

**В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, А.Н. ГРЕБЕНЮК,
А.Е. АНТУШЕВИЧ**

Кафедра акушерства и гинекологии,
кафедра военной токсикологии и
медицинской защиты

Военно-медицинской академии,
НИИ военной медицины МО РФ,
Санкт-Петербург

ВЛИЯНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ НА СОСТОЯНИЕ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ РАБОТНИЦ ХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

**В статье рассмотрена проблема
длительного сочетанного
воздействия токсичных
ксенобиотипов на факторы
неспецифической
резистентности иммунитета
работниц химического
производства. Показана
высокая прогностическая
ценность изученных параметров
фагоцитарной активности
нейтрофилов крови в оценке
состояния иммунной системы, а
также корреляционные
механизмы взаимосвязи
факторов системы
неспецифической
резистентности с уровнем и
особенностями заболеваемости
обследованных женщин.**

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что иммунная система обладает высокой чувствительностью к химическим воздействиям и является критической мишенью для большого числа ксенобиотиков [5,6,15]. Существенно, что разные по химическим свойствам яды (токсины) обладают общими механизмами токсического действия, которые закономерно приводят к однотипным патофизиологическим реакциям, в том числе и со стороны клеточных факторов системы неспецифической резистентности организма [2]. Наиболее мобильными и чувствительными элементами этой системы являются нейтрофильные гранулоциты, непосредственно соприкасающиеся со многими органами и системами организма и «зеркально» отражающие малейшие изменения гомеостаза.

При отравлениях токсикантами различной химической структуры и разных механизмов действия происходит кондиционирование нейтрофилов или общее изменение реактивного потенциала этих клеток [3]. Поэтому для лабораторной диагностики степени тяжести интоксикации при острых отравлениях химической этиологии широко применяются методы, отражающие состояние нейтрофильных гранулоцитов: определение фрагментации ядра и токсической зернистости, реакция везикулообразования, оценка адгезивной и миграционной способности фагоцитов, тест восстановления нитросинего тетразолия, ли-

зосомально-катионный тест (ЛКТ) и другие [11, 12].

Необходимо отметить, что нейтрофильные гранулоциты чувствительно реагируют не только на острое химическое воздействие. Значительные изменения морфофункциональных характеристик этих клеток наблюдаются и при нарушениях гомеостаза, развивающихся вследствие длительного профессионального или экологического контакта с малыми дозами ксенобиотиков. Кроме того, общебиологическую значимость изучения при химической патологии строения и функций нейтрофилов периферической крови обуславливают нарастающее число острых и хронических отравлений, а также развитие у части населения, проживающего в зонах длительного экологического неблагополучия, связанного с действием химического фактора, иммунодефицитных состояний.

Так, появление токсической зернистости в нейтрофилах отмечено при продолжительном профессиональном контакте с фосфорорганическими соединениями [13]. Фагоцитарная активность лейкоцитов колхозников и рабочих сельхозагропромов, длительное время использовавших бутифос для обработки хлопчатника, находилась в состоянии угнетения в течение 4-5 месяцев, причем была снижена как поглощательная, так и переваривающая способность нейтрофилов [9].

При обследовании рабочих литейных цехов, в воздухе которых содержались высокие концентрации паров бензола (0.15 мг/л), сернистого ангидрида (0.05-0.08 мг/л), окси-

да углерода (0.02 мг/л), выявлено угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов, коррелировавшее с повышением уровня заболеваемости острыми респираторными инфекциями и бронхитом [8]. Снижение активности ферментов нейтрофилов обнаружено и при обследовании пациентов, имевших производственный контакт с толуолом и ксилолом [14].

При проведении иммунологического мониторинга лиц, работающих на производстве эпоксидных смол, установлено, что подавление специфического иммунитета сопровождалось снижением содержания катионных белков и угнетением функционального потенциала полиморфноядерных лейкоцитов, оцененного в НСТ-тесте [10].

По мнению О.Г.Алексеевой и Л.А.Дуевой (1978), снижение показателей фагоцитоза происходит под действием любого промышленного токсиканта, даже в малой концентрации [1]. Однако ряд авторов [7, 9] считают, что это справедливо только для высоких концентраций ксенобиотиков, при малых же вначале наблюдается активизация фагоцитоза, а затем (при продолжающемся воздействии вредного фактора) происходит истощение резервных возможностей системы неспецифической защиты, приводящее к стойкому угнетению фагоцитарных реакций нейтрофилов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью выявления закономерностей нарушений иммунитета, возникающих у женщин при воздействии неблагоприятных профессиональных факторов химического производства нами проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 78 работниц производственного объединения (ПО) "Искусственный мех" (г.Жлобин Гомельской области, Беларусь) в возрасте от 18 до 48 лет. Изучение заболеваемости с временной утратой трудоспособ-

ности работниц ПО проводилось за трехлетний период наблюдения. Основную группу составили 31 работница вязального цеха и 47 женщин, работающих в отделочном цехе. Среди работниц вязального цеха 11 женщин имели стаж работы менее 2 лет, 6 работали от 2 до 5 лет, а 14 - более 5 лет. В отделочном цехе ($n=47$) менее 2 лет проработали 11 женщин, 6 человек работали от 2 до 5 лет, а 14 имели стаж работы на этом участке производства более 5 лет. Контрольную группу составили 25 женщин того же возраста, живущих в сопоставимых с исследуемым контингентом условиях (г.Жлобин), но никогда не имевших профессиональной связи с токсическими факторами производства искусственного меха.

Исходя из литературных данных о гематоксичности акрилонитрила в процессе его производства, нами были изучены некоторые гематологические и иммунологические показатели. Определяли фагоцитарную активность нейтрофилов, индекс фагоцитоза, абсолютный показатель поглощения нейтрофилов, индекс переваривания нейтрофилов [3, 4].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе профессиональной деятельности обследованные женщины подвергались воздействию ряда химических веществ, ведущим из которых являлся акрилонитрил, обладающий выраженной иммунодепрессивной активностью. Так, на рабочем месте в вязальном цехе содержание данного ксенобиотика находилось на уровне $0.007 \pm 0.002 \text{ мг/м}^3$, а на участке выхода меха в цехе отделки - $0.009 \pm 0.003 \text{ мг/м}^3$. Акрилонитрил - промышленный экотоксикант, относящийся к ненасыщенным алифатическим нитрилам. Отравления им наиболее опасны при длительном профессиональном контакте с ядом, поскольку концентрация его даже вблизи крупных химических предприя-

тий, где риск воздействия наибольший, на порядок ниже, чем во внутренних помещениях [4]. Токсические свойства данного соединения определяются наличием в его молекуле высокореакционной двойной углерод-углеродной связи и циан-группы. Акрилонитрил метаболизируется в системе микросомальных монооксигеназ печени с образованием высокотоксичного промежуточного продукта - цианэтиленоксида, ковалентное связывание которого с макромолекулами, наряду с образованием из него циан-группы, и оказывает цитотоксическое действие, в частности на иммунокомпетентные клетки. Кроме того, акрилонитрил способен активизировать процессы перекисного окисления клеточных мембран, что, согласно классическим представлениям [2], во многих случаях играет решающую роль для развития патологических процессов в клетках, тканях и целостном организме. Длительное действие даже малых концентраций данного ксенобиотика приводит к развитию выраженного иммунодефицитного состояния, одним из проявлений которого может быть и нарушение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови [4].

Кроме акрилонитрила, на иммунный статус работниц производственного объединения искусственного меха оказывали влияние: метилакрилат ($0.10 \pm 0.02 \text{ мг/м}^3$), стирол ($0.14 \pm 0.05 \text{ мг/м}^3$), цианистый водород ($0.003 \pm 0.001 \text{ мг/м}^3$), диоксид азота ($0.07 \pm 0.01 \text{ мг/м}^3$), аммиак ($0.40 \pm 0.04 \text{ мг/м}^3$) и производственная пыль ($1.5 \pm 0.7 \text{ мг/м}^3$). Следует отметить, что содержание каждого отдельного ксенобиотика в воздухе рабочей зоны не превышало предельно допустимых концентраций, регламентированных ГОСТ 12.1.005-76. В то же время в ходе производственного процесса на женщин оказывал влияние целый комплекс токсикантов с различными механизмами действия, что могло привести к суммированию или даже потенцированию токсич-

Наименование показателя (ед. измерения)	Контроль	Вязальный цех			Цех отделки		
		<2 лет	2-5 лет	>5 лет	<2 лет	2-5 лет	>5 лет
Фагоцитарная активность нейтрофилов, %	81.6±5.6	62.9±7.9	53.0±7.5*	61.0±9.4	63.1±4.6*	65.1±4.0*	65.3±5.3
Индекс фагоцитоза, ед.	3.8±0.2	2.1±0.3**	1.7±0.4**	2.4±0.5*	1.9±0.2**	2.8±0.3*	3.2±0.8
Абсолютный показатель поглощения, штук	18.1±0.2	6.4±0.3**	3.6±0.2*	6.7±0.5**	7.0±0.6**	11.8±0.3*	13.1±0.5*
Индекс переваривания, ед.	2.6±0.1	1.5±0.2**	1.1±0.2**	1.5±0.3*	1.2±0.2**	2.1±0.2	1.6±0.2*

* - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$ по сравнению с данными контрольной группы.

ческих эффектов различных ксенобиотиков.

Анализ полученных результатов продемонстрировал, что показатель временной нетрудоспособности в связи с заболеваемостью в основной группе составил 83.2±2.5 случая и 665.8±29.0 дней на 100 работниц. При этом на долю болезней органов дыхания пришлось 54% от всех случаев заболеваний. Второе ранговое место в структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности занимают болезни органов пищеварения – 7.6% и болезни костно-мышечной системы – 7.5% случаев. Далее следуют болезни системы кровообращения – 5.1%, болезни мочеполовой системы – 5%, заболевания кожи и подкожной клетчатки – 4.9% и осложнения беременности и родов – 4.1%. Важно отметить, что показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ВУТ) в отделочном цехе (87.4±4.2 случаев и 698.8±69.3 дней) были выше таковых у работниц вязального цеха – 78.4±2.0 случаев и 625.3±32.6 дней и достоверно не отличались от показателей в контрольной группе – 79.3±5.3 случая и 704.9±9.1 дня.

При сопоставлении уровня заболеваемости по возрасту необходимо отметить, что наиболее высокий показатель ВУТ наблюдался в возрастной группе “40 и более лет”. Средняя продолжительность одного случая временной нетрудоспособности по болезням с возрастом также возраста-

ет. Так, если у работающих в возрасте 20-29 лет она составила на цехах 7.4-7.8 дней, то в группе “40 и более лет” была равна 9.2-11.8 дней. Аналогичная тенденция прослеживалась и в контрольной группе.

Корреляционный анализ заболеваемости с ВУТ со стажем работы на ПО выявил высокую заболеваемость в стажевой группе “1-4 года” во всех исследуемых группах, далее с увеличением стажа работы уровень заболеваемости несколько снижается. Методом двухфакторного регрессионного анализа выявлена доля влияния возраста и стажа работы в развитии заболеваний нервной системы, органов дыхания и пищеварения, осложнений беременности и родов, заболеваний кожи и подкожной клетчатки, а также заболеваний костно-мышечной системы среди работниц ПО.

Уровень гинекологической заболеваемости у работниц ПО занимает значительное место в структуре общей заболеваемости обследованных женщин. Среди женщин, имевших беременность, в основной группе чаще наблюдались воспалительные заболевания матки и ее придатков – 8.6% по сравнению с 1.3% в контроле ($p < 0.05$), самопроизвольное прерывание беременности – 17.4% (7.9% в контроле, $p < 0.05$), фоновые заболевания шейки матки – 4.3% (2.6% в контроле, $p < 0.05$).

При лабораторном обследовании, как свидетельствуют дан-

ные, представленные в таблице, вне зависимости от стажа работы у работниц вязального цеха определялось 3 - 5 кратное снижение абсолютного показателя поглощения микробов нейтрофилами периферической крови и, в несколько меньшей степени, уменьшение индекса переваривания. Фагоцитарная активность нейтрофилов и индекс фагоцитоза не всегда достоверно различались с показателями контроля, хотя тенденция к их угнетению была постоянной.

У работниц цеха отделки было обнаружено выраженное уменьшение фагоцитарной активности и снижение абсолютного показателя поглощения, хотя последний отставал от контроля не столь выражено, как у вязальщиц. У сотрудниц цеха отделки со стажем работы менее двух лет также выявлено 2-х кратное снижение индекса фагоцитоза и 1.5-кратное уменьшение значений индекса переваривания микроорганизмов. По мнению И.К. Григорьевой (1985), снижение фагоцитарной активности нейтрофилов под влиянием длительного действия низких концентраций акрилонитрила может быть связано с развивающейся вследствие прямого иммуноцитотоксического эффекта данного ксенобиотика патологией ферментативных систем клеток белой крови [4].

Следует отметить, что, несмотря на выраженное угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови у

всех обследованных, адаптационные процессы к хроническому комбинированному токсическому воздействию, которые оценивали по показателям фагоцитоза, у работников цеха отделки были выражены несколько четче, чем у вязальщиц.

ВЫВОДЫ

Данные, полученные в ходе проведенного исследования, позволяют сделать вывод о том, что длительное сочетанное действие подпороговых концентраций ксенобиотиков с различными механизмами токсичности (ведущим из которых выступал акрилонитрил, обладающий выраженной иммунотоксичностью) способно вызывать угнетение фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови. Анализ данных литературы и результаты собственных исследований также свидетельствуют о высокой информативности и несомненной прогностической ценности изучения показателей функционально-метаболического статуса нейтрофилов для оценки состояния клеточных факторов системы неспецифической резистентности организма пострадавших при промышленных катастрофах и стихийных бедствиях и иммунологическом мониторинге жителей экологически неблагоприятных регионов и рабочих, контактирующих с профессиональными вредностями.

Литература

1. Алексеева О.Г., Диева Л.А. Аллергия к промышленным химическим соединениям. - М.: Медицина, 1978. - 272 с.
2. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. - Л.: Медицина, 1986. - 280 с.
3. Гребенюк А.Н., Романенко О.И., Смирнов Н.А. Кондиционирование нейтрофилов как один из общих механизмов токсического действия ксенобиотиков // *Фундаментальные и прикладные проблемы современной военной токсикологии: Тез. докл. 6 Всеарм. конф.* - СПб., 1996. - С. 32-33.
4. Григорьева И.К. Механизмы повреждения субклеточных структур клеток белой крови при отравлениях акрилонитрилом: Дисс.... канд. биол. наук. - Красноярск, 1985. - 120 с.
5. Забродский П.Ф., Кажкин А.А., Саватеев Н.В. Иммуотропная активность химических веществ как возможная причина заболеваемости в экологически неблагоприятных регионах // *Воен.-мед. журн.* - 1994. - N 6. - С. 28-34.
6. Мазинг Ю.А. Морфофункциональные основы антимикробной активности фагоцитов: Автореф. дисс.... доктора биол. наук. - СПб., 1995. - 46 с.
7. Мухаметова Г.М. Об иммунологической реактивности организма при воздействии малых концентраций бензина // *Гигиена и санитария*. - 1966. - N 1. - С. 106-108.
8. Навроцкий Н.В., Тарнопольская М.М., Конгелари С.С., Николаева Н.М. Состояние общей иммунобиологической реактивности организма и заболеваемость рабочих литейных цехов // *Вест. АМН СССР*. - 1963. - N 8. - С. 32-41.
9. Николаев А.И., Каценович Л.А., Атабаев Ш.Т. Пестициды и иммунитет. - Ташкент: Медицина УзССР, 1988. - 116 с.
10. Попов И.М., Тиунов Л.А., Костюшов Е.В. и др. Иммунологический мониторинг лиц, работающих на производстве эпоксидных смол // *Экологическая безопасность городов: Сб. материалов науч. конф.* - СПб., 1993. - С. 80-81.
11. Романенко О.И., Гребенюк А.Н. Лейкоцитарная защита при острых отравлениях // *Морской мед. журн.* - 1997. - Т. 4, N 3. - С. 8-11.
12. Сосюкин А.Е., Софронов Г.А., Гребенюк А.Н., Романенко О.И. Влияние ксенобиотиков на состояние нейтрофилов // *Морской мед. журн.* - 1997. - Т. 4, N 5. - С. 26-31.
13. Шубик В.М. Проблемы экологической иммунологии. - Л.: Медицина, 1976. - 215 с.
14. Moszczynski P. Hematological and immunological disturbances induced by occupational exposure to organic solvents // *Dir. On-Going Res. Cancer Epidemiol.*, 1989-90. - Lion, 1989. - P. 278.
15. Sullivan J.B. Immunological alterations and chemical exposure // *J. Toxicol.* - 1989. - Vol. 27, N6. - P.311-343.