
	400.01–500.0	1.7	
	300.01–400.0	1.54	
	200.01–300.0	2.51	
	100.01–200.0	3.65	
	90.01–100.00	–	
	80.01–90.00	0.6	
	70.01–80.00	0.42	
	60.01–70.00	0.66	
	50.01–60.00	1.98	
	40.01–50.00	5.33	
	30.01–40.00	12.7	
	20.01–30.00	6.56	
	10.01–20.00	35.03	
PM_{10} (размер частиц до 10 мкм включительно)	8.51–10.00	7.14	26.95
	7.01–8.50	4.54	
	5.51–7.00	3.2	
	4.01–5.50	4.48	
	2.51–4.00	2.88	
$PM_{2.5}$ (размер частиц ≤2,5 мкм)	2.01–2.50	0.43	4.71
	1.01–2.00	0.35	
	0.01–1.00	3.93	

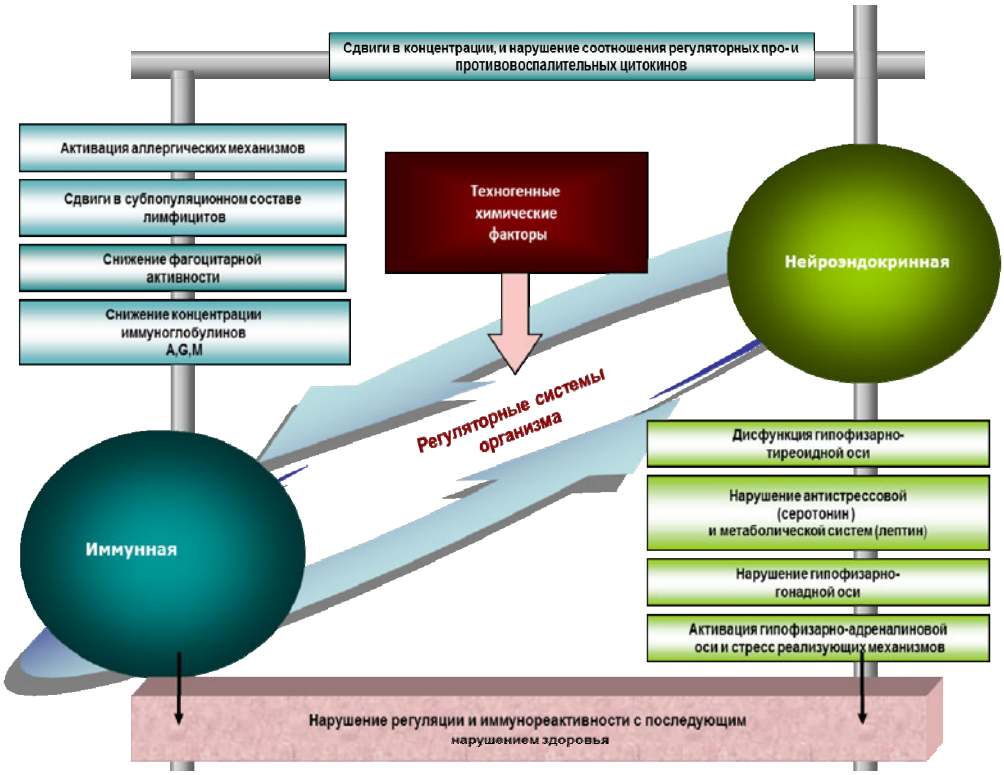


Рис. Механизмы негативного действия химических факторов на регуляторные системы организма

Научное издание

Зайцева Нина Владимировна,
Ланин Дмитрий Владимирович,
Черешнев Валерий Александрович

ИММУННАЯ И НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Монография

Редактор *М.Н. Афанасьева*

Подписано в печать 07.10.2016. Формат 90/60.
Усл. печ. л. 14,75. Тираж 500 экз. Заказ № 52/2016.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии издательства «Книжный формат»
Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Пушкина, 80.