Original Research Article

© Коллектив авторов, 2022
УДК 57.083.3/57.021/613.6

Врожденный и адаптивный иммунитет у работников ведущих профессий производства хлористого калия в условиях воздействия мелкодисперсной пыли

О.В. Долгих[1], Д.Г. Дианова[1,2], Н.А. Никоношина[1]

[1]ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, ул. Монастырская, д. 82, г. Пермь, 614045, Российская Федерация

[2]ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, ул. Полевая, д. 2, г. Пермь, 614081, Российская Федерация

Резюме

Введение. Загрязнение воздушной среды производственных помещений мелкодисперсной пылью способствует дисбалансу факторов неспецифического и специфического иммунитета, повышая риск развития донозологических состояний у работающего населения.

Цель работы – изучить особенности фагоцитарной активности и субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у рабочих, занятых в производстве хлористого калия.

Материалы и методы. Группа наблюдения – 54 человека, работники основных профессий производства хлористого калия. Группа сравнения – 67 человек, не имеющих профессионального контакта с вредными производственными факторами. Период проведения – 2019–2022 гг. Условия труда работников ведущих профессий производства хлористого калия характеризуются воздействием вредных факторов производственной среды, наиболее значимым из которых является мелкодисперсная пыль. Выполнена оценка фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови. Уровень экспрессии кластера дифференцировки $CD25^+$ и $CD95^+$ на Т-лимфоцитах определен методом проточной цитометрии Материалы статьи подготовлены по результатам выполнения НИР в рамках Отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора по проблемам гигиены пп. 2.2.18 «Разработка подходов к ранней диагностике производственно обусловленных заболеваний с применением технологий геномного и постгеномного анализа у работников, связанных с вредными факторами условий труда» НИОКТР № 121081900044-4.

Результаты. Установлено повышенное содержание мелкодисперсной пыли в воздушной среде производственных помещений на рабочих местах машинистов мельниц, центрифуговщиков, фильтровальщиков, аппаратчиков гранулирования и сушки по отношению к рабочей среде работников административно-управленческого аппарата: по критерию содержания частиц фракции $PM_{2,5}$ – в 6,6 раза, фракции PM_{10} – в 7 раз. Выявлено, что у работников группы наблюдения на 20 % снижена способность нейтрофилов к поглощению и перевариванию инородных частиц (p = 0,047), тогда как процентное содержание $CD25^+$- и $CD95^+$-лимфоцитов ниже значений, полученных в группе сравнения, на 30 и 60 % соответственно (p = 0,001–0,046).

Заключение. Показано влияние приоритетного компонента загрязнения воздуха рабочей зоны (мелкодисперсная пыль) на состояние врожденного и адаптивного иммунитета у работников ведущих профессий в условиях производства хлористого калия. Показатели врожденного (фагоцитарное число) и адаптивного ($CD25^+$-лимфоциты, $CD95^+$-лимфоциты) иммунитета рекомендуется использовать для задач ранней диагностики иммунной дисфункции и формирования профессионально обусловленных заболеваний у работников, контактирующих с мелкодисперсными частицами пыли.

Ключевые слова: медицина труда, фагоцитоз, CD-иммунограмма, иммунный профиль, наночастицы.

Для цитирования: Долгих О.В., Дианова Д.Г., Никоношина Н.А. Врожденный и адаптивный иммунитет у работников ведущих профессий производства хлористого калия в условиях воздействия мелкодисперсной пыли // Здоровье населения и среда обитания. 2022. Т. 30. № 4. С. 63–69. doi: https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-4-63-69

Сведения об авторах:

✉ **Долгих** Олег Владимирович – д.м.н., заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора; e-mail: oleg@fcrisk.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4860-3145.

Дианова Дина Гумяровна – д.м.н., старший научный сотрудник отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора; профессор кафедры фармакологии ФГОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России; e-mail: dianovadina@rambler.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0170-1824.

Никоношина Наталья Алексеевна – младший научный сотрудник отдела иммунобиологических методов диагностики, аспирант ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора; e-mail: nat08.11@yandex.ru; ORCID: https://orcid.org/0000- 0001-7271-9477.

Информация о вкладе авторов: концепция и дизайн исследования: *Долгих О.В., Дианова Д.Г.*; сбор данных: *Никоношина Н.А.*; анализ и интерпретация результатов: *Долгих О.В., Дианова Д.Г.*; литературный обзор: *Никоношина Н.А.*; подготовка рукописи: *Никоношина Н.А.* Все авторы ознакомились с результатами работы и одобрили окончательный вариант рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование выполнено с соблюдением этических требований Хельсинкской декларации ВМА 2000 г. и протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г. Исследование одобрено ЛЭК ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора (Протокол № 1 от 03.02.2020). От всех участников было получено информированное добровольное согласие.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Статья получена: 20.03.22 / Принята к публикации: 04.04.22 / Опубликована: 29.04.22

Innate and Adaptive Immunity in Workers of the Main Occupations Exposed to Fine Particulate Matter in Potassium Chloride Production

Oleg V. Dolgikh,[1] Dina G. Dianova,[1,2] Natalya A. Nikonoshina[1]

[1]Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Street, Perm, 614045, Russian Federation

[2]Perm State Pharmaceutical Academy, 2 Polevaya Street, Perm, 614081, Russian Federation

Summary

Background: Workplace air pollution with fine particulate matter in industrial premises contributes to imbalance of nonspecific and specific immunity factors, increasing the risk of developing premorbid conditions in workers.

Objective: To study the features of phagocytic activity and subpopulation T-lymphocytes composition in workers engaged in the potassium chloride production.
Material and methods: The study was conducted in 2019–2022 within the Research Program of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing on hygiene problems, Clause 2.2.18 "Development of approaches to early diagnosis of production-related diseases using genomic and postgenomic analysis technologies in workers associated with harmful factors of working conditions", R&D No. 121081900044-4. The observation group consisted of 54 workers of the main occupations exposed, inter alia, to fine respirable particulate matter in potassium chloride production. The comparison group included 67 individuals having no occupational exposure to industrial hazards. We evaluated the phagocytic activity of peripheral blood leuko¬cytes and determined the level of $CD25^+$ and $CD95^+$ differentiation cluster expression on T-lymphocytes by flow cytometry.
Results: We measured high airborne concentrations of fine particles at workplaces of mill, centrifuge and filter operators, granulation and drying workers that were 6.6 and 7 times higher than those of $PM_{2.5}$ and PM_{10} in the working environment of the administrative staff, respectively. We also observed that the ability of neutrophils to absorb and digest foreign particles was 20 % lower in the workers of the observation group ($p = 0.047$), while the proportions of $CD25^+$ and $CD95^+$ lymphocytes in them were 30 % and 60 % lower than those in the comparison group, respectively ($p = 0.001–0.046$).
Conclusion: We established the effect of fine particulate matter as a priority workplace air pollutant on innate and adaptive immunity in workers of the main occupations in the potassium chloride production facility. Parameters of innate (phagocytic number) and adaptive ($CD25^+$ and $CD95^+$ lymphocytes) immunity are recommended for use in early diagnosis of immune dysfunction and the development of occupational diseases in workers with inhalation exposure to fine particles.
Keywords: occupational medicine, phagocytosis, CD-immunogram, immune profile, nanoparticles.

For citation: Dolgikh OV, Dianova DG, Nikonoshina NA. Innate and adaptive immunity in workers of the main occupations exposed to fine particulate matter in potassium chloride production. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2022;30(4):63–69. (In Russ.) doi: https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-4-63-69

Author information:
✉ Oleg V. **Dolgikh**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Immunobiological Diagnostics, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies; e-mail: oleg@fcrisk.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4860-3145.
Dina G. **Dianova**, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Immunobiological Diagnostics, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies; Professor of the Department of Pharmacology, Perm State Pharmaceutical Academy; e-mail: dianovadina@rambler.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0170-1824.
Natalya A. **Nikonoshina**, Junior Researcher, Department of Immunobiological Diagnostics, postgraduate student, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies; e-mail: nat08.11@yandex.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7271-9477.
Author contributions: study conception and design: *Dolgikh O.V., Dianova D.G.*; data collection: *Nikonoshina N.A.*; analysis and interpretation of results: *Dolgikh O.V., Dianova D.G.*; literature review: *Nikonoshina N.A.*; draft manuscript preparation: *Nikonoshina N.A.* All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.
Compliance with ethical standards: The study was carried out in compliance with the ethical requirements of the WMA Declaration of Helsinki 2000 and the Oviedo Convention on Human Rights and Biomedicine 1999. Study approval was provided by the Local Ethics Committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies (Minutes No. 1 of February 3, 2020). Informed consent was obtained from all participants.
Funding: The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.
Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.
Received: March 20, 2021 / Accepted: April 4, 2022 / Published: April 29, 2022

Введение. Технологические производственные процессы на предприятиях черной и цветной металлургии, в машиностроении, химической и горнорудной промышленности, в плавильном производстве и производстве строительных материалов, на станциях перегрузки мусора и обогатительных фабриках, при добыче и переработке полезных ископаемых сопровождаются образованием большого объема мелкодисперсной пыли [1]. Присутствие взвешенных частиц в воздухе рабочей зоны производственных помещений существенно влияет на здоровье и производительность лиц, занятых в производстве [2]. Мелкодисперсные пылевые частицы представляют опасность для здоровья: воздействие взвешенных частиц в воздухе рабочей зоны вызывает развитие респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний, усугубляет течение бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита [3–6]. Избыточная запыленность воздуха рабочей зоны увеличивает риск развития рака легких, у женщин повышает риск преждевременных родов, низкого веса плода при рождении и его гибель [7]. Усугубляется вероятность развития деменции и болезни Альцгеймера при загрязнении воздушной среды производственных помещений $PM_{2.5}$ [4]. Более того, иммунологические изменения при ингаляционной экспозиции мелкодисперсной пыли способствуют повышенной восприимчивости организма к инфекционным заболеваниям, включая туберкулез и новую коронавирусную инфекцию [8, 9]. Транспорт мелкодисперсных взвешенных частиц из органов дыхания в систему кровообращения и другие органы осуществляется профессиональными фагоцитами (нейтрофилы, моноциты, тканевые макрофаги, дендритные и тучные клетки) [9]. Так, фракция твердых частиц размером менее 2,5 мкм при ингаляционном поступлении идентифицируется в печени, почках [10]. Нейтрофилы, мигрируя в очаг поражения и лимфатические узлы и взаимодействуя с лимфоцитами, запускают адаптивный иммунный ответ. Фагоцитирующие клетки могут оказывать влияние на продукцию интерлейкинов и пролиферацию лимфоцитов. Функциональная связь дыхательной системы с иммунной системой обусловливает системный эффект мелкодисперсной пыли на весь организм [9].

Химический состав и размеры взвешенных частиц являются ведущими факторами, определяющими их эффекты на иммунную систему. Кроме того, возраст человека также может обуславливать степень выраженности иммунного ответа на мелкодисперсную пыль [1, 9, 11, 12]. В альвеолярных макрофагах частицы диаметром менее 10 мкм (PM_{10}) инициируют неспецифическую защиту через активацию TLR4, в то время как частицы размером менее 2,5 мкм ($PM_{2.5}$) посредством генерации активных форм кислорода [13]. Между тем обнаружен ингибирующий эффект $PM_{2.5}$ на альвеолярные макрофаги, вызванный блокадой TLR2 и TLR4 [14]. Показано, что $PM_{2.5}$ снижали способность мононуклеаров периферической крови человека ограничивать рост и распространение *M. tuberculosis*, а также блокировали экспрессию маркера активации (CD69) на иммунокомпетентных клетках [15].

Таким образом, существующие доказательства о губительном влиянии взвешенных частиц в воздухе рабочей зоны на организм человека требуют дальнейшего изучения особенностей неспецифической резистентности и специфических иммунных реакций у лиц, непосредственно контактирующих с мелкодисперсными частицами на рабочем месте.

Цель исследования – изучить показатели фагоцитоза и уровень экспрессии маркеров дифференцировки Т-лимфоцитов у работников, контактирующих с мелкодисперсными частицами пыли в условиях производства хлористого калия.

Материалы и методы. Исследование выполнено с соблюдением этических требований Хельсинкской декларации ВМА 2000 г. и протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г. В ходе настоящего исследования изучены показатели врожденного и адаптивного звеньев иммунного ответа у 121 работника предприятия в условиях производства хлористого калия. Группа наблюдения – 54 человека, работники основных профессий в производстве хлористого калия (машинист мельниц, центрифуговщик 3-го разряда, центрифуговщик 4-го разряда, фильтровальщик, аппаратчик гранулирования, аппаратчик сушки). Условия труда работников ведущих профессий характеризуются воздействием мелкодисперсной пыли. Группа сравнения – 67 человек, не имеющих профессионального контакта с вредными производственными факторами (работники административно-управленческого аппарата). Обследуемые работники обеих групп сопоставимы по возрасту, рабочему стажу и гендерному составу (табл. 1).

Критерии включения в исследование: работники различных профессий предприятия по выпуску хлористого калия, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие инфекционно-воспалительных заболеваний в стадии обострения, участие в другом исследовании. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и использование персональных данных.

Выполнено определение содержания массовой доли и дисперсного состава пылевых частиц в воздухе рабочей зоны (анализатор пыли DustTrak 8533). Пробы воздуха исследовали на содержание мелкодисперсной пыли размерами менее 2,5 мкм ($PM_{2,5}$) и размерами менее 10 мкм (PM_{10}).

Оценка фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови выполнена с помощью тестов, основанных на регистрации поглощения объектов фагоцитоза. Рассчитывали процент фагоцитоза, фагоцитарное число (ФЧ). Для идентификации $CD3^+/CD25^+$-лимфоцитов и $CD3^+/CD95^+$-лимфоцитов использован метод проточной цитометрии (проточный цитометр Becton Dickinson).

Статистический анализ данных выполнен с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft). Проверку распределения количественных данных выполняли с помощью статистического критерия Колмогорова – Смирнова. Данные, имеющее нормальное распределение, представлены в виде среднего арифметического значения (*M*), стандартного отклонения (σ) и 95%-го доверительного интервала для среднего (95% ДИ). Для проверки нулевых гипотез о равенстве средних значений между двумя независимыми группами с нормальным распределением применялся двухвыборочный *t*-критерий. Сравнение выборочных данных с референтными значениями выполнялось с использованием одновыборочного критерия Вилкоксона. Для оценки связи исследуемых ответов с воздействием фактора рассчитывали отношение шансов (OR), относительный риск (RR) и 95%-й доверительный интервал для отношения шансов и относительного риска. Уровень значимости (*p*), на котором проводилась проверка нулевых гипотез, принимался равным 0,05.

Результаты. По результатам исследования установлено, что содержание мелкодисперсных частиц на рабочем месте работников основных специальностей выше, чем на рабочем месте работников административно-управленческого аппарата: $PM_{2,5}$ – в 6,6 раза, PM_{10} – в 7 раз (табл. 2).

Оценка показателей врожденного иммунного ответа (фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови) выявила статистически значимое ($p = 0,047$) снижение в среднем в 1,2 раза фагоцитарного числа у работников предприятия, непосредственно контактирующих с мелкодисперсными частицами на рабочем месте, относительно значений, идентифицированных у работников, трудовой процесс которых исключает

Таблица 1. **Сравнительная характеристика обследованных работников, занятых на предприятии по производству хлористого калия**

Table 1. **Comparative characteristics of the surveyed workers employed at the potassium chloride production facility**

Показатель / Indicator	Группа сравнения / Comparison group *n* = 67	Группа наблюдения / Observation group *n* = 54
Мужчины, чел. (%) / Men, *n* (%)	33 (49,3)	17 (31,2)
Женщины, чел. (%) / Women, *n* (%)	34 (50,7)	37 (68,8)
Возраст, лет, *M* (σ) / Age, years, *M* (σ)	38,84 (2,20)	39,60 (5,60)
Стаж, лет, *M* (σ) / Years of employment, *M* (σ)	11,40 (2,30)	11,14 (2,88)

Таблица 2. **Массовые концентрации мелкодисперсных фракций в воздухе на рабочих местах предприятия по производству хлористого калия, мг/м³**

Table 2. **Mass concentrations of fine particulate matter in the workplaces air of the potassium chloride production facility, mg/m³**

Точка обследования, рабочее место / Sampling point, workplace	$PM_{2,5}$	PM_{10}
Административные помещения, изолированные от производства / Administrative premises isolated from production	0,083	0,098
Рабочие места по основным специальностям / Workplaces on the main specialties	0,547	0,691

https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-4-63-69
Оригинальная исследовательская статья

контакт с вредными производственными факторами (табл. 3).

Выполненное цитофлюориметрическое исследование продемонстрировало, что процентное содержание $CD3^+/CD25^+$-лимфоцитов у работников основных профессий статистически значимо ($p = 0,046$) и в 1,3 раза ниже значений, выявленных у работников административно-управленческого аппарата. Обнаружено, что в периферической крови работников, непосредственно контактирующих с мелкодисперсными частицами на рабочем месте, статистически значимо ($p = 0,001–0,022$) и снижено в среднем в 1,6 раза количество $CD3^+/CD95^+$-лимфоцитов (относительное и абсолютное) по сравнению с результатами, полученными у лиц этого же производства, не подвергающихся воздействию вредных производственных факторов. У работников и работниц группы наблюдения содержание Т-лимфоцитов, экспонирующих кластер дифференцировки CD95, статистически значимо ($p < 0,05$) и ниже референтного уровня.

У обследуемых группы наблюдения доля проб крови с пониженным фагоцитарным числом, отражающим поглотительную способность фагоцитов, относительно референтного интервала составила 51,9 против 32,8 % в группе сравнения (кратность снижения 1,6 раза). Следует отметить, что у работников основных профессий по сравнению с референтными значениями во всех пробах крови отмечено снижение процентного и абсолютного содержания $CD3^+/CD95^+$-лимфоцитов, а процентного и абсолютного количества $CD3^+/CD25^+$-лимфоцитов – в 42,9 раза и 28,6 % соответственно.

Установлена связь экспозиционной нагрузки с мелкодисперсными взвешенными частицами с понижением поглотительной способности фагоцитов у работников, непосредственно контактирующих с мелкодисперсными частицами на рабочем месте (OR = 2,20; 95 % ДИ = 1,05–4,60; $p < 0,05$). Выявлено изменение показателя, характеризующего активность нейтрофилов, в виде снижения фагоцитарного числа у работниц и работников группы наблюдения (RR = 1,58; 95 % ДИ = 1,30–2,42, $p < 0,05$).

Обсуждение. При воздействии на организм мелкодисперсной пыли, одного из ведущих вредных компонентов загрязнения воздуха рабочей зоны на предприятии по выпуску хлористого калия, в результате сложной взаимосвязи элементов врожденного и адаптивного иммунитета формируется ответная реакция организма на экспозицию. Разделение иммунной системы человека на врожденный (неспецифический) иммунитет и адаптивный (специфический) иммунитет в определенной степени является условным. Обе системы иммунитета функционируют в тесном взаимодействии и совместно решают различные задачи. Врожденная иммунная система – это эволюционно консервативная система защиты хозяина, первая линия защиты на воспаление и на внедрение инфекции. Тогда как адаптивный иммунитет является антигензависимым и антигенспецифическим, отвечает за формирование иммунологической памяти.

Фагоцитозу принадлежит важнейшая роль в предотвращении развития инфекционного процесса, дифференцировке и обновлении клеток, гомеостазе тканей [16]. Доказана роль профессиональных фагоцитов в элиминации раковых клеток [17]. Очевидно, фагоциты необходимы не только для устранения чужеродного агента и апоптотических клеток из организма, но и для и активации других иммунных клеток путем секреции ряда цитокинов. Так, нейтрофилы могут дополнительно передавать сигналы клеткам адаптивной иммунной системы, инициируя развитие адекватного иммунного ответа [18, 19]. В системе *in vivo* показано, что фагоциты способны индуцировать экспрессию маркера ранней активации CD25 и быстрое деление Т-клеток, при этом данный эффект являлся дозозависимым [20]. Однако фагоцитирующие клетки, нагруженные высокими дозами антигена (гаптена), являются неэффективными активаторами Т-клеток, что приводит к анергии лимфоцитов. Чтобы фагоцитировать ненужные клетки, фагоцит должен получить сигнал «найди меня», «съешь меня» и т. д. Ежесекундно в организме около двух миллионов эритроцитов и миллион иммунокомпетентных клеток, гибнущих по механизму апоптоза и генерирующих соответствующие сигналы для фагоцитов, уничтожаются посредством фагоцитоза [21]. Клетки организма (гаметы, лимфоциты и

Таблица 3. **Показатели врожденного и адаптивного иммунного ответа у работников предприятия по производству хлористого калия, *M* (σ); 95% ДИ**

Table 3. **Indicators of innate and adaptive immune response in workers of the potassium chloride production facility, *M* (σ); 95 % CI**

Показатель / Indicator	Референтный интервал / Reference interval	Группа сравнения / Comparison group ($n = 67$)	Группа наблюдения / Observation group ($n = 54$)	t	p
Процент фагоцитоза, % / Phagocytosis percentage, %	35–60	46,30 (3,45) 45,47–47,13	41,50 (3,57) 40,55–42,45	1,13	0,260
Фагоцитарное число, у.е. / Phagocytic number, c.u.	0,8–1,2	1,02 (0,11) 0,99–1,05	0,85 (0,10) 0,82–0,88	2,00	0,047
$CD3^+/CD25^+$-лимфоциты, % / $CD3^+/CD25^+$ lymphocytes, %	13–24	17,90 (2,62) 17,27–18,53	13,64 (2,54) 12,91–14,37	2,01	0,046
$CD3^+/CD25^+$-лимфоциты, 10^9/дм^3 / $CD3^+/CD25^+$ lymphocytes, 10^9/dm^3	0,19–0,56	0,31 (0,04) 0,30–0,32	0,25 (0,06) 0,23–0,27	1,03	0,305
$CD3^+/CD95^+$ -лимфоциты, % / $CD3^+/CD95^+$ lymphocytes, %	25–49	25,25 (3,59) 24,39–26,11	15,42 (2,81)* 14,67–17,17	2,16	0,001
$CD3^+/CD95^+$-лимфоциты, 10^9/дм^3 / $CD3^+/CD95^+$ lymphocytes, 10^9/dm^3	0,43–0,97	0,46 (0,07) 0,44–0,48	0,28 (0,06)* 0,26–0,30	2,30	0,022

Примечание: * – различие с референтными значениями, $p < 0,05$.
Note: * compared to the reference range, $p < 0.05$.

др.), маркированные FAS, также фагоцитируются и элиминируются из организма [22, 23].

Система CD95/CD95L теперь, по-видимому, выполняет более сложную биологическую функцию, чем предполагалось ранее. Доказано наличие у мембранного белка CD95 (Fas) не только апоптотической функции, но и неапоптотической активности [24, 25]. Установлено, что апоптотические и неапоптотические сигнальные пути с участием Fas не являются антагонистами и не коррелируют между собой, однако являются взаимозависимыми [24]. Доказана весомая роль молекулы-рецептора Fas в регуляции дифференцировки, пролиферации В-лимфоцитов и выработке иммуноглобулинов [26]. Установлено что CD95-антиген повышает дифференцировку Th1 и завершенность фагоцитоза [18, 25]. При наличии мелкодисперсной пыли в организме наблюдается развитие иммунного ответа в направлении Th2 [27]. Дисбаланс в системе Th1/Th2 негативно сказывается на взаимосвязи между факторами специфического и неспецифического иммунитета. Активация CD95-неапоптотического сигнального пути в гибнущих клетках позволяет им продуцировать цитокины (включая MCP1 и IL8), привлекая профессиональные фагоциты в очаг воспаления. Взаимозависимые апоптотическая и неапоптотическая функции Fas способствуют рекрутированию профессиональных и непрофессиональных антигенпрезентирующих клеток в очаге воспаления, накоплению фагоцитов в месте внедрения антигена (гаптена), а затем элиминации умирающей клетки. Лигирование Fas стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов моноцитарными макрофагами. Таким образом, CD95 способствует развитию эффективного иммунного ответа [24, 25]. Между тем молекулярные механизмы, лежащие в основе переключения между различными сигнальными апоптотическими и неапоптотическими каскадами с участием Fas, остаются неустановленными и требуют их дальнейшей расшифровки.

Очевидно, тесная взаимосвязь между врожденным иммунитетом и адаптивным иммунитетом, а также их способность к взаимной активации достаточно сложно регулируются. Фагоцитозу отводится важная роль в запуске адаптивного иммунного ответа. При этом Т-лимфоциты, будучи центральным звеном адаптивного иммунитета, секретирующим набор цитокинов, участвуют в регуляции механизмов врожденного иммунитета. Наличие статистически значимых связей установленных отклонений показателей врожденного иммунитета с вредными производственными факторами (мелкодисперсная пыль) подтверждает роль взвешенных частиц в иммунном дисбалансе и нарушение взаимосвязи между факторами неспецифической (фагоцитоз) и специфической (субпопуляция Т-лимфоцитов) защиты организма.

Понимание того, что врожденный и адаптивный иммунитет — это взаимосвязанные и взаимозависимые части единой, интегрированной иммунной системы, позволяет выявить на ранних стадиях дефекты того или иного фактора неспецифической или специфической защиты при воздействии мелкодисперсной пыли и своевременно принять адекватные меры по снижению риска формирования производственно обусловленных нарушений здоровья работников.

Заключение. Содержание мелкодисперсных частиц фракций $PM_{2,5}$ и PM_{10} в рабочей среде работников основных специальностей, занятых в производстве хлористого калия, до 7 раз превышает аналогичные значения на рабочих местах работников административно-управленческого аппарата. В группе наблюдения установлено угнетение фагоцитарной активности по критерию фагоцитарного числа, а также снижение содержания Т-лимфоцитов с $CD25^+$- и $CD95^+$-маркерами клеточной дифференцировки относительно группы сравнения. Показатели врожденного иммунитета (фагоцитарное число) и адаптивного иммунитета ($CD3^+$/$CD25^+$-лимфоциты и $CD3^+$/$CD95^+$-лимфоциты) могут быть рекомендованы для раннего выявления иммунного дисбаланса и формирования производственно обусловленных нарушений здоровья у работников промышленных предприятий, подвергающихся воздействию мелкодисперсной пыли.

Список литературы

1. Калаева С.З., Чистяков Я.В., Муратова К.М., Чеботарев П.В. Влияние мелкодисперсной пыли на биосферу и человека // Известия ТулГУ. Науки о Земле. 2016. № 3. С. 40—63.
2. Nadali A, Arfaeinia H, Asadgol Z, Fahiminia M. Indoor and outdoor concentration of PM_{10}, $PM_{2.5}$ and PM_1 in residential building and evaluation of negative air ions (NAIs) in indoor PM removal. *Environ Pollut Bioavailab.* 2020;32:47-55. doi: 10.1080/26395940.2020.1728198
3. Azarov AV, Zhukova NS, Antonov FG. Water-spray systems reducing negative effects of fine-dispersion dust at operator's workplaces of machine-building industries. *Procedia Eng.* 2017;206:1407-1414. doi: 10.1016/j.proeng.2017.10.653
4. Kim H, Kim WH, Kim YY, Park HY. Air pollution and central nervous system disease: A review of the impact of fine particulate matter on neurological disorders. *Front Public Health.* 2020;8:575330. doi: 10.3389/fpubh.2020.575330
5. Saygın M, Gonca T, Öztürk Ö, *et al.* To investigate the effects of air pollution (PM_{10} and SO_2) on the respiratory diseases asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Turk Thorac J.* 2017;18(2):33-39. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2017.16016
6. Aghababaeian H, Dastoorpoor M, Ghasemi A, Kiarsi M, Khanjani N, Araghi Ahvazi L. Cardiovascular and respiratory emergency dispatch due to short-term exposure to ambient PM_{10} in Dezful, Iran. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2019;11(4):264-271. doi: 10.15171/jcvtr.2019.44
7. Chu YH, Kao SW, Tantoh DM, Ko PC, Lan SJ, Liaw YP. Association between fine particulate matter and oral cancer among Taiwanese men. *J Investig Med.* 2019;67(1):34-38. doi: 10.1136/jim-2016-000263
8. Sarkar S, Rivas-Santiago CE, Ibironke OA, *et al.* Season and size of urban particulate matter differentially affect cytotoxicity and human immune responses to Mycobacterium tuberculosis. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219122. doi: 10.1371/journal.pone.0219122
9. Nagappan A, Park SB, Lee SJ, Moon Y. Mechanistic implications of biomass-derived particulate matter for immunity and immune disorders. *Toxics.* 2021;9(2):18. doi: 10.3390/toxics9020018
10. Li D, Li Y, Li G, Zhang Y, Li J, Chen H. Fluorescent reconstitution on deposition of $PM_{2.5}$ in lung and extrapulmonary organs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(7):2488-2493. doi: 10.1073/pnas.1818134116
11. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Дианова Д.Г. Особенности аннексинового теста у детей, проживающих в условиях техногенной нагрузки (на примере Пермского края) // Пермский медицинский журнал. 2012. Т. 29. № 2. С. 89–94.

https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-4-63-69
Оригинальная исследовательская статья

12. Jaligama S, Saravia J, You D, *et al.* Regulatory T cells and IL10 suppress pulmonary host defense during early-life exposure to radical containing combustion derived ultrafine particulate matter. *Respir Res.* 2017;18(1):15. doi: 10.1186/s12931-016-0487-4
13. Miyata R, van Eeden SF. The innate and adaptive immune response induced by alveolar macrophages exposed to ambient particulate matter. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011;257(2):209-226. doi: 10.1016/j.taap.2011.09.007
14. Yang L, Li C, Tang X. The impact of $PM_{2.5}$ on the host defense of respiratory system. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:91. doi: 10.3389/fcell.2020.00091
15. Ibironke O, Carranza C, Sarkar S, *et al.* Urban air pollution particulates suppress human T-cell responses to *Mycobacterium Tuberculosis. Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(21):4112. doi: 10.3390/ijerph16214112
16. Kelley SM, Ravichandran KS. Putting the brakes on phagocytosis: „don't—eat—me" signaling in physiology and disease. *EMBO Rep.* 2021;22(6):e52564. doi: 10.15252/embr.202152564
17. Kamber RA, Nishiga Y, Morton B, *et al.* Inter-cellular CRISPR screens reveal regulators of cancer cell phagocytosis. *Nature.* 2021;597(7877):549-554. doi: 10.1038/s41586-021-03879-4
18. Ueno T, Yamamoto Y, Kawasaki K. Phagocytosis of microparticles increases responsiveness of macrophage-like cell lines U937 and THP-1 to bacterial lipopolysaccharide and lipopeptide. *Sci Rep.* 2021;11(1):6782. doi: 10.1038/s41598-021-86202-5
19. Birkle T, Brown GC. I'm infected, eat me! Innate immunity mediated by live, infected cells signaling to be phagocytosed. *Infect Immun.* 2021;89(5):e00476-20. doi: 10.1128/IAI.00476-20
20. Olazabal IM, Martín-Cofreces NB, Mittelbrunn M, Martínez del Hoyo G, Alarcón B, Sánchez-Madrid F. Activation outcomes induced in naïve CD8 T-cells by macrophages primed via „phagocytic" and nonphagocytic pathways. *Mol Biol Cell.* 2008;19(2):701-710. doi: 10.1091/mbc.e07-07-0650
21. Cockram TOJ, Dundee JM, Popescu AS, Brown GC. The phagocytic code regulating phagocytosis of mammalian cells. *Front Immunol.* 2021;12:629979. doi: 10.3389/fimmu.2021.629979
22. Долгих О.В., Дианова Д.Г., Кривцов А.В., Аликина И.Н. Сравнительная оценка показателей апоптоза сперматозоидов у мужчин молодого и среднего возраста методом проточной цитометрии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. Т. 172. № 10. С. 501—504. doi: 10.47056/0365-9615-2021-172-10-501-504
23. Dolgikh OV, Dianova DG, Kazakova OA. Vanadium in the environment as a risk factor causing negative modification of cell death (scientific review). *Health Risk Analysis.* 2020;(4):155-168. doi: 10.21668/health.risk/2020.4.18.eng
24. Le Gallo M, Poissonnier A, Blanco P, Legembre P. CD95/Fas, non-apoptotic signaling pathways, and kinases. *Front Immunol.* 2017;8:1216. doi: 10.3389/fimmu.2017.01216
25. Guégan JP, Legembre P. Nonapoptotic functions of Fas/CD95 in the immune response. *FEBS J.* 2018;285(5):809-827. doi: 10.1111/febs.14292
26. Yamada A, Arakaki R, Saito M, Kudo Y, Ishimaru N. Dual role of Fas/FasL-mediated signal in peripheral immune tolerance. *Front Immunol.* 2017;8:403. doi: 10.3389/fimmu.2017.00403
27. Castaceda AR, Vogel CFA, Bein KJ, Hughes HK, Smiley-Jewell S, Pinkerton KE. Ambient particulate matter enhances the pulmonary allergic immune response to house dust mite in a BALB/c mouse model by augmenting Th2- and Th17-immune responses. *Physiol Rep.* 2018;6(18):e13827. doi: 10.14814/phy2.13827

References

1. Kalaeva SZ, Chistyakov YaV, Muratova KM, Chebotarev PV. Influencing fine-dispersed dust upon biosphere and human. *Izvestiya TulGU. Nauki o Zemle.* 2016;(3):40-63. (In Russ.)
2. Nadali A, Arfaeinia H, Asadgol Z, Fahiminia M. Indoor and outdoor concentration of PM_{10}, $PM_{2.5}$ and PM_1 in residential building and evaluation of negative air ions (NAIs) in indoor PM removal. *Environ Pollut Bioavailab.* 2020;32:47-55. doi: 10.1080/26395940.2020.1728198
3. Azarov AV, Zhukova NS, Antonov FG. Water-spray systems reducing negative effects of fine-dispersion dust at operator's workplaces of machine-building industries. *Procedia Eng.* 2017;206:1407-1414. doi: 10.1016/j.proeng.2017.10.653
4. Kim H, Kim WH, Kim YY, Park HY. Air pollution and central nervous system disease: A review of the impact of fine particulate matter on neurological disorders. *Front Public Health.* 2020;8:575330. doi: 10.3389/fpubh.2020.575330
5. Saygın M, Gonca T, Öztürk Ö, *et al.* To investigate the effects of air pollution (PM_{10} and SO_2) on the respiratory diseases asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Turk Thorac J.* 2017;18(2):33-39. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2017.16016
6. Aghababaeian H, Dastoorpoor M, Ghasemi A, Kiarsi M, Khanjani N, Araghi Ahvazi L. Cardiovascular and respiratory emergency dispatch due to short-term exposure to ambient PM_{10} in Dezful, Iran. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2019;11(4):264-271. doi: 10.15171/jcvtr.2019.44
7. Chu YH, Kao SW, Tantoh DM, Ko PC, Lan SJ, Liaw YP. Association between fine particulate matter and oral cancer among Taiwanese men. *J Investig Med.* 2019;67(1):34-38. doi: 10.1136/jim-2016-000263
8. Sarkar S, Rivas-Santiago CE, Ibironke OA, *et al.* Season and size of urban particulate matter differentially affect cytotoxicity and human immune responses to Mycobacterium tuberculosis. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219122. doi: 10.1371/journal.pone.0219122
9. Nagappan A, Park SB, Lee SJ, Moon Y. Mechanistic implications of biomass-derived particulate matter for immunity and immune disorders. *Toxics.* 2021;9(2):18. doi: 10.3390/toxics9020018
10. Li D, Li Y, Li G, Zhang Y, Li J, Chen H. Fluorescent reconstitution on deposition of $PM_{2.5}$ in lung and extrapulmonary organs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(7):2488-2493. doi: 10.1073/pnas.1818134116
11. Zaitseva NV, Dolgikh OV, Dianova DG. Peculiarities of annex test in children living in conditions of man-caused load (at the example of Perm Krai). *Permskiy Meditsinskiy Zhurnal.* 2012;29(2):89-94. (In Russ.)
12. Jaligama S, Saravia J, You D, *et al.* Regulatory T cells and IL10 suppress pulmonary host defense during early-life exposure to radical containing combustion derived ultrafine particulate matter. *Respir Res.* 2017;18(1):15. doi: 10.1186/s12931-016-0487-4
13. Miyata R, van Eeden SF. The innate and adaptive immune response induced by alveolar macrophages exposed to ambient particulate matter. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011;257(2):209-226. doi: 10.1016/j.taap.2011.09.007
14. Yang L, Li C, Tang X. The impact of $PM_{2.5}$ on the host defense of respiratory system. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:91. doi: 10.3389/fcell.2020.00091
15. Ibironke O, Carranza C, Sarkar S, *et al.* Urban air pollution particulates suppress human T-cell responses to *Mycobacterium Tuberculosis. Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(21):4112. doi: 10.3390/ijerph16214112
16. Kelley SM, Ravichandran KS. Putting the brakes on phagocytosis: „don't—eat—me" signaling in physiology and disease. *EMBO Rep.* 2021;22(6):e52564. doi: 10.15252/embr.202152564
17. Kamber RA, Nishiga Y, Morton B, *et al.* Inter-cellular CRISPR screens reveal regulators of cancer cell

phagocytosis. *Nature*. 2021;597(7877):549-554. doi: 10.1038/s41586-021-03879-4
18. Ueno T, Yamamoto Y, Kawasaki K. Phagocytosis of microparticles increases responsiveness of macrophage-like cell lines U937 and THP-1 to bacterial lipopolysaccharide and lipopeptide. *Sci Rep*. 2021;11(1):6782. doi: 10.1038/s41598-021-86202-5
19. Birkle T, Brown GC. I'm infected, eat me! Innate immunity mediated by live, infected cells signaling to be phagocytosed. *Infect Immun*. 2021;89(5):e00476-20. doi: 10.1128/IAI.00476-20
20. Olazabal IM, Martin-Cofreces NB, Mittelbrunn M, Martínez del Hoyo G, Alarcón B, Sánchez-Madrid F. Activation outcomes induced in naïve CD8 T-cells by macrophages primed via „phagocytic" and nonphagocytic pathways. *Mol Biol Cell*. 2008;19(2):701-710. doi: 10.1091/mbc.e07-07-0650
21. Cockram TOJ, Dundee JM, Popescu AS, Brown GC. The phagocytic code regulating phagocytosis of mammalian cells. *Front Immunol*. 2021;12:629979. doi: 10.3389/fimmu.2021.629979
22. Dolgikh OV, Dianova DG, Krivtsov AV, Alikina IN. Comparative evaluation of the parameters of spermatozoa apoptosis of young and middle-aged men by flow cytometry. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*. 2021;172(10):501-504. (In Russ.) doi: 10.47056/0365-9615-2021-172-10-501-504
23. Dolgikh OV, Dianova DG, Kazakova OA. Vanadium in the environment as a risk factor causing negative modification of cell death (scientific review). *Health Risk Analysis*. 2020;(4):155-168. doi: 10.21668/health.risk/2020.4.18.eng
24. Le Gallo M, Poissonnier A, Blanco P, Legembre P. CD95/Fas, non-apoptotic signaling pathways, and kinases. *Front Immunol*. 2017;8:1216. doi: 10.3389/fimmu.2017.01216
25. Guegan JP, Legembre P. Nonapoptotic functions of Fas/CD95 in the immune response. *FEBS J*. 2018;285(5):809-827. doi: 10.1111/febs.14292
26. Yamada A, Arakaki R, Saito M, Kudo Y, Ishimaru N. Dual role of Fas/FasL-mediated signal in peripheral immune tolerance. *Front Immunol*. 2017;8:403. doi: 10.3389/fimmu.2017.00403
27. Castaceda AR, Vogel CFA, Bein KJ, Hughes HK, Smiley-Jewell S, Pinkerton KE. Ambient particulate matter enhances the pulmonary allergic immune response to house dust mite in a BALB/c mouse model by augmenting Th2- and Th17-immune responses. *Physiol Rep*. 2018;6(18):e13827. doi: 10.14814/phy2.13827