

Бодиевкова Г.М., Курчевенко С. И., Боклаженко Е.В.

## ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ И НЕЙРОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ У РАБОТАЮЩИХ В ПРОИЗВОДСТВЕ ВИНИЛХЛОРИДА

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск

**Введение.** Основным вредным веществом на предприятии винилхлорида и поливинилхлорида является винилхлорид, который обладает политропным действием на организм человека. Цель исследования – проанализировать в динамике (через пять лет работы в условиях воздействия токсикантов) нарушения цитокинового профиля и аутоиммунного ответа относительно белков нервной ткани у работников основных профессий в производстве винилхлорида.

**Материал и методы.** В работе представлены результаты лабораторно-иммунологического обследования работающих в производстве винилхлорида, обусловленного воздействием винилхлорида и 1,2-дихлорэтана.

**Результаты.** Показан характер нарушений цитокиновой регуляции при первичном обследовании у здоровых работников и лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации винилхлоридом, характеризующийся у первых нарастанием провоспалительного IL-1 $\beta$  при одновременном снижении IL-2 и ярко выраженной тенденции к снижению TNF $\alpha$ , а у вторых – более выраженной гиперпродукцией IL-1 $\beta$  на фоне снижения противовоспалительного IL-4 и IL-2. При повторном обследовании через 5 лет работы в условиях воздействия токсикантов зарегистрировано нарастание напряженности иммунитета у здоровых рабочих и дисбаланс в системе про- противовоспалительных цитокинов у лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации, что определяет разную степень проявления компенсаторно-защитных реакций, не позволяющих при продолжающемся воздействии в полной мере реализовать защитные механизмы.

**Обсуждение.** Показано более выраженное снижение иммунореактивности относительно белков нервной ткани у рабочих с начальными проявлениями нейроинтоксикации в динамике хронического воздействия производственных факторов. Полученные результаты позволили выделить информативные биомаркеры (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , IL-4, S-100, NF-200, ОБМ), которые позволяют оценить степень выраженности компенсаторно-защитных реакций иммунного ответа и могут быть использованы для мониторинга развития патологического процесса. **Заключение.** Выявление ведущих иммунопатогенетических факторов нарастания неврологического дефицита может являться основой для разработки способа прогнозирования индивидуального риска развития профессиональных нейроинтоксикаций.

**Ключевые слова:** производство винилхлорида; рабочие; цитокины; нейрональные антитела; иммунореактивность; изменения в динамике.

**Для цитирования:** Бодиевкова Г.М., Курчевенко С. И., Боклаженко Е.В. Динамика изменения уровней цитокинов и нейрональных антител у работающих в производстве винилхлорида. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(10): 935-939. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-935-939>

**Для корреспонденции:** Бодиевкова Галина Михайловна, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований ФГБНУ ВСИМЭИ; проф. каф. промышленной экологии и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО «Иркутский национальный исследовательский технический университет. E-mail: [immun11@yandex.ru](mailto:immun11@yandex.ru)

Bodienkova G.M., Kurchevenco S.I., Boklazhenko E.V.

## DYNAMICS OF CHANGES IN LEVELS OF CYTOKINES AND NEURONAL ANTIBODIES IN VINYL CHLORIDE WORKERS IN THE MANUFACTURE

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation

**Introduction.** Vinyl chloride, which has a polytropic effect on the human body is the main harmful substance in the production of vinyl chloride and polyvinyl chloride. The aim of the study was to analyze the dynamics (after 5 years) of the cytokine profile and autoimmune response against the proteins of the nervous tissue in workers with continued chronic exposure to toxicants.

**Material and methods.** The paper presents the results of a laboratory immunological examination of those working in the production of vinyl chloride with an average level of occupational risk caused by exposure to vinyl chloride and 1,2-dichloroethane.

**Results.** The character of cytokine regulation disorders in a primary examination in healthy workers and persons with initial manifestations of neurointoxication with vinyl chloride is characterized by a rise in proinflammatory IL-1 $\beta$  and IL-4 with a simultaneous decrease in IL-2 and TNF $\alpha$ , and a more pronounced hyperproduction IL-1 $\beta$  against the background of a decline in IL-4 and IL-2. At repeated examination 5 years after the increase of immunity intensity in healthy workers and disbalance in the system of pro - antiinflammatory cytokines in persons with initial manifestations of neurointoxication was registered, which determines the different degree of the manifestation of compensatory and protective responses that do not allow the full implementation of protective mechanisms in the case of chronic exposure.

**Discussion.** A more pronounced decrease in immunoreactivity relative to the proteins of the nervous tissue in workers with initial manifestations of neurointoxication in the dynamics of chronic effects of production factors is shown. The results obtained made it possible to identify informative biomarkers (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , IL-4, S-100, NF-200, TMP) that allow us evaluating the degree of the expression of compensatory-protective responses of the immune response and can be used to monitor the development of the pathological process.

**Conclusion.** Identification of the leading immunopathogenetic factors of neurological deficiency can be the basis for elaborating a method for predicting the individual risk of developing professional neurointoxication.

**Key words:** vinyl chloride production; workers; cytokines; neural antibodies; immunoreactivity; changes in dynamics.

**For citation:** Bodienkova G.M., Kurchevenko S.I., Boklazhenko E.V. Dynamics of changes in levels of cytokines and neuronal antibodies in vinyl chloride workers in the manufacture. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2018; 97(10): 935-939. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-935-939>

**For correspondence:** Galina M. Bodienkova, MD, Ph.D., DSci., professor, head of the Laboratory of immune, biochemical and molecular genetic studies of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation; Professor of the Department of Industrial Ecology and Life Safety of the Irkutsk National Research Technical University, Irkutsk, 664074, Russian Federation, E-mail: [immun11@yandex.ru](mailto:immun11@yandex.ru)

**Information about authors:** Bodienkova G.M., <http://orcid.org/0000-0003-0428-3063>; Kurchevenko S.I., <http://orcid.org/0000-0001-9155-1008>; Boklazhenko E.V., <http://orcid.org/0000-0002-2025-8303>.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** Financing of the work was carried out at the expense of funds allocated for the state assignment of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research.

Received: 12 July 2018

Accepted: 18 October 2018

## Введение

Химическая промышленность является одной из важнейших отраслей, определяющей научно-технический прогресс в национальной экономике. Однако до настоящего времени определённое количество предприятий является аварийно химически опасными, в том числе производство винилхлорида (ВХ) и поливинилхлорида (ПВХ), темпы роста которого увеличиваются с каждым годом [1, 2]. При этом условия труда большей части рабочих не соответствуют гигиеническим нормативам [3–5]. Известно, что ВХ и его производные обладают политропным действием на организм человека и способны вызывать поражения различных органов и систем организма [6, 7]. В последние годы получены новые данные о нарушении процессов иммунорегуляции как одного из универсальных составляющих патогенеза поражений нервной системы при нейроинтоксикации ВХ [8]. Закономерные изменения в иммунной системе у работающих в производстве ВХ характеризуются дисбалансом иммуноглобулинов, нарушением цитокинового профиля, которые сопряжены с клиническими проявлениями и обусловлены преимущественно продолжительностью воздействия производственных факторов [9]. В формировании иммунной дисфункции и повреждении ткани мозга важную роль играют аутоиммунные реакции с направленностью к антигенам из нервной ткани [10, 11].

Важным направлением в задачах сохранения здоровья работников является продолжение комплексных исследований по совершенствованию методологии изучения профессиональных рисков и молекулярно-клеточных механизмов нарушений здоровья работников [12]. В связи с этим большое внимание в области профилактической и персонализированной медицины уделяется обоснованию новых информативных маркеров ранней и дифференциальной диагностики. В связи с этим оценка изменений в содержании цитокинов и продукции АТ в динамике хронического воздействия производственных токсикантов является чрезвычайно важной.

Цель работы – проанализировать в динамике нарушения цитокинового профиля и аутоиммунного ответа на белки нервной ткани у работников основных профессий в производстве ВХ.

## Материал и методы

Объектом исследования явились рабочие основных профессий (аппаратчики подготовки и отпуска полуфабрикатов, аппаратчики пиролиза, аппаратчики синтеза, аппаратчики газоразделения, аппаратчики перегонки и слесари-ремонтники) в производстве ВХ. В группу исследования были включены 55 мужчин со средним уровнем априорного профессионального риска, обусловленного воздействием преимущественно ВХ и 1,2-дихлорэтана (1,2-ДХЭ). Из них 36 здоровых стажированных работников в возрасте  $36,9 \pm 1,2$  года со стажем работы  $12,2 \pm 0,7$  года и 19 – с начальными проявлениями нейроинтоксикации ВХ, выявленными в ходе углублённого нейрофизиологического обследования врачами клиники института, и характеризующимися астеническим (эмоционально-лабильным) расстройством с вегетативной дисфункцией в возрасте  $47,3 \pm 1,9$  года со стажем работы  $18,3 \pm 1,2$  года. Все эти же лица были обследованы че-

рез 5 лет после продолжающегося контакта с неблагоприятными производственными факторами. В группу контроля включены 47 условно здоровых мужчин репрезентативного возраста и общего трудового стажа, не имеющие в профессиональном маршруте контакта с вредными веществами.

Методом иммуноферментного анализа на автоматическом высокоскоростном анализаторе Alisei Q.S. (Италия) в сыворотке крови обследованных определяли цитокины ( $IL-1\beta$ ,  $IL-4$ ,  $IL-6$ ,  $IL-2$ ,  $TNF-\alpha$ ,  $INF-\gamma$ ) с помощью тест-систем ЗАО «Вектор Бест» (г. Новосибирск). Согласно инструкции (МИЦ «Иммункулус», г. Москва) также методом иммуноферментного анализа с помощью стандартных тест-систем группы ЭЛИ-Нейро-Тест оценивали сывороточное содержание антител (АТ) класса  $IgG$  к белкам нервной ткани: нейрофиламентному протеину-200 ( $NF-200$ ), глиальному фибриллярному кисломому белку ( $GFAP$ ), белку S-100, основному белку миелина (ОБМ), вольтажзависимому Са-каналу (В-зав. Са-канал), глутаматным рецепторам (Глу-Р), дофаминовым рецепторам ( $DA-P$ ), ГАМК-рецепторам ( $ГАМК-P$ ), серотониновым рецепторам ( $Ser-P$ ), холинорецепторам ( $Ax-P$ ), ДНК,  $\beta 2$  гликопротеину (Б2ГП). Кроме того, рассчитывали средний индивидуальный уровень иммунореактивности – среднюю иммунореактивность (СИР) сыворотки крови каждого пациента по отношению к иммунореактивности сыворотки «внутреннего стандарта» (среднепопуляционных значений) со всеми используемыми антигенами согласно инструкции к набору производителя [13].

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 в среде Windows. Для сравнения связанных групп применялся дисперсионный анализ по Фридману. Достоверность различий средних оценивалась с использованием непараметрических критериев – тест Вилкоксона и Манна – Уитни.

Работа не ущемляет права и не подвергает опасности благополучие обследованных рабочих в соответствии с требованиями биомедицинской этики, утверждёнными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000). Исследования выполнены в клинике института с информированного согласия пациентов.

## Результаты

Основываясь на результатах предыдущих исследований, свидетельствующих о том, что уровень профессионального риска для работников ряда основных профессий (аппаратчиков подготовки и отпуска полуфабрикатов, аппаратчиков пиролиза, аппаратчиков синтеза, аппаратчиков газоразделения, аппаратчиков перегонки и слесарей-ремонтников) в производстве ВХ расценивается как средний [14], нами проанализированы в динамике изменения в иммунной системе при продолжающемся воздействии приоритетных загрязнителей. В табл. 1 представлены результаты анализа сывороточных концентраций цитокинов у здоровых стажированных работников и лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации ВХ в сравнении с контролем и через 5 лет работы в условиях воздействия токсикантов.

## Изменения уровней цитокинов в динамике через 5 лет при хроническом воздействии ВХ и 1,2-ДХЭ, Me (Q25–Q75)

Показатель, пг/мл	Контроль, n = 47	Здоровые стажированные работники, n = 36		Лица с начальными проявлениями нейроинтоксикации ВХ, n = 19	
		1-е обследование	2-е обследование	1-е обследование	2-е обследование
IL-1β	0,01 (0,01–1,17)	0,1 (0,01–0,10) ● p = 0,006	0,09 (0,01–2,28)	2,58 (0,1–6,67) ● p = 0,0003,	0,01 (0,01–2,85) * <sup>3-4</sup> p = 0,013
IL-6	1,0 (0,01–2,50)	0,01 (0,01–1,35)	1,31 (0,75–3,66) * <sup>1, 2</sup> p = 0,0007	0,31 (0,01–1,8)	2,44 (0,48–5,52) ● p = 0,04
TNFα	0,89 (0,12–2,40)	0,01 (0,01–5,60) ● p = 0,036	0,24 (0,01–1,56) ● p = 0,0063	0,01 (0,01–6,65)	0,60 (0,01–3,93)
INFγ	0,2 (0,18–0,20)	0,01 (0,01–4,31)	0,01 (0,01–0,10) ● p = 0,00001, * <sup>1-2</sup> p = 0,006	4,86 (0,01–7,15)	0,01 (0,01–0,01) ● p = 0,00001 * <sup>3-4</sup> p = 0,0002
IL-4	0,10 (0,10–8,80)	0,18 (0,01–9,45) ● p = 0,039	0,01 (0,01–0,44) ● p = 0,00007	0,01 (0,01–0,06) ● p = 0,00006	0,01 (0,01–0,01) ● p = 0,00001
IL-2	12,3 (9,50–14,90)	1,39 (0,2–6,44) ● p = 0,00001	2,26 (0,99–4,00) ● p = 0,00001	0,46 (0,35–56) ● p = 0,0001	1,55 (0,72–3,54) ● p = 0,00001 * <sup>3-4</sup> p = 0,019

Примечание. \*<sup>1-2</sup> – различия между 1-м и 2-м обследованиями здоровых работников; \*<sup>3-4</sup> – различия между 1-м и 2-м обследованиями лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации ВХ; ● – различия по сравнению с контролем статистически значимы при  $p < 0,01$ .

Известно, что цитокины обеспечивают развитие полноценной и адекватной иммуно-воспалительной реакции в организме [15, 16]. При воздействии эндогенных и экзогенных факторов на определённом этапе многие регуляторные системы находятся в состоянии «контролируемого равновесия», которое регулируется балансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [17]. Исходя из этого, анализ представленных в табл. 1 данных позволил выявить разноплановый характер нарушений цитокиновой регуляции при первичном обследовании у здоровых работников и лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации ВХ. Так, у здоровых рабочих по сравнению с контрольной группой наблюдается нарастание провоспалительного IL-1β ( $p = 0,006$ ) при одновременном выраженном снижении IL-2 ( $p = 0,00001$ ) и тенденцией к снижению TNFα ( $p = 0,036$ ). У рабочих с начальными проявлениями нейроинтоксикации ВХ обращает на себя внимание выраженная гиперпродукция IL-1β на фоне снижения противовоспалительного IL-4 ( $p = 0,00006$ ) и IL-2 ( $p = 0,00001$ ). Повторное обследование здоровых стажированных рабочих через 5 лет позволило обнаружить компенсаторное возрастание уровня IL-6 относительно первого обследования ( $p = 0,0007$ ). При этом уровень INFγ снижался ( $p = 0,006$ ), что может свидетельствовать о нарастании напряжения в системе иммунитета. Анализируя полученные результаты при повторном обследовании лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации ВХ, установлено закономерное усугубление цитокинового дисбаланса, характеризующегося снижением уровней IL-1β ( $p = 0,01$ ) и INFγ ( $p = 0,0002$ ).

Таким образом, продолжающееся воздействие неблагоприятных производственных факторов в течение пяти лет способствует нарастанию напряжённости иммунитета у стажированных рабочих и усугублению дисбаланса цитокинов у лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации ВХ.

Учитывая, что характер выявленных изменений цитокинового профиля может предрасполагать к нарушению аутоиммунной регуляции [18, 19], а развитие различных заболеваний сопровождается стойкими нарушениями синтеза и/или разрушениями молекулярных компонентов в определенных популяциях клеток, на которые могут вырабатываться АТ [13, 20], нами была предпринята попытка проанализировать в динамике сывороточные концентрации АТ (табл. 2).

Как следует из данных, представленных в табл. 2, при первичном обследовании у здоровых стажированных работников и лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации ВХ обнаружено компенсаторное возрастание уровней АТ к большинству антигенов нервной ткани: Глу-Р, ГАМК-Р, DA-Р, Сер-Р, ДНК, Б2ГП. У здоровых работников дополнительно выявлено нарастание концентраций АТ к белкам S-100 и АХ-Р, а у лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации – к В-зав. Са-каналу.

При повторном обследовании через пять лет у здоровых стажированных рабочих обнаружено снижение в большей или меньшей степени уровней АТ практически ко всем белкам нервной ткани (NF-200, GFAP, S-100, ОБМ, В-зав. Са-каналу, АХ-Р, Глу-Р, DA-Р, Сер-Р и Б2ГП) относительно первого обследования. При этом уровни АТ к белкам ОБМ и ГАМК-Р оставались статистически значимо выше показателей контроля. В то время как у лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации ВХ наблюдается статистически значимое снижение АТ к меньшему числу антигенов: NF-200, S-100, ОБМ и Б2ГП. Концентрации АТ к белкам GFAP, В-зав. Са-каналу, АХ-Р, Глу-Р, ГАМК-Р, DA-Р, Сер-Р, ДНК оставались на прежнем уровне, не изменялись в динамике через пять лет, при этом оставаясь выше контрольных значений указанных показателей. Анализ выявленных изменений уровней АТ к нейротропным белкам у рабочих в динамике позволяет заключить о нарушении иммунореактивности относительно белков нервной ткани, а также о ранних нейрохимических изменениях в указанных специализированных структурах [10, 21].

Подтверждением нарастания нарушений в иммунной системе является рассчитанная СИР относительно белков нервной ткани, которая может проявляться в виде поликлональной иммуноактивации (стойкое повышение всех или большинства уровней АТ) либо поликлональной иммуносупрессии (низкий уровень всех или большинства АТ). В нашем случае результаты расчёта показали увеличение числа лиц с поликлональной иммуносупрессией в динамике через пять лет как среди здоровых лиц, так и пациентов с начальными проявлениями нейроинтоксикации ВХ. Снижение СИР при первичном обследовании обнаружено у 76% стажированных работников и в 95% случаев при их повторном обследовании. Что касается СИР рабочих с начальными проявлениями нейроинтоксикации ВХ, то при первом обследовании выявлено снижение её в 68,7% случаев, а при повторном обследовании – у всех (100%) рабочих.

## Обсуждение

Мировое производство ВХ растёт быстрыми темпами. Вместе с тем условия труда большей части рабочих не соответствуют гигиеническим нормативам. В последние годы получены новые данные о нарушении процессов иммунорегуляции при воздействии хлорированных углеводородов на организм, однако роль иммунологических механизмов на ранних (доклинических) стадиях развития патологии исследована недостаточно, что чрезвычайно важно для разработки и обоснования новых персонализированных мероприятий, направленных на сохранение здоровья рабочих. В связи с этим нами была предпринята попытка проанализировать изменения цитокинового профиля и продукции АТ у стажированных рабочих без признаков проявления нейроинтоксикации ВХ и лиц с её начальными проявле-

## Изменения уровней антител в динамике через пять лет у работающих в производстве ВХ, Me (Q25–Q75)

Антитела к (у.е.):	Контроль, <i>n</i> = 25	Здоровые стажированные работники, <i>n</i> = 21		Лица с начальными проявлениями нейроинтоксикации ВХ, <i>n</i> = 16	
		1-е обследование	2-е обследование	1-е обследование	2-е обследование
<i>NF</i> -200	0,20 (0,16–0,25)	0,29 (0,28–0,33)	0,21 (0,18–0,26) * <sup>1-2</sup> <i>p</i> = 0,0002	0,32 (0,27–0,47)	0,24 (0,19–0,27) * <sup>3-4</sup> <i>p</i> = 0,0009
<i>GFAP</i>	0,24 (0,21–0,36)	0,33 (0,27–0,35)	0,24 (0,2–0,28) * <sup>1-2</sup> <i>p</i> = 0,0099	0,28 (0,23–0,36)	0,28 (0,23–0,34)
<i>S</i> -100	0,20 (0,18–0,30)	0,73 (0,63–0,88) ● <i>p</i> = 0,00009	0,23 (0,2–0,28) * <sup>1-2</sup> <i>p</i> = 0,000001	0,64 (0,58–1,06)	0,30 (0,23–0,58) * <sup>3-4</sup> <i>p</i> = 0,0014
ОБМ	0,15 (0,11–0,17)	0,26 (0,24–0,3) ● <i>p</i> = 0,0017	0,17 (0,14–0,22) ● <i>p</i> = 0,0012 * <sup>1-2</sup> <i>p</i> = 0,00002	0,26 (0,2–0,36) ● <i>p</i> = 0,004	0,19 (0,17–0,23) ● <i>p</i> = 0,0039 * <sup>3-4</sup> <i>p</i> = 0,0095
В-зав.Са-каналу	0,15 (0,11–0,19)	0,23 (0,21–0,29)	0,18 (0,16–0,22) * <sup>1-2</sup> <i>p</i> = 0,0035	0,24 (0,18–0,31) ● <i>p</i> = 0,019	0,20 (0,17–0,23) ● <i>p</i> = 0,011
АХ-Р	0,17 (0,14–0,22)	0,26 (0,23–0,34) ● <i>p</i> = 0,00071	0,20 (0,18–0,24) * <sup>1-2</sup> <i>p</i> = 0,0022	0,28 (0,24–0,38)	0,25 (0,18–0,27) ● <i>p</i> = 0,011
Глу-Р	0,18 (0,14–0,21)	0,30 (0,25–0,37) ● <i>p</i> = 0,0002	0,22 (0,19–0,24) * <sup>1-2</sup> <i>p</i> = 0,0006	0,30 (0,21–0,36) ● <i>p</i> = 0,013	0,23 (0,21–0,26) ● <i>p</i> = 0,0064
ГАМК-Р	0,19 (0,13–0,25)	0,26 (0,22–0,33) ● <i>p</i> = 0,0018	0,26 (0,19–0,29) ● <i>p</i> = 0,0056	0,26 (0,23–0,36) ● <i>p</i> = 0,025	0,26 (0,21–0,31) ● <i>p</i> = 0,0093
ДА-Р	0,18 (0,15–0,25)	0,31 (0,25–0,38) ● <i>p</i> = 0,0003	0,25 (0,2–0,28) * <sup>1-2</sup> <i>p</i> = 0,026	0,30 (0,25–0,37) ● <i>p</i> = 0,0017	0,26 (0,23–0,28) ● <i>p</i> = 0,0061
Сер-Р	0,24 (0,20–0,30)	0,40 (0,33–0,51) ● <i>p</i> = 0,0006	0,29 (0,24–0,34) * <sup>1-2</sup> <i>p</i> = 0,0012	0,40 (0,28–0,47) ● <i>p</i> = 0,028	0,32 (0,3–0,37) ● <i>p</i> = 0,0085
ДНК	0,14 (0,12–0,16)	0,24 (0,16–0,29) ● <i>p</i> = 0,0057	0,19 (0,16–0,21)	0,20 (0,16–0,23) ● <i>p</i> = 0,00024	0,20 (0,19–0,24) ● <i>p</i> = 0,0003
Б2ГП	0,14 (0,11–0,18)	0,22 (0,17–0,26) ● <i>p</i> = 0,0003	0,16 (0,15–0,18) * <sup>1-2</sup> <i>p</i> = 0,017	0,23 (0,2–0,26) ● <i>p</i> = 0,0074	0,19 (0,16–0,21) ● <i>p</i> = 0,0008 * <sup>3-4</sup> <i>p</i> = 0,016

Примечание. \*<sup>1-2</sup> – различия между первым и вторым обследованием здоровых работников; \*<sup>3-4</sup> – различия между первым и вторым обследованием лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации винилхлоридом; ● – различия по сравнению с контролем статистически значимы при *p* < 0,01.

ниями в динамике длительного воздействия производственных факторов.

Следует отметить, что уровень профессионального риска для здоровья обследуемых рабочих, обусловленный воздействием ВХ и 1,2-ДХЭ расценивается как средний. Результаты исследования позволили установить разноплановый характер иммунного ответа у здоровых работников и лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации ВХ по сравнению с контрольной группой. Выявленные особенности заключались: у первых в нарастании провоспалительного *IL*-1 $\beta$  при одновременном снижении *IL*-2 и ярко выраженной тенденции к снижению *TNF $\alpha$* , а у вторых – более выраженной гиперпродукцией *IL*-1 $\beta$  на фоне снижения противовоспалительного *IL*-4 и *IL*-2, продукция которого происходит параллельно с активацией клетки и предохраняет её от апоптоза [22, 23]. Оценивая изменения в содержании *IL*-1 $\beta$ , следует учесть, что он отражает функциональную активность клеток моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы и является одним из первых активаторов неспецифической резистентности, а затем и специфического иммунного ответа [24–26]. Полученные в нашем исследовании данные о ярко выраженной тенденции к снижению концентрации *TNF $\alpha$*  у здоровых работников можно объяснить ингибирующим влиянием *IL*-1 $\beta$  на его продукцию. Повторное обследование здоровых стажированных рабочих через пять лет позволило выявить компенсаторное возрастание уровня *IL*-6, поскольку важной стороной его действия является способность контролировать адаптивный иммунный ответ путём регуляции функций и дифференцировки Т-лимфоцитов [27–29]. При этом сывороточные концентрации *INF $\gamma$*  снижались на фоне усугубления дисбаланса цитокинов, что может способствовать иммуносупрессии. При повторном обследовании лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации установлено снижение уровней *IL*-1 $\beta$  и *INF $\gamma$* . Усиленная продукция цитокинов на начальных этапах иммунокомпрометации способствует защитной реакции организма, однако по-

ложительная роль этого процесса становится проблематичной, когда степень активации перестаёт быть адекватной и защитный механизм перерастает в патологический процесс [30], что мы наблюдаем в нашем случае. Полученные результаты свидетельствуют о закономерном нарастании цитокинового дисбаланса у лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации ВХ.

Учитывая, что развитие различных заболеваний сопровождается стойкими нарушениями синтеза и/или разрушения молекулярных компонентов в определённых популяциях клеток, на которые могут вырабатываться АТ, следующим этапом наших исследований явилась оценка изменений концентрации уровней к белкам нервной ткани в динамике. Полученные результаты указывают на компенсаторное возрастание уровней АТ к большинству антигенов нервной ткани при первичном обследовании как в первой, так и во второй групп обследованных по сравнению с контролем. После продолжительного контакта с нейротоксикантами у здоровых стажированных рабочих наблюдалось снижение повышенных уровней АТ (*NF*-200, *GFAP*, *S*-100, ОБМ, В-зав.Са-каналу, АХ-Р, Глу-Р, ДА-Р, Сер-Р и Б2ГП). Только уровни АТ к белкам ОБМ и ГАМК-Р оставались достоверно выше показателей контроля. У лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации наблюдается достоверное снижение АТ к меньшему числу антигенов (*NF*-200, ОБМ, *S*-100 и Б2ГП). Длительно сохраняющиеся высокие уровни АТ могут свидетельствовать о нейрохимических изменениях в структурах нервной ткани. Сопоставление полученных данных позволяет констатировать о более выраженном снижении иммунореактивности относительно белков нервной ткани у рабочих с начальными проявлениями нейроинтоксикации. Полученные результаты позволили выделить информативные биомаркеры (*IL*-1 $\beta$ , *TNF $\alpha$* , *INF $\gamma$* , *IL*-4, *S*-100, *NF*-200, ОБМ), позволяющие оценить степень выраженности компенсаторно-защитных реакций организма и заблаговременно прогнозировать возможные отклонения при хроническом воздействии неблагоприятных производственных факторов у работающих в производстве ВХ.

## Заключение

Таким образом, зарегистрированное в динамике через пять лет нарастание напряженности иммунитета у здоровых рабочих и дисбаланса в системе про- противовоспалительных цитокинов у лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации ВХ, определяет разную степень проявления компенсаторно-защитных реакций, не позволяющих при продолжающемся хроническом воздействии нейротоксикантов в полной мере реализовать защитные механизмы. Полученные результаты обуславливают необходимость своевременного выявления начальных функциональных изменений, указывают на высокую информативность биомаркеров (*IL-1 $\beta$* , *TNF $\alpha$* , *INF $\gamma$* , *IL-4*, *S-100*, *NF-200*, ОБМ) и возможность использования их для мониторинга степени выраженности патологического процесса. Выявление ведущих иммунопатогенетических факторов нарастания неврологического дефицита может являться основой для разработки способа прогнозирования индивидуального риска развития профессиональных нейроинтоксикаций.

**Финансирование.** Работа осуществлялась за счёт средств, выделяемых для выполнения государственного задания ФГБНУ ВСИМЭИ.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность врачам клиники ФГБНУ ВСИМЭИ за организацию обследования и формирование групп.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

(пп. 9, 15-17, 19, 20, 22, 23, 28 см. References)

1. Мешакова Н.М., Лемешевская Е.П., Шаяхметов С.Ф., Журба О.М. Гигиенический мониторинг основных неблагоприятных факторов в производствах винилхлорида и поливинилхлорида в Восточной Сибири. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; 10: 42-47.
2. Мубаракوف Р.Г., Трегер Ю.А. Производственное объединение ОАО «Сааянскхимпласт» - ведущий производитель ПВХ. Пластические массы. 2012; 12: 7-9.
3. Мешакова Н.М., Соседова Л.М., Шаяхметов С.Ф. *Токсико-гигиенические аспекты влияния условий труда на здоровье работающих в производстве винилхлорида и поливинилхлорида: монография*. Иркутск: НЦРВХ СО РАМН; 2014:166.
4. Могиленкова Л.А. Воздействие винилхлорида на состояние здоровья работающих в производственных условиях (Обзор). *Профилактическая медицина*. 2011; 11: 558-571.
5. Шаяхметов С.Ф., Дьякович М.П., Мешакова Н.М. Оценка профессионального риска нарушения здоровья работников предприятий химической промышленности. *Медицина труда и промышленная экология*. 2008; 8: 27-33.
6. Боденкова Г.М. Проблемы и перспективы производства винилхлорида и его токсичность (Обзор). *Безопасность в техносфере*. 2017; 5 (6): 68-76.
7. Дорогова В.Б., Шаяхметов С.Ф., Журба О.М. Влияние винилхлорида на состояние здоровья работающих. *Фундаментальные исследования*. 2014; 7-3: 616-620.
8. Захаренков В.В. и др. Специфичность иммунного ответа на действие различных производственных факторов. *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. 2010; 75 (4): 24-27.
10. Чурилов Л.П. Аутоиммунная регуляция клеточных функций, антигеном человека и аутоиммунитет: смена парадигмы. *Медицина XXI век*. 2008; 13(4): 10-20.
11. Иванов П.В., Лобанова О.С., Бедулева Л.В., Бедулева Л.В. Механизм индукции и регуляции аутоиммунных реакций в модели экспериментального энцефаломиелимита. *Российский иммунологический журнал*. 2013; 7,2-3 (1): 230-231.
12. Дьякович О.А., Дьякович М.П. Оценка качества жизни работающих на производстве винилхлорида и поливинилхлорида. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2013. 91(3): 64-67.
13. Поletaev A.B. *Молекулярная диспансеризация (новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека): методические рекомендации для врачей*. Москва: «Иммункулус»; 2014: 80.
14. Боденкова Г.М., Тимофеева С.С. *Профессиональные риски для здоровья и иммунореактивность работающих в современном производстве винилхлорида: монография*. Иркутск: Изд-во ИРНТУ; 2017: 155.
18. Рожественский Л.М. Цитокины и вопросы экстренной/ранней терапии лучевых поражений человека. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2007; 19 (1): 46-53.
21. Жданов Г.Н., Герасимова М.М. Оценка роли аутоиммунных воспалительных реакций в патогенезе церебральной ишемии. *Неврологический вестник*. 2003; 35 (3-4): 13-17.
24. Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н. А., Кильсенбаева Ф.А., Симбирцев А. С. Активация местного иммунитета слизистой оболочки околоносовых пазух у больных хроническим гнойным риносинуситом при внутривенном применении Беталейкина. *Мед. иммунол.* 2000; 1 (2): 59-64.
25. Лямина С.В., Малышев И.Ю., Малышев И.Ю. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10-5: 930-935.
26. Серебрянникова С.Н., Семинский И.Ж., Семенов Н.В., Гузовская Е.В. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012; 115 (8): 5-7.
27. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Хорева М.В. *Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа*. М.: РГМУ, 2001: 151.
29. Друкская М.С., Носенко М.А., Атретхань К.С.Н., Ефимов Г.А., Недоспасов С.А. Интерлейкин - 6 от молекулярных механизмов передачи сигнала к физиологическим функциям и терапевтическим мишеням. *Молекулярная биология*. 2015; 49 (6): 937.

30. Крючкова Е.Н., Сааркопель Л.М., Яцына И.В. Особенности иммунного ответа при хроническом воздействии промышленных аэрозолей. *Гигиена и санитария*. 2016; 95 (11): 1058-1061.

## References

1. Meshchakova N.M., Lemeshevskaya E.P., Shayahmetov S.F., Zhurba O.M. Hygienic monitoring of the main unfavorable factors in the production of vinyl chloride and polyvinylchloride in Eastern Siberia. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2017; 10: 42-47. (in Russian)
2. Mubarakov R.G., Treger Yu.A. Production Association JSC "Sayanskkhimplast" - the leading manufacturer of PVC. *Plasticheskie massy*. 2012; 12: 7-9.
3. Meshchakova N.M., Sosodova L.M., Shayahmetov S.F. *Toxico-hygienic aspects of the influence of working conditions on the health of workers in the production of vinyl chloride and polyvinyl chloride: monograph* [Токсико-гигиенические аспекты влияния условий труда на здоровье работников в производстве винилхлорида и поливинилхлорида: монография]. Irkutsk: NCRVH SO RAMN; 2014:166. (in Russian)
4. Mogilenkova L.A. The impact of vinyl chloride on the health of workers in production conditions (Review). *Profilakticheskaya medicina*. 2011; 11: 558-571. (in Russian)
5. Shayahmetov S.F., D'yakovich M.P., Meshchakova N.M. Professional risk assessment violations of the health of workers in chemical industry. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2008; 8: 27-33. (in Russian)
6. Bodienkova G.M. Problems and prospects of vinyl chloride production and its toxicity (Review). *Bezopasnost' v tekhnosfere*. 2017; 6 (5): 68-76. (in Russian)
7. Dorogova V.B., Shayahmetov S.F., Zhurba O.M. The effect of vinyl chloride on the health of workers. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 7-3: 616-620. (in Russian)
8. Zaharenkov V.V. in dr. The specificity of the immune response to the action of various production factors. *Byull. VSNЦ SO RAMN*. 2010; 75 (4): 24-27. (in Russian)
9. Bodienkova G.M., Alekseev R.Yu., Boklazhenko E.V., Kurchevchenko S.I. Inflammation mediators in employees in chronic exposure to neurotoxicants. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2014; 27(4): 619-626.
10. Churilov L.P. Autoimmune regulation of cellular functions, rights and autoimmunonika antigen: a paradigm shift. *Medicina XXI vek*. 2008; 13 (4): 10-20. (in Russian)
11. Ivanov P.V., Lobanova O.S., Beduleva L.V., Beduleva L.V. The mechanism of induction and regulation of autoimmune reactions in the model of experimental encephalomyelitis. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal*. 2013; 7,2-3 (1): 230-231. (in Russian)
12. D'yakovich O.A., D'yakovich M.P. Assessment of the quality of life of workers working on the production of vinyl chloride and polyvinyl chloride. *Byulleten' VSNЦ SO RAMN*. 2013; 3(91): 64-67. (in Russian)
13. Poletaev A.B. *Molecular medical examination (new approaches to the early manifestation of pathological changes in the human body): methodological recommendations for physicians* [Молекулярная диспансеризация (новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека): методические рекомендации для врачей]. Moscow: «Иммункулус»; 2014: 80. (in Russian)
14. Bodienkova G.M., Timofeeva S.S. *Professional health risks and immunoreactivity of working in modern production of vinyl chloride: monograph* [Professional'nye riski dlya zdorov'ya i immunoreaktivnost' rabotayushchih v sovremennom proizvodstve vinilhlorida: monografiya]. Irkutsk: Izd-vo IРНТУ; 2017: 155. (in Russian)
15. Nagalakshmi M., Murphy E., McClanahan T., de Waal Malefyt R. Expression patterns of IL-10 ligands and receptor gene families provide leads for biological characterization. *Int. Immunopharmacol.* 2004; 4: 577-592.
16. Jung J. H. Effect of quercetin on impaired immune function in mice exposed to irradiation. *Nutr. Res. Pract.* 2012; 6 (4): 301-307.
17. Kidd. P. Th1/Th2 Balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Alternative medicine review*. 2003; 8(3): 223-246.
18. Rozhdestvenskiy L.M. Cytokines and emergency questions *Medicina ehkstreml'nykh situatsij*. 2007; 19 (1): 46-53. (in Russian)
19. Zayas E., da Silva M., Jamur M. C., Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J. Histochem. Cytochem.* 2014; 62(10): 698-738.
20. Zaichik A.Sh., Churilov L.P., Utekhin V.J. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease. *Pathophysiology (Elsevier)*. 2008; 15 (3): 191-207.
21. Zhdanov G.N., Gerasimova M.M. Evaluation of the role of autoimmune inflammatory reactions in the pathogenesis of cerebral ischemia. *Neurologicheskij vestnik*. 2003; 35 (3-4): 13-17. (in Russian)
22. Kimura A., Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th 17 balans. *Eur. J. Immunol.* 2010; 40 (7): 1830-1835.
23. Vandenebeele P., Galluzzi, L., et al. Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010; 11 (10): 700-714.
24. Aznabaeva L.F., Aref'eva N.A., Kil'senbaeva F.A., Simbircev A. S. Activation of local immunity of the mucous membrane of the paranasal sinuses in patients with chronic purulent rhinosinusitis with intravenous application of Betaleukin. *Med. immunol.* 2000; 1 (2): 59-64. (in Russian)
25. Lyamina S.V., Malyshev I.Yu., Malyshev I.Yu. Polarization of macrophages in the current concept of the formation of an immune response. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 10-5: 930-935. (in Russian)
26. Serebrennikova S.N., Seminskij I.Zh., Semenov N.V., Guzovskaya E.V. Interleukin-1, interleukin-10 in the regulation of the inflammatory process. *Sibirskij medicinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2012; 115 (8): 5-7. (in Russian)
27. Koval'chuk L.V., Gankovskaya L.V., Horeva M.V. *System of cytokines, complement and modern methods of immune analysis* [Sistema citokinov, komplementa i sovremennye metody immunnogo analiza]. Moscow: RGMU, 2001: 151. (in Russian)
28. Tohmi M., Tsuda N., Zheng Y. et al. The cellular and behavioral consequences of interleukin-1 alpha penetration through the blood-brain barrier of neonatal rats: a critical period for efficacy. *Neuroscience*. 2007; 150(1): 234-250.
29. Drukchaya M.S., Nosenko M.A., Atrathany K.S.N., Efimov G.A., Nedospasov S.A. Interleukin - 6 from molecular mechanisms of signal transmission to physiological functions and therapeutic targets. *Molekulyarnaya biologiya*. 2015; 49 (6): 937. (in Russian)
30. Kryuchkova E.N., Saarkopel' L.M., Yacyna I.V. Features of the immune response in chronic exposure to industrial aerosols. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 95 (11): 1058-1061. (in Russian)