

На правах рукописи

Ланин Дмитрий Владимирович

**НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ
ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ И
ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ НА СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ
ИММУННОЙ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ**

14.02.01 - Гигиена

14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология
(медицинские науки)

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Пермь – 2014

Работа выполнена в ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь

Научные консультанты:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Зайцева Нина Владимировна

Черешнев Валерий Александрович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
ФБУЗ «Российский регистр потенциально
опасных химических и биологических ве-
ществ» Роспотребнадзора, г. Москва, замести-
тель директора

Хамидулина Халидя Хизбулаевна

доктор медицинских наук, профессор
ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная
медицинская академия» Минздрава России, за-
ведующий кафедрой общественного здоровья и
здравоохранения №1

Борщук Евгений Леонидович

доктор медицинских наук, профессор
ГБОУ ВПО "Южно-Уральский государствен-
ный медицинский университет" Минздрава
России, проректор по научной, инновационной
и международной работе

Телешева Лариса Федоровна

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России

Защита состоится «16» октября 2014 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.04 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ПГМА имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайтах www.pdma.ru, www.vak.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «____» _____ 2014 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Сандакова Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В Концепции долгосрочного социально-экономического развития РФ до 2020 г. и Прогнозе долгосрочного социально-экономического развития РФ до 2030 г. поставлены задачи по созданию и модернизации высокопроизводительных рабочих мест, увеличению производительности труда и ВВП, что невозможно обеспечить без создания благоприятных условий для развития способностей человека, улучшения условий жизни российских граждан и качества окружающей среды. Все эти мероприятия должны способствовать сохранению и укреплению здоровья человека, без которого невозможно выполнения намеченных мер.

Современный этап наряду с положительными сторонами социально-экономического прогресса характеризуется постоянным, глобальным и стабильным загрязнением среды обитания, прежде всего в районах интенсивного освоения на промышленно развитых территориях. Доклад ООН о развитии человеческого потенциала в России 2013 г. предполагает обеспечение глобальной устойчивости развития РФ путем решения социально-экономических задач на основе принципов «зеленой» экономики, предусматривающих одновременное решение глобальных экологических проблем. Одним из ключевых вызовов устойчивому развитию современности и на долгосрочную перспективу для России является загрязнение окружающей среды. Сегодня 56,3 млн. человек (55% городского населения страны) проживают в городах с высоким уровнем загрязнения. Весомый вклад в это загрязнение вносят химические факторы. Проживание и работа в условиях повышенной экспозиции химических веществ и соединений является фактором риска нарушения здоровья населения, а также изменений и нарушений регуляторных и адаптивных систем (иммунной и нейроэндокринной) [П.Ф. Забродский, 2002; Н.В. Зайцева с соавт., 2011; Н.Ф. Измеров с соавт., 2002, 2012; Г.Г. Онищенко с соавт., 2004, 2011; M. Lippmann *et al.*, 2009; L.M. Schell, M. Denham, 2003]. Вместе с тем, до настоящего времени вопросы гигиенической оценки системных регуляторных и адаптивных нарушений, связанных с воздействием внешнесредовых и производственных химических факторов риска полностью не решены, в том числе вследствие недостаточного изучения закономерностей изменения иммунной и нейроэндокринной систем у различных экспонированных возрастных групп, неполного анализа нарушений регуляторных систем, ассоциированных с экспозицией химическими факторами, фрагментарности перечня и критериальных уровней маркерных показателей экспозиции и негативных эффектов со стороны иммунной и нейроэндокринной регуляции.

В настоящее время общепризнанной является концепция о «триединой» регуляторной «метасистеме», в которую включается нейроэндокринный

и иммунный контуры регуляции. Являясь по существу интегративными и адаптивными системами организма, они осуществляют регуляцию всех жизненных функций [Е.А. Корнева, 2005; А.Б. Полетаев с соавт., 2002; В.А. Черешнев с соавт., 2000-2014], при этом нейроэндокринная и иммунная системы оказывают взаимные регуляторные влияния. Наличие нейроэндокринного контроля иммунной системы суммированы в многочисленных статьях и монографиях [В.В. Абрамов, Т.Я. Абрамова, 1996; И.Г. Акмаев, В.В. Гриневич, 2001; Н.Н. Кеворков с соавт., 1993; Е.А. Корнева с соавт., 1988; А.Ј. Tilbrook, I.J. Clarke, 2006; J.I. Webster, R. Glaser, 2008]. В 80-х годах прошлого века появились данные о том, что иммунокомпетентные клетки способны к синтезу ряда гормонов и нейропептидов, а также цитокинов, оказывающих регуляторное влияние на нервную и эндокринную системы [Абрамов В.В., Абрамова Т.Я., 1996; Е.А. Корнева, 2005; Е.М. Smith, 2008; Talabér G. *et al.*, 2013]. Все это позволило говорить о появлении нового научного направления, которое различные авторы называют: иммунофизиология, нейроэндокриноиммунология и т. д. Эта наука изучает механизмы взаимодействия и взаимосвязи основных регулирующих и адаптивных систем [Е.А. Корнева 2005, В.А. Черешнев с соавт., 2002]. Указанные системы выступают соучастниками в адаптации организма к внешнесредовым факторам риска, в том числе и химической природы, при этом, воздействие данных факторов может приводить к срыву адаптационных механизмов и нарушению взаимосвязей между данными системами [В.А. Черешнев, 2000].

Многочисленные эпидемиологические исследования показали связь роста числа заболеваний с влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды. Во многих из этих исследований имеются указания на связь техногенных химических факторов среды обитания с патологией нервной и эндокринной систем (вегетососудистая дистония, невроз, неврозоподобный синдром [Н.В. Зайцева с соавт., 2011], йоддефицитные заболевания [К.П. Лужецкий, 2010; Н.В. Зайцева с соавт., 2011], нарушения репродуктивной сферы [В.Б. Алексеев, 2009; P. Nicolopoulou-Stamati *et al.*, 2007]). На территориях с поликомпонентным загрязнением атмосферного воздуха органическими соединениями и металлами, отмечается превышение уровня заболеваний органов дыхания с аллергокомпонентом в 4,6 раза, в 1,6 раза повышена распространенность патологии иммунной системы [Зайцева Н.В. с соавт., 2011; О.Ю. Устинова с соавт., 2012]. Более того, по мнению Н.А. Tilson [1998], некоторые техногенные химические вещества оказывают комплексное влияние на всю нейроэндокринную систему. Также показано влияние внешнесредовых химических факторов на все звенья иммунного регуляторного контура. Так, например, доказана способность SO₂ и NO₂ снижать фагоцитарную активность макрофагов (врождённый иммунитет) или нарушение пролифера-

ции и созревания тимоцитов (адаптивный иммунитет) под воздействием диоксинов и ряда тяжелых металлов [R.R. Dietert, 2009]. Хорошо документирована связь аллергопатологии и загрязнения окружающей среды [О.В. Долгих, 2002; J.L. Mauderly, E. Garshick, 2009]. Вместе с тем, необходимо учитывать изменение взаимных регуляторных влияний рассматриваемых систем в условиях воздействия химических факторов [В.А. Черешнев, 2000].

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

Цель исследования: разработка научно-методических основ гигиенического анализа и профилактики последствий воздействия химических производственных и внешнесредовых факторов риска на состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции.

Основные задачи:

1. Выполнить гигиеническую оценку качества объектов производственной среды и среды обитания с выделением приоритетных химических факторов риска и маркеров экспозиции, влияющих на регуляторные системы.
2. Дать углубленную комплексную оценку закономерностей изменения иммунной и нейроэндокринной систем у взрослых, экспонированных к производственным нагрузкам.
3. Выполнить комплексную углубленную оценку закономерностей изменения иммунной и нейроэндокринной систем у детей, экспонированных к внешнесредовым нагрузкам.
4. Провести комплексный анализ системных нарушений процессов регуляции, их особенностей и взаимосвязей, ассоциированных с экспозицией химическими факторами, научно и методически обосновать перечень и крите-

риальные уровни маркерных показателей экспозиции и негативных эффектов со стороны иммунной и нейроэндокринной регуляции.

5. Разработать концептуальную математическую модель взаимосвязей механизмов иммунной и нейроэндокринной регуляции в условиях экспозиции химических факторов для прогноза нарушений механизмов регуляции на примере бактериальной инфекции.

6. Оценить роль нейроэндокринных механизмов в регуляции функций иммунной системы (на примере экспериментальных моделей).

7. Разработать научно обоснованные гигиенические рекомендации для маркирования и профилактики нарушений регуляторных систем, связанных с воздействием неблагоприятных химических факторов внешней и производственной среды.

Теоретическая значимость и научная новизна работы

Научный аспект работы заключается в углублении и расширении теоретических основ гигиенического анализа влияния химических факторов на состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции. В результате комплексного анализа проблемы нарушения нейроэндокринной и иммунной регуляции при воздействии химических внешнесредовых и производственных факторов получены следующие научные данные:

- установлены ассоциированные с экспозицией химическими факторами закономерности изменений комплекса показателей регуляторных систем, заключающиеся в напряженности функционирования механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, повышении аллергической настроенности организма, а также сдвигах нейроэндокринной системы, свидетельствующих о включении и напряженности стрессовых и компенсаторно-приспособительных механизмов. В частности, обнаружены нарушения фагоцитарной активности, сдвиги в субпопуляционном составе лимфоцитов, повышение содержания эозинофилов, IgE, изменение концентрации стресс-реализующего гормона кортизола, тиреоидных и ряда половых гормонов, а также серотонина;

- разработаны методические подходы к анализу и выявлены системные взаимосвязи параметров иммунной и нейроэндокринной регуляции в условиях экспозиции ряда органических соединений и металлов, заключающиеся в реаранжировке и появлении новых, не идентифицируемых у неэкспонированных групп связей, разработаны алгоритмы для их оценки;

- научно обоснованы маркеры экспозиции (металлы и органические соединения) и их реперные уровни, а также маркеры эффекта (фагоцитарная активность, содержание ряда цитокинов и иммуноглобулинов, субпопуляционный состав лимфоцитов, функциональная активность гипофизарно-надпочечниковой, гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-гонадной осей и

серотонина) для регуляторных систем в условиях воздействия различных химических факторов;

- разработана математическая модель описания процессов нейроэндокриноиммунной регуляции в условиях экспозиции химических факторов окружающей и производственной среды, на основе которой выполнена концептуальная постановка и предложен метод оценки и прогнозирования возможности возникновения, клинической манифестации и тяжести бактериальной инфекционной патологии как признака иммунной недостаточности, опосредованной экспозицией;

- в экспериментальных моделях доказана нейроэндокринная регуляция функций врождённого иммунитета, заключающаяся в участии адренергических механизмов в регуляции функций фагоцитирующих клеток глюкокортикоидными и тиреоидными гормонами;

- научно обоснованы основные направления медико-профилактических мероприятий по снижению негативных последствий воздействия внешнесредовых и производственных химических факторов на состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции.

Практическая значимость и внедрение результатов работы

Результаты выполненных исследований являются основой для доказательства причинного вреда здоровью населения и работников на основе выявленных причинно-следственных связей при проведении экспертиз, расследований, исследований последствий экспозиций внешнесредовых и производственных химических факторов (компонент нейроэндокринной и иммунной регуляции); методов и способов диагностики, алгоритмов оценки, обоснование контроля техногенной нагрузки, проведения плановых и внеплановых надзорных мероприятий, разработке направлений гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий. Полученные результаты могут быть использованы в практике углубленных исследований населения и работающих для обоснования дальнейшей тактики ведения лиц с нарушенными функциональными показателями нейроэндокриноиммунной регуляции.

Диссертационная работа является частью исследований в рамках федеральной целевой программы "Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009-2014 годы)", утвержденной постановлением правительства РФ от 27.10.2008 № 791. Материалы использованы для выполнения государственных заданий в рамках отраслевой ведомственной программы «Гигиеническая безопасность России: проблемы и пути обеспечения (на 2006-2010 гг.)» (утв. руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека Российской Федерации 31.12.2005 г.) и отраслевой научно-исследовательской программы «Гигиеническое обоснование минимизации

рисков для здоровья населения России» (на 2011-2015 гг.) (утв. руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека Российской Федерации 21.12.2010 г.). Часть исследований проведена в рамках ведомственных целевых программ Пермского края: «Профилактика массовых неинфекционных заболеваний, обусловленных влиянием факторов среды обитания человека в Пермском крае» (Гигиена и здоровье) и «Модернизация и обеспечение деятельности системы государственного санитарно-эпидемиологического надзора («Санитарный щит») в Пермском крае» в 2009-2011 гг. и на период до 2014 года (утв. Гл. гос. санитарным врачом по Пермскому краю 28.12.2008 г.).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». Результаты исследований использованы при подготовке нормативно-методических документов: информационно-методических писем управления Роспотребнадзора по Пермскому краю «Маркеры техногенно опосредованных нарушений нейрогуморальной регуляции иммунной системы» (утв. Приказом зам. руководителя № 161 от 04.10.2013 г.), «Моделирование процессов нейроиммуноэндокринной регуляции при воздействии на здоровье техногенных химических факторов» (утв. Приказом зам. руководителя № 55 от 14.03.2014 г.); методических рекомендаций «Особенности иммунной регуляции и их диагностика в условиях влияния на здоровье внешнесредовых техногенных химических факторов» (утв. Приказом зам. руководителя № 56 от 14.03.2014 г.), «Критерии регуляции жизненного цикла клетки в условиях влияния техногенных химических факторов на население» (утв. Приказом зам. руководителя № 56 от 14.03.2014 г.).

Результаты исследования использованы при разработке патентов: «Способ диагностики вторичных иммунодефицитных состояний человека, связанных с химическим контаминантом» (Патент РФ на изобретение № 2452963 от 10.06.2012); «Способ количественного определения специфических иммуноглобулинов G к конъюгату формальдегид-сывороточный человеческий альбумин в сыворотке крови» (Патент РФ на изобретение № 2473908 от 27.01.2013); «Способ прогнозирования популяционных нарушений биотрансформации чужеродных веществ, обусловленных воздействием техногенных химических факторов среды обитания» (Патент РФ на изобретение № 2497120 от 27.10.2013).

Материалы диссертационной работы используются при преподавании дисциплин «Техногенно-обусловленная патология человека» и «Оценка последствий воздействия техногенной среды на человека» магистерской программы 022000.68 «Окружающая среда и здоровье человека» и использованы при подготовке учебного пособия по дисциплине «Большой практикум по

диагностике техногенно-обусловленной патологии» для студентов специальности 020801.65 Экология биологического факультета Пермского государственного национального исследовательского университета (акт внедрения от 29.05.2014).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Техногенные химические факторы окружающей и производственной среды являются факторами риска формирования системных разноуровневых нарушений иммунной и нейроэндокринной регуляции. Потенциальный риск реализуется как в свойственных для всех экспонированных групп негативных эффектах (I тип): дисбаланс и напряженность про- и противооксидантных механизмов, повышение аллергической настроенности организма, преобладание угнетающих влияний на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови. Так и негативных эффектах прямо опосредованных экспозицией конкретных химических веществ (II тип): достоверно зависимое снижение функциональной активности В-звена иммунной системы, изменения содержания субпопуляций лимфоцитов, модуляция регуляторных нейроэндокринных механизмов. Как I, так и II типы ответа могут манифестировать в конкретные нозологические формы или быть латентными, не имеющими клинических проявлений (ранними) нарушениями здоровья.
2. У экспонированных к химическим веществам работающих и детей, проживающих в условиях воздействия органических соединений и металлов происходит реаранжировка значимости и силы ассоциативных причинно-следственных связей, заключающаяся в трансформации межсистемных взаимодействий нейроэндокринной и иммунной систем, детектируемых маркерами экспозиции и эффекта (срыв компенсаторно-приспособительных и адаптационных механизмов и нарушение регуляционных влияний). Адекватным научным инструментарием для описания и прогноза этих процессов являются предложенные подходы к математическому моделированию и концептуальные постановки к их анализу и прогнозу.
3. Экспериментальные модели подтверждают важную роль и взаимосвязь нейроэндокринных механизмов в регуляции функций иммунной системы: так модуляция гидрокортизоном функций фагоцитирующих клеток периферической крови характеризуется активирующим эффектом *in vivo* и угнетающим эффектом *in vitro*, угнетением активности фагоцитирующих клеток брюшной полости и костного мозга; экспериментальный тиреотоксикоз различной тяжести приводит к разнонаправленным изменениям фагоцитарной активности. Адренергические соединения значительно модифицируют описанные эффекты.
4. Современные проблемы потерь здоровья, обусловленные комбинированными экспозициями внешнесредовых и производственных химических

факторов риска, определяют необходимость дальнейшего развития системы обеспечения санитарно-гигиенической безопасности населения, в связи с этим предложены подходы к совершенствованию диагностики, доказательности, контроля, мониторинга и профилактики негативных последствий со стороны нейроэндокринной регуляции иммунной системы, срыв которой приводит к запуску взаимосвязанных механизмов развития патологии иммунной и нейроэндокринной систем, а также заболеваний, опосредованных нарушением их регуляторной функции.

Апробация материалов диссертации проведена на совместном заседании Ученого Совета ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» и межкафедрального научного координационного совета по проблемам общественного здоровья и санитарно-эпидемиологического обеспечения населения и кафедры иммунологии Пермской государственной медицинской академии 26 мая 2014 года.

Результаты исследования доложены и обсуждены на I конференции иммунологов Урала (Екатеринбург, 2001), V Международной конференции «Проблемы загрязнения окружающей среды» (Волгоград - Пермь, 2001), региональной конференции молодых ученых «Современные проблемы экологии, микробиологии и иммунологии» (Пермь, 2002), II конференции иммунологов Урала (Пермь, 2002), Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной памяти профессора Н.Н. Кеворкова «Иммунитет и аллергия: от эксперимента к клинике» (Пермь, 2006), научно-практической конференции с международным участием «Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах» (Пермь, 2010), IX Российской конференции иммунологов Урала (Челябинск, 2011 г.), II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения» (Пермь, 2011), XIV Всероссийском Форуме с международным участием им. академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2011), I Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием "Современные проблемы микробиологии, иммунологии и биотехнологии", (Пермь, 2011), XI Всероссийском съезде гигиенистов и санитарных врачей (Москва, 2012), IV-ой Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2012), Всероссийской научно-практической интернет-конференция «Актуальные проблемы и инновационные технологии в гигиене» (Пермь, 2012), Всероссийской научно-практической конференция с международным участием «Актуальные направления развития социально-гигиенического мониторинга и анализа риска здоровью» (Пермь, 2013), Обь-

единенном иммунологическом форуме (Н.-Новгород, 2013), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы безопасности и оценки риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания» (Пермь, 2014).

Публикации. По результатам исследования опубликовано 69 печатных работ, в том числе 27 в реферируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертационного исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 14.02.01 – Гигиена в части формулы специальности, а также конкретно 2, 3, 4 разделам области исследования и специальности 14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология по формуле специальности и 1, 2 пунктам области исследования.

Личный вклад автора. При планировании, организации, проведении исследований по всем разделам работы доля личного вклада автора составляет не менее 80 %. Формулировка цели, задач, алгоритмов исследований, анализ фактического материала и обобщение результатов полностью проведено автором.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 267 страницах машинописного текста, содержит 62 таблицы, 29 рисунков. Состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографии, включающей 111 отечественных и 201 зарубежный источник, 2 приложений.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы, методы и объём исследования. В работе использован комплекс санитарно-гигиенических, эпидемиологических, статистических, клинико-anamnestических, химико-аналитических и клинико-лабораторных (гематологических, биохимических, иммунологических, иммуноферментных) методов исследования; математического моделирования причинно-следственных связей.

Объекты исследования. *Модели пациентов.* Объектом исследования явились взрослые, имеющие в процессе работы непосредственный контакт с химическими веществами в сравнении с неэкспонированными взрослыми и дети, проживающие на территориях с техногенной химической нагрузкой в сравнении детьми, проживающими в условиях удовлетворительной санитарно-гигиенической ситуации. Всего углубленно обследовано 1432 человека, 651 взрослый (контроль – 252 чел., наблюдение – 399 чел.) и 781 ребенок (контроль – 224 чел., наблюдение - 557 чел.).

В качестве модели пациента среди взрослого населения выбраны мужчины в возрасте 20-60 лет и женщины 20-45 лет, работающие на текстильном, металлургическом и нефтегазовом производстве. Все обследованные взрослые, в соответствии с местом работы, были поделены на группы наблюдения (лица, осуществляющие трудовую деятельность в условиях экспозиции химических веществ) и контроля (лица, не имеющие вредных производственных факторов; административный персонал, метрологи). На каждом предприятии группы были сопоставимы по возрасту и стажу работы ($p < 0,05$; табл. 1).

Таблица 1

Характеристика обследованных работников групп контроля и наблюдения различных предприятий

Предприятие	Группа	Число обследованных (чел.)			Средняя арифметическая (лет)	
		всего	жен.	муж.	возраст	стаж
Текстильное производство (всего 85 чел.)	контроля	35	35	-	38,1	17,6
	наблюдения	50	50	-	36,1	13,9
Металлургическое производство (всего 201 чел.)	контроля	147	87	60	39,6	11,2
	наблюдения	54	19	35	41,9	12,3
Нефтегазовое производство (всего 365 чел.)	контроля	70	16	54	40,3	11,1
	наблюдения	295	56	239	39,4	11,8
Итого 651 чел., из них: контроль – 252 чел.; наблюдение – 399 чел.						

В качестве объектов исследования среди детского населения выбраны дети в возрасте 3-6 лет (из них девочек - 49%, мальчиков - 51%), посещающие детские дошкольные учреждения и проживающие в г. Краснокамск и г. Губаха (территориях с техногенной химической нагрузкой, группы наблюдения) в сравнении с детьми, проживающими в поселке городского типа Ильинский (территория с удовлетворительной санитарно-гигиенической ситуацией, группа контроля) (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика обследованных детей различных населённых пунктов

Населенный пункт	Число обследованных (чел.)		
	всего	девочек	мальчиков
Краснокамск	287	129	158
Губаха	270	151	119
Ильинский	224	101	123
Итого	781	381	400

Экспериментальные модели - крысы-самцы популяции Wistar массой $219,7 \pm 13,5$ г. Животных содержали в условиях лабораторного вивария на стандартной диете. (Фрагмент работы выполнен совместно с д.м.н., профессором С.В. Ширшевым и к.м.н., доцентом Ю.И. Шиловым).

Все обследования в соответствии с объектами исследования проводились с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» и международными соглашениями об экспериментах на животных. Получено положительное заключение о возможности проведения исследования комитета по этике ФБУН «Феде-

ральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Предметом исследований являются среда обитания (пробы атмосферного воздуха, воды питьевой), условия труда, базы данных по заболеваемости населения, карты специализированного клинического обследования, биосубстраты, а также причинно-следственные связи между параметрами иммунной и нейроэндокринной систем. Количественная характеристика объектов, материалов, методов и объемов исследования представлена в табл. 3.

Таблица 3

Объекты, материалы, методы и объем исследований

Объекты и материалы	Методы	Объем исследований
Базы данных Госкомстата 2ТП-воздух, 2ТП-водхоз. Атмосферный воздух в г. Губаха, атмосферный воздух, вода в г. Краснокамск - по данным собственных исследований. Данные Роспотребнадзора (протоколы лабораторных испытаний проб атмосферного воздуха, воды).	Аналитические натурные и расчетные исследования	Качество атмосферного воздуха по 2 городам и воды по 1 городу, среднесуточные и среднегодовые исследования за 3 года по 15 компонентам
Производственная среда – материалы аттестации рабочих мест, результаты производственного контроля, результаты химико-аналитического анализа содержания веществ в воздухе рабочей зоны на рабочих местах	Химико-аналитического анализа содержания веществ в воздухе рабочей зоны на рабочих местах	3 предприятия; 60 рабочих мест; 17 компонентов
Дети, проживающие на территории г. Губаха, г. Краснокамск и территории сравнения (поселок городского типа Ильинский)	Углубленная оценка здоровья по результатам клинического обследования. Статистическая обработка карт клинического обследования	781 человек, 781 карта клинического обследования
Работники компании текстильного, металлургического, нефтегазового производств	Углубленная оценка здоровья по результатам клинического обследования. Статистическая обработка карт клинического обследования	651 человек, 651 карт клинического обследования
Биосреда (кровь)	Химико-аналитическое исследование контаминантов крови	Идентификация от 4 до 10 химических факторов, всего более 11000 элементоопределений в крови
	Клинико-лабораторная диагностика: гематологические, биохимические, иммуноферментные, иммунологические методы	Более 57000 определений по 83 клинико-лабораторным показателям
Крысы-самцы популяции Wistar	Гематологические, иммунологические, иммуноферментные методы	71 особь; идентификация 25 относительных и абсолютных параметров всего более 1500 определений; 61 ИФА определение
Параметры химико-аналитического исследования, клинико-лабораторные показатели	Методы параметрической и непараметрической статистики, матричный метод, факторный анализ	Более 28490 единиц информации,
Маркеры экспозиции, клинико-лабораторные показатели	Модели логистической регрессии «маркер экспозиции - маркер эффекта» Математическое модели эволюции риска	Около 275 достоверных моделей и 50 прогнозных моделей

Для оценки связи условий труда с состоянием здоровья работающих использовались эпидемиологические описательно-оценочные и аналитические методы исследования, включающие расчет отношения шансов (OR), относительного риска (RR) и этиологической доли ответов, обусловленной воз-

действием фактора профессионального риска (EF). Для оценки достоверности полученных данных использовался 95%-й доверительный интервал (CI). Наличие связи считали достоверно установленной при нижней границе CI больше 1. Сравнительный анализ маркерных патологических изменений системных связей регуляторных процессов, обусловленных воздействием исследуемых факторов, осуществляли в эпидемических исследованиях по уровню и динамике заболеваемости отдельными видами аллергопатологии (аллергический ринит, атопический дерматит) и отдельными нарушениями, вовлекающими иммунный механизм на территории Российской Федерации, Приволжского, Северо-Кавказского ФО и Пермского края. Анализ проведен по статистическим материалам, подготовленным специалистами ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ при содействии специалистов Департамента анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения Министерства здравоохранения РФ за период 2008-2012 гг.

Для оценки условий труда на рабочих местах использованы материалы аттестации рабочих мест, результаты производственного контроля, результаты химико-аналитического анализа содержания веществ в воздухе рабочей зоны на рабочих местах. Информация обобщена в соответствии с Руководством Р 2.2.2006-05. Оценка качества атмосферного воздуха и питьевой воды проводилась по данным собственных, мониторинговых и натуральных наблюдений ГУ «Пермский центр по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды» и Роспотребнадзора по Пермскому краю. Информация обобщена в соответствии с ГН 2.1.6.1338-03, СанПиН 2.1.4.1074-01. Оценка содержания химических факторов в крови проводилось атомно-абсорбционным методом на спектрофотометре Perkin Elmer 3110 и методом капиллярной газовой хроматографии на хроматографе Кристалл 2000 в зависимости от группы обследования с учетом экспозиции загрязняющих веществ и соединений (табл. 4).

Таблица 4

Химические вещества и соединения, определяемые при химико-аналитическом обследовании в крови у обследованных лиц

Группа	Вещество или соединение
Работники текстильного производства	бенз(а)пирен, бензол, о-, п-, м-ксилолы, толуол, марганец, свинец
Работники металлургического производства	ванадий, кремний, марганец, никель
Работники нефтегазового производства	бензол, о-, п-, м-ксилолы, толуол, этилбензол
Дети, проживающие в г. Краснокамск	хлороформ, 1,2-дихлорэтан, дибромхлорметан, дихлорбромметан, бензол, формальдегид, толуол, фенол, о-, м-, п-ксилолы
Дети, проживающие в г. Губаха	метанол, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен
Дети, проживающие в п.г.т. Ильинский	хлороформ, 1,2-дихлорэтан, дибромхлорметан, дихлорбромметан, бензол, формальдегид, толуол, фенол, о-, м-, п-ксилолы, метанол, формальдегид, бенз(а)пирен

Исследование иммунного статуса у детей и взрослых включало CD-фенотипирование, определение фагоцитарной активности лейкоцитов, концентрации иммуноглобулинов (Ig) А, G, М, Е. CD-фенотипирование включало определение относительного и абсолютного числа CD3⁺-, CD3⁺CD25⁺-,

CD3⁺CD95⁻, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD19⁺, CD16⁺56⁺-лимфоцитов при помощи цитофлюориметра FACSCalibur с помощью коммерческих наборов («Becton Dickinson», США). Исследование системы общего фагоцитоза проводили с использованием в качестве объектов фагоцитоза формализированных эритроцитов барана [В.Н. Каплин, 1996; Ю.И. Шилов и др., 1997, 2003]. Содержание сывороточных иммуноглобулинов А, G, М изучали методом радиальной иммунодиффузии по Манчини [Mancini G. *et al.*, 1965]. Концентрацию IgE и цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN γ , TNF α) определяли с помощью тест-систем для ИФА («Вектор-Бест», РФ; «Хема-Медика», РФ). С целью маркирования изменений регуляторах систем у людей определяли содержание в сыворотке крови следующих гормонов: кортизол, тиреотропный гормон (ТТГ), T₄ свободный, дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-с), лептин, пролактин, лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормоны (ФСГ), эстрадиол (у женщин), тестостерон (у мужчин). Кроме того, определяли содержание серотонина. Тесты проводилось с помощью ИФА коммерческими наборами («Хема-Медика», РФ; «IBL» и «DRG Diagnostics», Германия). Оценка показателей системы крови (форменные элементы, гемоглобин) проводилась на гематологическом анализаторе Coulter A^c T 5 diff, Beckman Coulter, США. Для идентификации изменений биохимических параметров проводилось определение малонового диальдегида и антиоксидантной активности плазмы по реакции с тиобарбитуровой кислотой [Стальная И.Д., Гариашвили Т.Г.; 1977], щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гамма-глутамилтрансферазы (γ -ГТ), альбуминов, глюкозы, холестерина общего и липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, а также триглицеридов на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 20 "Thermo Fisher", Финляндия, рассчитывали содержание липопопротеидов очень низкой (ЛПОНП) плотности и индекс атерогенности.

Экспериментальные модели. Для изучения влияния глюкокортикоидов в условиях блокады β -адренергических рецепторов на функции фагоцитирующих клеток 3 группы животных получали соответственно гидрокортизона ацетат («ИмБио», РФ), пропранолола гидрохлорид (ISIS PHARMA GmbH, Германия) и совместное введение этих препаратов в дозах и по схемам описанным ранее (Ю.И. Шилов с соавт., 2001). Для моделирования тиреотоксикоза 2 группы животных получали L-тироксин (Reanal, Венгрия) в дозах и по схеме предложенной [Б.А. Бахметьев с соавт., 1984-1995]. Изучали фагоцитарную активность лейкоцитов методом описанный выше, кислородозависимую микробицидность фагоцитирующих клеток спектрофотометрическим вариантом теста с нитросиним тетразолием (НСТ-тест) [С.М. Гордиенко, 1983; Шилов и др.; 1997-2001]. В опытах *in vitro* исследовали влияние на фа-

гоцитарную активность и кислородозависимую микробицидность (НСТ-тест) адреналина гидрохлорида (в концентрации $0,455 \times 10^{-6}$ М), на фагоцитарную активность тербуталина сульфата (10^{-6} М), гидрокортизона ($1,24 \times 10^{-6}$ М) по методике [Шилов и др., 1998-2001]. Выбор доз и схем введения и концентраций препаратов обоснован ранее [Е.А. Корнева и др., 1998-2001; Б.А. Бахметьев и др., 1984-1995; О.О. Ромашко и др., 1981; С.Н. Шанин и др., 1996; Ю.И. Шилов и др., 1998; D.A. Del Rey *et al.*, 1981].

Математические модели. С целью описания связи между факторами риска среды обитания и показателями регуляторных систем построен типовой алгоритм моделирования взаимосвязей иммунной и нейроэндокринной систем в ответ на бактериальное воздействие в условиях контаминации химическими факторами на основе решения системы дифференциальных уравнений. Для прогнозирования функциональных нарушений под воздействием факторов среды обитания построена математическая модель, учитывающая индивидуальные возрастные особенности организма, накопление функциональных нарушений из-за естественных процессов. Причинно-следственные связи между воздействием химического вещества и ответной реакцией организма («маркер экспозиции - маркер эффекта»), описывали при помощи модели логистической регрессии [D.J. Bartholomew *et al.*, 2008].

Статистическая обработка материала. Для большинства параметров рассчитывали значение средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Также для статистического анализа в ряде случаев использовали матричный метод [М.В. Черешнева с соавт., 2001]. Статистическую достоверность различий оценивали по непарному и парному *t*-критерию Стьюдента, знаковому Т-критерию Вилкоксона. Для оценки изменения связей иммунной и нейроэндокринной систем использовали факторный анализ [Н.Н. Буреева, 2007].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе динамики распространённости аллергических заболеваний (аллергический ринит (поллиноз), атопический дерматит) и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм (нарушения здоровья, выступающие маркером патологических изменений, обусловленных в т.ч. нарушением системных связей регуляторных систем) на территории РФ за период 2008-2012 гг. обнаружена достаточно стабильная частота встречаемости данных типов патологии (рис. 1) как среди всех групп населения, так и среди детей. Однако в распространенности аллергопатологии среди всего населения имеется небольшая тенденция к снижению с 347 случаев на 100 тыс. населения в 2009 г. до 335 случаев в 2012 г. (рис. 1; А). В Приволжском федеральном округе (ФО) распространенность анализируемой аллергопатологии в 1,2 раза превышает уровень РФ в целом. При сравнении данных по отдельным нару-

шениям, вовлекающим иммунный механизм найдено, что в Приволжском ФО динамика этого вида патологии практически повторяет общероссийский тренд в обеих анализируемых группах (рис. 1; В, Г). При анализе динамики аллергических заболеваний на примере территории Пермского края во всех исследуемых группах обнаружено повышение частоты встречаемости аллергической патологии в 1,5 раза (все возрастные группы – в 1,44, дети - в 1,59 раза) в сравнении с заболеваемостью этим видом патологии в РФ (рис. 1; А, Б.). При этом на территории Пермского края за период наблюдения отмечается небольшое снижение патологии данного вида. Так, показатели группы, включающей пациентов всех возрастов, в Пермском крае превышают общероссийские показатели в 1,5-1,52 раза в 2008-2009 гг., а в 2010-2012 г. в 1,37-1,41 раза, однако тенденция превышения общероссийских показателей сохраняется. В Пермском крае в различных возрастных группах в 5-7 раз чаще встречаются отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, чем в среднем по России и по Приволжскому округу (динамика изменения этого вида патологии в Приволжском округе не отличается от общероссийской).

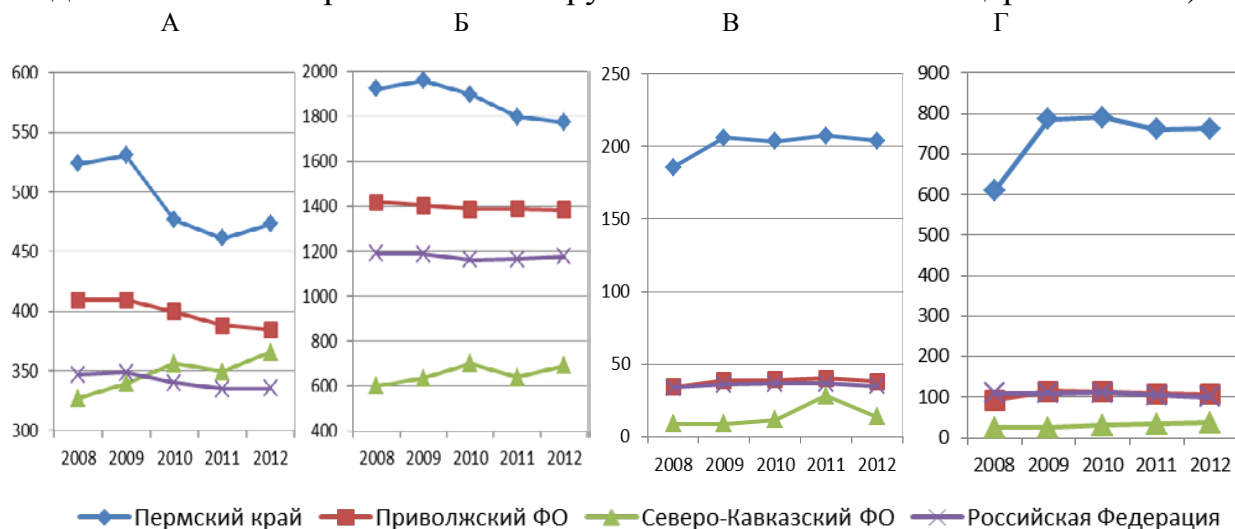


Рис. 1. Динамика заболеваемости аллергопатологиями (аллергический ринит и атопический дерматит) (А, Б) и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм (В, Г) на различных территориях за 2008-2012 гг. А, В – на оси ординат - всего случаев заболеваний на 100 000 населения во всех возрастных группах; Б, Г – то же у детей.

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

В Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году» показано, что одной из приоритетных групп факторов, формирующих негативные тенденции в состоянии здоровья населения РФ, является загрязнение атмосферного воздуха химическими компонентами, в том числе бенз(а)пиреном, бензолом, фенолом, толуолом, формальдегидом, ксилолом, ароматическими углеводородами, марганцем, свинцом, а также загрязнение питьевых вод, в том числе хлорорганическими соединениями. Суммарный вклад этой группы факторов в повышение различных видов заболеваемости в среднем составляет 12,5%, при этом к основным показателям здоровья, ассоциированным с данными факторами, относят заболевания органов дыхания (в т.ч. аллергический ринит) и заболеваемость, связанную с отдельными нарушениями, вовлекающими иммунный механизм. Ориентировочная численность населения подверженного комплексной химической нагрузке, определяемой загрязнением питьевой воды, атмосферного воздуха, продуктов питания и почвы составляет 89,1 млн. человек или 62,6% населения в 48 субъектах РФ, в том числе в Пермском крае. В этом субъекте РФ болезни органов дыхания (в т.ч. аллергический ринит) ассоциированы с загрязнением атмосферного воздуха. Количество вероятных дополнительных случаев аллергического ринита составляет до 12,7 случаев на 100 тыс. населения. Среди химических факторов риска, развития класса болезней, включающих, в том числе нарушения, вовлекающие иммунный механизм, ведущими являются бензол и свинец, дополнительные случаи заболеваемости данным классом болезней, ассоциированные с указанными факторами, составляют до 10,3%. Таким образом, аллергопатология и заболеваемость, связанная с иммунными нарушениями у экспонированных химическими факторами групп населения выше, чем в среднем по популяции. При анализе профессиональной заболеваемости в Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году» отмечается, что наиболее неблагоприятными остаются условия труда при добыче полезных ископаемых и в металлургической отрасли. В структуре профессиональных неизменное место занимают заболевания, вызванные воздействием химических факторов и аллергические заболевания (5,74% и 2,31% соответственно от всех профессиональных заболеваний). Среди химических факторов риска развития класса болезней, включающих, в том числе нарушения, вовлекающие иммунный механизм, ведущими являются бензол и свинец, дополнительные случаи заболеваемости данным классом болезней, ассоциированные с указанными факторами составляют до 10,3%. Таким образом, заболеваемость, связанная с иммунными нарушениями у экспонированных химическими факторами групп населения выше, чем в

среднем по популяции. Исходя из приведенных эпидемиологических и санитарно-гигиенических данных, выбраны исследуемые территории и предприятия Пермского края.

Гигиеническая оценка качества воздуха производственной среды и ее влияние на состояние нейроэндокринной и иммунной систем работающих и связанной с ними заболеваемости

Текстильное производство. Химико-аналитическими исследованиями проб воздуха рабочей зоны на рабочих местах выявлено одновременное присутствие нескольких веществ, потенциально опасных для развития нарушений регуляторных систем. Так, например, на рабочем месте отбельщика содержание о-ксилола составляет 0,023 мг/м³, толуола 0,116 мг/м³, свинца 0,000022 мг/м³, марганца оксида 0,000078 мг/м³, бенз(а)пирена - нижний предел обнаружения в воздухе. Необходимо отметить, что хотя на обследованных рабочих местах определен 2 (допустимый) класс условий труда по химическим факторам и концентрация исследуемых веществ в воздухе рабочей зоны не превышали ПДК, в условиях длительного комбинированного воздействия эти соединения могут оказывать негативное влияние на регуляторные системы работников. Подтверждением длительной комбинированной производственной экспозиции у работниц текстильного производства явилось обнаруженное достоверно повышенное содержание в крови толуола, марганца и свинца по сравнению с контрольной группой (табл. 5).

Таблица 5

Содержание химических веществ и соединений в крови у женщин, работающих на текстильном производстве групп контроля и наблюдения (мг/дм³, $p < 0,05$)

Показатели	Группа наблюдения	Группа контроля	<i>p</i>
Толуол	0,0011±0,0002	н.п.о.*	0,0000
Марганец	0,021±0,002	0,017±0,002	0,003
Свинец	0,164±0,014	0,121±0,011	0,0000

*н.п.о. - ниже предела обнаружения.

В ходе обследования состояния здоровья исследуемых групп было установлено, что наиболее распространенной в обеих группах являлась патология репродуктивной системы (группа наблюдения - 76%, группа контроля - 65,7% обследованных; OR 1,65; 95% CI 0,89-3,03; $p > 0,05$). В структуре экстрагенитальных заболеваний на втором месте (после патологии сердечно-сосудистой системы) находились болезни эндокринной системы, при этом статистически значима была разница между группами (группа наблюдения 38% обследованных, а в контроле - у 31,1%; OR 1,35; 95% CI 1,36-2,42; $p < 0,05$). Анализ заболеваемости позволил установить приоритетные виды патологии и групповые различия в структуре заболеваний. Среди женщин, работающих в условиях воздействия химических факторов, преобладали расстройства вегетативной нервной системы. (45,7% и 22,0%, OR 3,0, 95% CI 1,60-5,4; $p \leq 0,05$). Невоспалительные болезни женских половых органов, про-

являющиеся нарушением овариально-менструального цикла значимо чаще диагностировано у женщин группы наблюдения, чем в группе контроля (14% против 8,5%; OR 1,75; 95% CI 1,01-4,14; $p < 0,05$). В соответствии с характером патологии можно предположить приоритетное неблагоприятное влияние рассматриваемых химических факторов на регуляторные системы и процессы адаптации..

При оценке биохимических показателей, характеризующих активность окислительных процессов в организме, найдено, что в среднем уровень гидроперекиси липидов в сыворотке крови работниц группы наблюдения не выше физиологической нормы, однако, почти в половине случаев (44%), он превышает нормативные значения. Уровень малонового диальдегида в плазме крови, являющегося конечным продуктом окислительного процесса, в 1,3 раза превышает максимальный уровень физиологического предела ($p < 0,001$). Частота регистрации проб со сниженной активностью супероксиддисмутазы в группе наблюдения в 5,8 раза выше показателя в контрольной выборке, что подтверждает истощение ресурсов антиоксидантной системы. При анализе показателей иммунной и нейроэндокринной систем установлено, что основные изменения в группе наблюдения связаны с увеличением функциональной активности гормонального регуляторного контура. Так, в данной группе обнаружено значимое по сравнению с группой контроля увеличение содержания в крови ТТГ (группа наблюдения – $2,4 \pm 0,28$; группа контроля – $1,91 \pm 0,32$ мкМЕ/см³; $p < 0,05$), что свидетельствует об изменениях регуляторного контура гипофизарно-тиреоидной оси. Также найдено значимое повышение содержания глюкокортикоидного стресс-реализующего гормона кортизола (группа наблюдения – $469,4 \pm 57,98$; группа контроля – $322,6 \pm 39,31$ нмоль/см³; $p < 0,001$), что может свидетельствовать о включении стрессовой реакции организма. Несмотря на то, что при анализе средних значений описанные изменения в содержании гормонов не превышают физиологических норм, значимые повышения содержания как условно «регуляторного» (ТТГ), так и условно «регулируемого» (кортизол) гормонов свидетельствует о напряженности адаптивных систем. Кроме того, в группе контроля нет ни одного случая превышения физиологических норм этих гормонов, тогда как в группе наблюдения кортизол повышен у 8%, а ТТГ у 6% женщин. При анализе содержания половых гормонов обращает на себя внимание тенденция к повышению содержания ЛГ в группе наблюдения по сравнению с физиологической нормой в лютеиновую фазу (группа наблюдения – $17,6 \pm 5,1$; физиологическая норма – 0,5-17; контроль – $13,6 \pm 3,7$ МЕд/дм³), которая, однако, не достигает статистически значимого предела ($p > 0,05$) при сравнении с контрольной группой. Анализ нормированных показателей женских половых гормонов говорит о повышении содержания в сыворотке крови пролактина

как в фолликулиновую (нормированный показатель 0,86, нормированный СИ при $p < 0,05$ равен 0,82), так и в лютеиновую фазы (нормированный показатель равен 0,53; СИ при $p < 0,05$ равен 0,43) в группе наблюдения. Анализ показателей неспецифической сенсibilизации организма свидетельствует о выраженном повышении содержания IgE общего в обеих исследуемых группах (группа наблюдения – $123,2 \pm 48,5$; контроль $123,9 \pm 62,3$; физиологическая норма – $0-50 \text{ МЕ/см}^3$). При этом частота встречаемости проб с повышенным содержанием IgE общего в группе наблюдения составляет более половины случаев, тогда как в группе контроля этот показатель равен 41%. Таким образом, анализ изменений регуляторных систем у женщин репродуктивного возраста в условиях воздействия ароматических углеводородов (толуол) и металлов (марганец, свинец) позволил выявить ряд маркеров эффекта, в основном со стороны нейроэндокринного регуляторного контура (изменение содержания кортизола, ТТГ, пролактина, ЛГ); увеличение маркеров сенсibilизации/аллергизации, тенденция к повышению фагоцитарной активности.

Металлургическое производство. Среди химических веществ, воздействующих на работников, преобладающее значение по эффектам на состояние здоровья и, в частности, регуляторные системы, имеют ванадийсодержащие шлаки (пыль) – превышение ПДК в воздухе рабочей зоны в 2,3-17,8 раза; оксид марганца – превышение ПДК в 1,3-7,8 раза; диванадий пентоксид – превышение допустимого уровня в 1,2-5,2 раза и диоксид кремния (при содержании в пыли), среднесменные концентрации которого достигают превышения ПДК в 1,13-2,1 раза. По результатам проведенной на предприятии аттестации рабочих мест выявлено, что согласно Руководства Р 2.2.2006-05, на 80-100% рабочих мест выбранных участков условия труда оценены как вредные (от 1 до 4 степени). При анализе содержания ряда металлов и кремния в сыворотке крови у работающих в условиях воздействия вышеперечисленных химических факторов было найдено значимое повышение уровня ванадия, кремния и марганца по отношению к контролю (табл. 6).

Таблица 6

Содержание химических веществ в крови у лиц групп контроля и наблюдения (мг/дм^3)

Показатели	Группа наблюдения	Группа контроля	<i>p</i>
Ванадий	$0,003 \pm 0,0007$	$0,001 \pm 0,0002$	0,0000
Кремний	$2,49 \pm 0,27$	$1,94 \pm 0,14$	0,0004
Марганец	$0,023 \pm 0,003$	$0,015 \pm 0,002$	0,0000

В структуре заболеваемости у работников, подвергающихся воздействию производственных факторов, преобладали болезни органов дыхания, дисфункция вегетативной нервной системы. Уровень заболеваний дыхательной системы, включающей аллергический ринит, в группе наблюдения в 1,6 раза превышал уровень данной патологии в группе контроля (88,46% и 52,63%; $p < 0,05$). Характерными начальными проявлениями нарушения здоровья от воздействия производственных факторов является нарушение рабо-

ты вегетативной нервной системы с расстройством гомеостаза. Соответственно уровень синдрома вегетативной дисфункции составил в группе наблюдения 61,6% случаев, в группе контроля 36,9% случаев ($p < 0,05$).

Результаты углубленного лабораторного обследования позволили установить истощения ресурсов антиоксидантной системы у работников в условиях воздействия металлов. Установлено достоверное снижение уровня общей антиоксидантной активности плазмы крови (АОА) относительно физиологического уровня у 60% работающих. Оценка показателей, характеризующих содержание форменных элементов крови, позволила установить повышенный уровень сегментоядерных нейтрофилов в крови у 68% обследованных в сравнении с физиологической нормой. Наблюдается разнонаправленное изменение содержания лимфоцитов: так у 23% обследованных группы наблюдения их содержание ниже, а у 44% выше физиологической нормы, хотя значимого изменений средних показателей относительно контрольной группы не выявлено. При анализе показателей иммунной системы обнаружено изменение показателей как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Так со стороны врожденного иммунитета найдено значимое увеличение содержания NK-клеток (CD16⁺56⁺-лимфоцитов), как по относительным (наблюдение - $11,9 \pm 1,18$; контроль - $8,7 \pm 1,07\%$; $p < 0,001$), так и по абсолютным (наблюдение - $0,24 \pm 0,02$; контроль - $0,16 \pm 0,03 \times 10^9 / \text{дм}^3$; $p < 0,001$) показателям в группе наблюдения по сравнению с контролем. Обращает на себя внимание снижение фагоцитарной активности у работающих в условиях воздействия металлов и кремния (нормированный индексный показатель равен - 0,35, CI при $p < 0,05$ равен 0,32). Со стороны адаптивного иммунитета найдено снижение функциональной активности В-звена, так значимо снижено содержание Ig G и Ig M по сравнению с группой контроля. Анализ показателей содержания гормонов в группе наблюдения выявил достоверное повышение содержания кортизола, превышающее нормативные показатели, при этом частота регистрации проб с повышенным содержанием этого глюкокортикоида в данной группе практически в 10 раз выше частоты увеличения этого показателя по сравнению с нормой в контрольной группе. Таким образом, при воздействии металлов и кремния на регуляторные системы у работающих обнаружены сдвиги в содержании ряда субпопуляций лимфоцитов, признаки угнетения иммунной функции (снижения фагоцитарной активности и содержания Ig), а также модуляцию нейроэндокринной системы.

Нефтегазодобывающее предприятие. Воздействие химических факторов на рабочих местах имеет комбинированный характер, основным и постоянным компонентом которого является сумма различных углеводов. Комплекс вредных производственных факторов химической природы представлен преимущественно веществами 2-4 класса опасности (нефть и ее ком-

поненты, а также сероводород). Условия труда на 80-100 % рабочих мест оценены как вредные. Класс условий труда 3.1-3.3. Выполнение технологических операций сопровождается выделением в воздух рабочей зоны химических веществ, преобладающее значение имеют углеводороды алифатические предельные C_{1-10} (в пересчете на C) уровни которых не превышают гигиенические нормативы и дигидросульфид в смеси с углеводородами C_{1-5} (сероводород) содержание которого в воздухе рабочей зоны превышает допустимый уровень в 1,13-3,73 раза. При химико-аналитическом исследовании содержания в крови органических соединений у работников группы наблюдения обнаружено присутствие бензола ($0,0087 \pm 0,0004$ мкг/мл) и толуола ($0,0103 \pm 0,0007$ мкг/мл), содержание которых в крови у работников контрольной группы ниже предела обнаружения ($p < 0,001$).

При сравнительном анализе здоровья работников нефтегазового производства выявлено, что в группе наблюдения заболевания системы кровообращения встречаются в 1,5 раза чаще, чем в группе контроля (42,4% и 28,6%, соответственно, $p < 0,05$), заболевания эндокринной системы и обмена веществ в 2,37 раза чаще (20,34% и 8,57%, соответственно, $p < 0,05$). При оценке связи условий труда, с состоянием здоровья работающих, установлена причинно-следственная связь с условиями работы для заболеваний эндокринной системы (OR=2,72 95% CI =1,08-6,86; RR=2,37 95% CI=1,07-5,26) при этиологической доле EF=57,86% (степень профессиональной обусловленности – высокая).

При анализе маркеров эффекта со стороны регуляторных систем у работающих в условиях воздействия органических соединений найдено значимое отличие показателей антиоксидантной активности плазмы. Так, в группе наблюдения она выше, чем в контроле (группа наблюдения - $38,4 \pm 0,73\%$; контроль - $34,7 \pm 1,7\%$; $p < 0,001$), это говорит о напряженности антиоксидантной системы организма. Также в группе наблюдения имеется относительное повышение содержания мочевой кислоты и ЛПНП по кратностям превышения физиологической нормы по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). При анализе содержания общего белка, а также отдельных белковых фракций обнаружена тенденция к повышению их содержания по сравнению с группой контроля. Ряд фракций повышены и при сравнении с физиологической нормой (α 2-глобулины (группа наблюдения - $9,98 \pm 0,79$; контроль - $6,29 \pm 0,96$ г/дм³; $p < 0,01$; норма - 4-8 г/дм³), β -глобулины (наблюдение - $14,7 \pm 1,03$; контроль - $10 \pm 0,67$ г/дм³; $p < 0,01$; норма – 5-10 г/дм³), γ -глобулины (наблюдение - $20,4 \pm 1,73$; контроль - $13,5 \pm 1,45$ г/дм³; $p < 0,01$; норма - 6-12 г/дм³).

Показатели активности нейроэндокринной и иммунной систем в группе наблюдения демонстрируют следующие особенности: несмотря на наличие повышения содержания общего содержания γ -глобулинов не найдено значи-

мого повышения содержания отдельных фракций иммуноглобулинов, за исключением значимого повышения как при сравнении с группой контроля, так и с физиологической нормой IgE общего (группа наблюдения - $150,11 \pm 20,9$; норма - 0-50; контроль - $88,36 \pm 24,89$ МЕ/см³; $p < 0,01$). В группе наблюдения повышено по сравнению с физиологической нормой и содержание эозинофилов. Показатели функциональной активности фагоцитарного звена иммунной системы в группе наблюдения имеют тенденцию к угнетению. Так, обнаружено значимое снижение абсолютного фагоцитоза (группа наблюдения - $2,18 \pm 0,1$; контроль - $2,42 \pm 0,22 \times 10^9$ /дм³; $p < 0,05$) и фагоцитарного числа (группа наблюдения - $0,85 \pm 0,03$; контроль - $0,99 \pm 0,07$ у.е.; $p < 0,001$), при этом фагоцитарное число при сравнении с физиологической нормой снижено в 44% случаев у работников группы наблюдения. Оценка нормированных по отношению к контролю показателей функций иммунной системы в группе наблюдения показывает снижение также и процента фагоцитоза в группе наблюдения (- 0,67; CI при $p < 0,001$ равен 0,43). Анализ показателей нейроэндокринной системы в группе наблюдения, как по средним (наблюдение - $471,8 \pm 25,1$; контроль - $378,4 \pm 35,53$ нмоль/см³; $p < 0,05$), так и по нормированным (0,54; CI при $p < 0,001$ равен 0,43) величинам выявил повышенное содержание стресс-реализующего гормона кортизола с одновременным повышением относительно контрольной группы концентрации регулирующего его содержание АКТГ (наблюдение - $69,79 \pm 23,32$; контроль - $21,93 \pm 7,6$ пг/см³; $p < 0,001$), что может говорить о наличии стрессовой нагрузки. Найдено увеличение содержания в группе наблюдения по сравнению с контролем и антистрессового нейромедиатора серотонина (наблюдение - $275,7 \pm 14,9$; контроль - $161,7 \pm 20,75$ пг/см³; $p < 0,05$), который может выступать в роли компенсаторного и защитного механизма при стрессовой реакции. Также найдено значимое снижение концентрации Т₄ св. в группе наблюдения по сравнению с контролем (наблюдение - $16,24 \pm 0,37$ пмоль/дм³; контроль - $17,1 \pm 0,68$; $p < 0,05$). Содержание «регуляторных» половых гормонов у мужчин группы наблюдения достоверно не отличается от их содержания в группе контроля, при этом имеется снижение, как при анализе средних величин (наблюдение - $4,49 \pm 0,27$; контроль - $5,98 \pm 0,43$ нмоль/дм³; $p < 0,01$), так и нормированных (- 0,57; CI при $p < 0,001$ равен 0,53) по отношению к контролю содержания основного «регулируемого» мужского полового гормона тестостерона, что может свидетельствовать о дисфункциональных расстройствах в гипоталамо-гонадном регуляторном контуре. Таким образом, у работающих в условиях воздействия ряда органических соединений обнаружены сдвиги в показателях функциональной активности иммунной (повышение IgE, снижение фагоцитарной активности) и нейроэндокринной (повышение АКТГ, кортизола и

серотонина, снижение свободного тироксина, у мужчин - тестостерона) систем.

В целом, у работающих в условиях воздействия химических факторов имеются значительные сдвиги в статусе регуляторных систем в сравнении с контрольными показателями.

Гигиеническая оценка состояния (химической контаминации) окружающей среды и ее влияния на состояние нейроэндокринной и иммунной систем у экспонированных детей

Город Краснокамск. При гигиенической оценке состояния атмосферного воздуха установлено, что на территории наблюдения расположено более 60 предприятий и организаций, являющихся источниками выбросов в атмосферный воздух 97 загрязняющих химических веществ. Жилая застройка повсеместно расположена вблизи промышленных площадок источников загрязнений атмосферного воздуха. По результатам исследований качества атмосферного воздуха были зарегистрированы превышения максимальных разовых концентраций фенола до 1,9 раза, этилбензола – до 1,55 раза (табл. 7).

Таблица 7

Показатели качества атмосферного воздуха и питьевой воды г. Краснокамска

Вещество	Среднегодовая концентрация	Доли ПДКс.с.
Атмосферный воздух (мг/м ³)		
Ксилол	0,028	0,14
Бензол	0,017	0,17
Этилбензол	0,0146	0,73
Фенол	0,0045	1,5
Толуол	0,036	0,06
Формальдегид	0,0063	2,1
Питьевая вода (мг/дм ³)		
Тетрахлорметан	0,043	0,71
Дихлорметан	0,0069	0,23
Дибромхлорметан	0,0033	0,11
Хлороформ	0,068	0,34
Фенол	0,000004	0,004
Хлор	1,51	3,02

Расчетные концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе селибитной зоны от стационарных источников по фенолу, формальдегиду установлены на уровне 1,5-2,1 ПДКс.с.; по бензолу, этилбензолу, толуолу – в пределах 1 ПДКс.с. Оценка качества воды системы хозяйственно-питьевого водоснабжения, подаваемой населению г. Краснокамск на момент проведения исследования, свидетельствовала, что питьевая вода не соответствовала гигиеническим требованиям. По результатам социально-гигиенического мониторинга основными компонентами загрязнения питьевой воды являлись продукты гиперхлорирования (хлор остаточный свободный - 62,5% проб выше ПДК, хлор остаточный связанный - 12,5% проб выше ПДК). В результате исследований качества воды системы хозяйственно-питьевого водоснабжения, поступающей в детские дошкольные учреждения г. Краснокамск, обнаружены соединения, образующиеся при хлорировании: хлороформ, тетрахлорметан, 1,2-дихлорэтан, дихлорбромметан и дибромхлорметан. При

этом, оценка их по критерию суммы отношений обнаруженных концентраций, нормируемых по санитарно-токсикологическому признаку вредности, к ПДК в соответствии с СанПиН 2.1.4.1074-01 показала, что данный параметр превышает допустимый уровень до 2,5 раз.

При оценке уровня содержания токсичных соединений в крови установлено, что у детей группы наблюдения идентифицируются бензол, толуол, о-ксилол, м-крезол, хлорорганические соединения (табл. 8). Необходимо отметить, что, несмотря на отсутствие превышения ПДКс.с. в атмосферном воздухе по ксилолу, бензолу, толуолу эти соединения, являясь «истинными» ксенобиотиками, не должны в норме идентифицироваться в организме человека. Их обнаружение в крови детей группы наблюдения может быть связано с наличием данных веществ в атмосферном воздухе (табл. 7). Содержание фенола в крови детей группы наблюдения в 8 раз, а формальдегида более чем в 10 раз увеличено по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы.

Таблица 8

Содержание химических веществ и соединений в крови у детей групп наблюдения и контроля (мг/дм³, $p < 0,05$)

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

При анализе гематологических и биохимических показателей крови детей группы наблюдения обнаружен ряд статистически значимых изменений по сравнению с контрольной группой. Так у 21% детей из группы наблюдения имеется снижение содержания гемоглобина, в контрольной группе этот показатель составляет не более 10%. Также имеется повышение в группе наблюдения по сравнению с группой контроля относительного ($2,64 \pm 0,29$ и $2,06 \pm 0,41\%$ соответственно; $p < 0,05$) и абсолютного ($169,2 \pm 22,02$ и $128,8 \pm 30,83 \times 10^6 / \text{дм}^3$ соответственно; $p < 0,05$) содержания эозинофилов, что свидетельствует об аллергической настроенности организма. Имеется активация маркеров цитолиза в печени, так содержание АСАТ по сравнению с физиологической нормой встречается в группе наблюдения в 2 раза чаще (в 25% случаев), чем в контроле. Как видно из табл. 9, имеется статистически значимое повышение концентрации мочевины в сыворотке крови, активация прооксидантной системы, при этом наблюдается разнонаправленные изменения вне- (снижение) и внутри- (повышение) клеточных антиоксидантных механизмов, т.е. наблюдается дисбаланс механизмов защиты от оксидативного

стресса, при этом интегральный показатель антиоксидативной активности в группе наблюдения повышен.

Таблица 9

Показатели биохимических, иммунологических и нейроэндокринных маркеров у детей групп наблюдения и контроля ($p < 0,05$)

Показатели	Группы	
	наблюдения	контроля
Мочевина, ммоль/см ³	4,67±0,12	4,24±0,24
Гидроперекиси липидов плазмы крови, мкмоль/дм ³	498,3±24,13	352,9±26,36
Малоновый диальдегид плазмы крови, мкмоль/см ³	2,79±0,08	2,25±0,056
Zn-зависимая супероксиддисмутаза плазмы крови, нг/см ³	46,6±5,89	31,77±0,72
Каталаза эритроцитов, ммоль/дм ³ -мин	342,4±39,1	160,3±13,4
Глутатионпероксидаза плазмы крови, нг/см ³	82,3±9,35	36,9±1,47
Коэффициент насыщения трансферрина, %	22,0±1,14	26,0±5,13
Общая антиоксидантная активность плазмы крови, %	42,6±1,79	37,9±0,91
CD16 ⁺ CD56 ⁺ -лимфоциты, абс., 10 ⁹ /дм ³	0,37±0,02	0,29±0,05
CD16 ⁺ CD56 ⁺ -лимфоциты, отн., %	14±0,73	11,6±1,51
CD19 ⁺ -лимфоциты, абс., 10 ⁹ /дм ³	0,45±0,03	0,35±0,04
CD19 ⁺ -лимфоциты, отн., %	17,3±0,83	13,8±1,01
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лимфоциты, отн., %	36,3±0,68	40,6±1,98
CD3 ⁺ -лимфоциты, отн., %	68,05±0,69	72,58±1,49
IgE общий, МЕ/см ³	112,6±18,2	51,1±9,9
Абс. фагоцитоз, 10 ⁹ /дм ³	1,98±0,13	2,34±0,29
Процент фагоцитоза	52,57±1,95	59,71±2,99
Фагоцитарное число, у.е.	1,03±0,05	1,13±0,07
IL-4, пг/см ³	3±1,4	1,4±0,5
IL-6, пг/см ³	6,6±2,9	1,5±0,9
IFN-γ, пг/см ³	3,3±0,7	1,7±0,4
T ₄ свободный, пмоль/дм ³	17,1±0,3	15,6±0,8
Серотонин, нг/см ³	588,7±74,4	201,4±18,3

Анализ показателей клеточного звена иммунной системы выявил признаки супрессии адаптивного и врождённого звеньев иммунной системы у детей в группе наблюдения (табл. 9). Установлено статистически значимое снижение относительного числа CD3⁺- и CD3⁺CD4⁺- лимфоцитов, а также показателей фагоцитарной активности (процент фагоцитоза). На этом фоне обнаружено умеренное повышение относительного и абсолютного числа CD16⁺CD56⁺-клеток и значительное увеличение CD19⁺-лимфоцитов у детей группы наблюдения в сравнении с контролем. При анализе цитокинового статуса выявлено значительное повышение концентрации провоспалительного IFNγ в сыворотке крови детей группы наблюдения. При этом обнаружено одновременное значительное повышение концентрации противовоспалительного цитокина, продуцируемого Th-2 лимфоцитами IL-4 и цитокина с одновременной про- и противовоспалительной активностью IL-6. Это свидетельствует о формировании дисбаланса цитокинового профиля у детей данной группы. Повышение противовоспалительного цитокина сопровождается одновременным значительным увеличением у детей группы наблюдения концентрации IgE общего в сыворотке крови, что может свидетельствовать о формировании аллергической настроенности иммунной системы.

Анализ маркеров функции нейроэндокринной системы показал статистически значимое увеличение свободного тироксина (T₄) и нейротранс-

миттера серотонина в сыворотке крови детей группы наблюдения в сравнении с контролем. Повышение тироксина может быть компенсаторной реакцией, связанной с ответом организма на дисбаланс иммунной системы, а высокий уровень антистрессового медиатора серотонина возможно является защитной реакцией организма на хроническое стрессовое воздействие, связанное с повышенным содержанием токсических соединений. Таким образом, у детей, проживающих в условиях многосредового воздействия химических факторов найдены разнонаправленные изменения в содержании субпопуляций лимфоцитов, дисбаланс цитокинов, повышение концентрации тироксина и серотонина.

Город Губаха. При мониторинге качества атмосферного воздуха селитебных зон обнаружены метиловый спирт, фенол, формальдегид, бенз(а)пирен, химические соединения, обладающие негативными эффектами на регуляторные системы. Концентрация метанола не превышала ПДК (максимальная из разовых концентрация метанола, которую обнаружили в пробах, – 0,059 ПДК; средние суточные концентрации от 0,010 до 0,012 ПДК). Число проб атмосферного воздуха с превышением гигиенических нормативов по фенолу составило 20%, при этом регистрировались превышения гигиенических нормативов (максимальные из разовых концентраций – 10,0 ПДК). Содержание формальдегида превысило гигиенические нормативы в 3% отобранных проб атмосферного воздуха (максимальные из разовых концентрации - 1,8 ПДК). Все среднесуточные концентрации формальдегида превысили гигиенические нормативы (от 1,3 до 3,8 ПДК). При оценке уровня содержания токсичных соединений в крови установлено, что у детей группы наблюдения идентифицировался повышенный уровень метилового спирта и формальдегида, а также определялся высокий уровень фенола по сравнению с детьми группы контроля (табл. 10). При этом необходимо отметить, что содержание в крови фенола в пять, а формальдегида в 2 раза выше у детей группы наблюдения.

Таблица 10

Содержание химических веществ и соединений в крови у детей групп наблюдения (г. Губаха) и контроля (мкг/мл, $p < 0,05$)

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

Как видно из таблицы 11 в группе наблюдения имеются изменения со стороны про- и антиоксидантной активности. Так у детей группы наблюдения по сравнению с детьми группы контроля значительно повышено содержание маркеров прооксидантной активности – малонового диальдегида и гидроперокси липидов, при одновременном снижении интегрального показателя антиоксидативной активности плазмы. Выявлены изменения, характеризующие

напряженность печеночной функции: изменения общего (снижение) и прямого (повышение) билирубина, снижение концентрации щелочной фосфатазы.

Таблица 11

Значимые нормированные показатели маркеров эффекта у детей группы наблюдения г. Губахи

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

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

Анализ изменений адаптивных систем позволил выявить нарушения как со стороны врожденного, так и приобретенного иммунитета (табл. 11). В группе наблюдения установлена умеренная активация фагоцитарной активности (повышен абсолютный фагоцитоз), а также снижение провоспалительного цитокина TNF- α и увеличение общего содержания лейкоцитов по сравнению с контролем. Имеется снижение относительных показателей содержания Т-лимфоцитов (CD3⁺-лимфоцитов), а также их субпопуляций Th- (CD4⁺) и цитотоксических (CD8⁺) лимфоцитов. Выявлена тенденция к снижению сывороточного IgA при сравнении с группой контроля по средним показателям ($p < 0,05$). Из маркеров нейроэндокринной системы в группе наблюдения обнаружено значимое понижение концентрации стрессового гормона кортизола (табл. 11). Таким образом, у детей, проживающих в условиях воздействия ряда органических соединений обнаружены сдвиги в показателях фагоцитарной активности и в количественных характеристиках субпопуляций лимфоцитов, снижение концентраций маркеров нейроэндокринной регуляции.

В целом, анализ изменения маркеров эффекта регуляторных систем у детей, проживающих в условиях воздействия техногенных химических факторов позволяет говорить о наличии характерных сдвигов и особенностей, а также напряженности в работе регуляторных систем.

Анализ взаимосвязей иммунной и нейроэндокринной систем в условиях воздействия техногенных химических веществ

В каждой из групп наблюдения и контроля был проведен факторный анализ с последующей интерпретацией его результатов, учитывающей моделирование зависимостей «маркер экспозиции - маркер эффекта». Рассмотрим данный методический подход на примере анализа связей иммунной и нейроэндокринной систем у женщин репродуктивного возраста, работающих на текстильном предприятии. Найдено, что первый фактор в контрольной груп-

пе (женщины, работающие вне воздействия химических факторов; рис. 2, А) отражает механизмы нейроэндокринного контроля фагоцитарного звена и маркеров сенсibilизации/аллергизации, т.к. наибольшую факторную нагрузку в нем имеют показатели фагоцитарной активности (факторная нагрузка (F) составляет 0,78-0,94), поэтому можно обозначить этот фактор как «фактор фагоцитарной активности», со стороны «регулируемого» эффекторного звена иммунной системы этот фактор также включает IgE общий (F=0,45). Со стороны гормонального регуляторного звена выявлены связи (факторные нагрузки) с показателями концентрации кортизола (F=0,47) и ТТГ (F=0,31). Второй фактор наибольшую связь демонстрирует с содержанием лейкоцитов (F=0,59; «лейкоцитарный фактор»). Из маркеров нейрогормональной регуляции с этим фактором связан T_4 св. (F=0,45), о возможности регуляции содержания лейкоцитов тиреоидными гормонами хорошо известно [Ю.И. Шилов с соавт. 2001-2009]. Третий фактор (фактор «аллергизации/сенсibilизации») значимые связи имеет с IgE общ. (F=0,40), относительным и абсолютным содержанием эозинофилов (F 0,75-0,88). При анализе четвертого фактора можно отметить тенденции связанные с корреляцией между лептином (F=0,55), гормоном, в т.ч. регулирующим обмен веществ, содержанием T_4 св. (F=0,36), также имеющим значительное влияние на метаболизм, поэтому условно фактор можно назвать «метаболический», кроме того из иммунной системы в этот фактор входят показатели иммуноглобулинов G и M (F 0,36-0,69). Последний фактор (половых гормонов) включает сильно связанные между собой гормоны ЛГ и ФСГ (F 0,85-0,88) и гормон ДГЭА-с (F=0,35) и отражает внутренние нейроэндокринные механизмы регуляции.

Рассмотрение факторных нагрузок в группе наблюдения (женщины, работающие в условиях воздействия органических соединений и металлов) (рис. 2, Б) показывает, как реаранжировку самих факторов, так и факторных нагрузок, относительно группы контроля. Так при анализе первого фактора («регуляторно-лейкоцитарный фактор») имеется связь ТТГ (F=0,35) и кортизола (F=0,40), которая наблюдалась в группе контроля. Однако связаны эти гормоны не с показателями, отражающими механизмы фагоцитарной активности, как в контроле, а с содержанием лейкоцитов (F=0,45), с которыми, при построении моделей зависимости «маркер экспозиции - маркер эффекта», ассоциировано повышение содержания свинца и толуола (R^2 0,45-0,77), также найдена значимая зависимость изменений концентрации ТТГ от содержания толуола ($R^2=1$) и исследуемых металлов (R^2 0,34-1), а также кортизола от содержания толуола ($R^2=0,67$). Имеется связь этого фактора с содержанием лептина (F=0,67), концентрация которого в крови у женщин группы наблюдения коррелирует с содержанием свинца (F=0,84). Показатели фагоцитарной

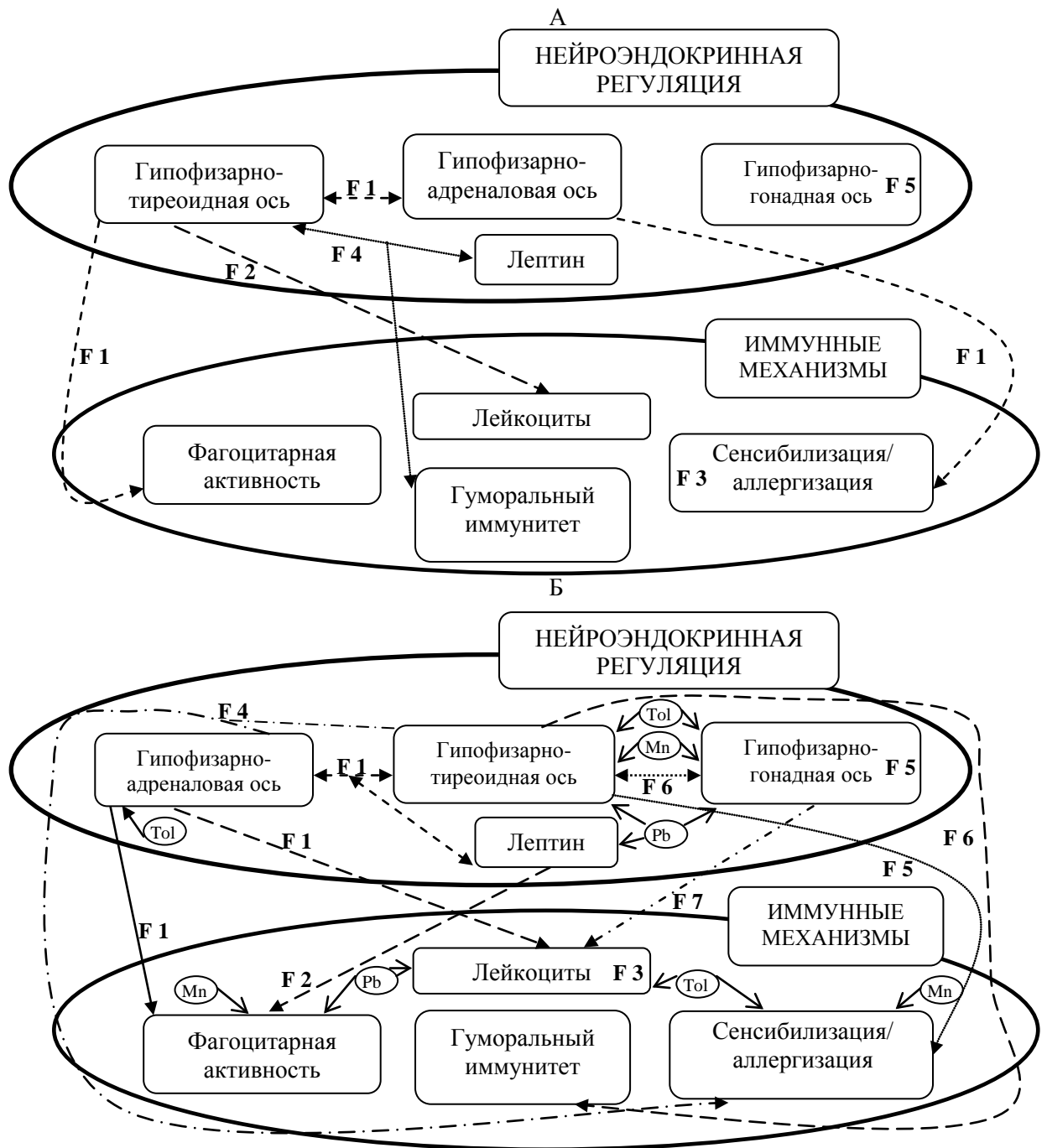


Рис. 2. Некоторые механизмы нейроэндокринной регуляции функций иммунной системы у женщин репродуктивного возраста. А - работающие вне воздействия химических факторов (контроль) и Б - работающие в условиях воздействия ряда металлов и толуола (наблюдение). F с соответствующей цифрой - фактор, Tol – толуол, Mn – марганец, Pb - свинец.

активности, (связь которых прослеживалась в первом факторе в группе контроля) в качестве сильной факторной нагрузки присутствуют во втором факторе (F 0,74-0,95), при этом из гормонов с этим фактором коррелирует только лептин (F=0,34), таким образом, мы видим изменение «фактора фагоцитарной активности» и связанных с ним регуляторных механизмов. По результатам математического моделирования отмечается ассоциация изменений фагоцитарной активности с содержанием металлов (R^2 0,17-0,99), а лептин

негативно связан с содержанием в крови свинца ($R^2=0,84$). Третий фактор в группе наблюдения можно назвать «лейкоцитарным», поскольку в нем нагрузку дают лимфоциты и сегментоядерные нейтрофилы, также имеется связь с лейкоцитами и палочкоядерными нейтрофилами ($F=0,47-0,90$), однако, практически не отмечается связи этого фактора с гормональным регуляторным контуром, которая присутствовала в группе контроля у «лейкоцитарного фактора». Имеется значимая связь лейкоцитов с содержанием в крови исследуемых металлокомпонентов ($R^2=0,45-0,88$) и лейкоцитов и лимфоцитов с толуолом ($R^2=0,7-0,9$). Четвертый и пятый факторы отражают механизмы аллергической настроенности, при этом четвертый фактор идентичен третьему фактору (фактор сенсibilизации) группы контроля, к нему относятся с сильной нагрузкой маркеры «аллергизации/сенсibilизации» (IgE общий – $F=0,63$; относительное – $F=0,93$ и абсолютное содержание эозинофилов – $F=0,95$). Однако со стороны гормонального регуляторного контура коррелируют с этими факторами наряду с кортизолом ($F=0,32$), как в группе контроля и другие компоненты, в частности обнаружена связь с ТТГ ($F=0,32$). Отмечается наличие ассоциации изменений показателей, входящих в эти факторы с повышением содержания как толуола (ТТГ, кортизол и эозинофилы), так и металлокомпонентов (свинец – ТТГ, показатели аллергизации/сенсibilизации; марганец – IgE, эозинофилы, ТТГ; $R^2=0,1-0,31$). Эти факторы отражают аллергическую настроенность организма, которая выявлена в группе наблюдения при анализе маркеров эффекта. С другой стороны из первого фактора в группе контроля связь между IgE и кортизолом, характеризующая противоаллергические механизмы, переместилась в четвертый и пятый, т.е. несколько утратила свою значимость. Следующий «фактор половых гормонов» имеет связь с показателями концентрации эстрадиола ($F=0,57$), ДГЭА-с ($F=0,74$), пролактин ($F=0,47$), при этом имеется корреляция с содержанием T_4 свободного ($F=0,63$), что можно трактовать, как подключение новых механизмов регуляции. При анализе моделей «маркер экспозиции - маркер эффекта» обращает на себя внимание наличие связи между изменением концентрации половых гормонов (ДГЭА-с, пролактин) и повышенным содержанием марганца, свинца и толуола ($R^2=0,6-1$). Еще один фактор («иммуноглобулиновый») связан с содержанием Ig G, A, M ($F=0,42-0,75$), регуляторный контур коррелирует с этим фактором содержанием гипофизарного тиреотропного гормона ($F=0,63$), повышение концентрации которого, как указано выше, связано с повышением в крови у женщин группы наблюдения толуола и исследуемых металлов. Последний из интерпретируемых факторов связан с содержанием «гипофизарных половых гормонов» ЛГ ($F=0,73$) и ФСГ ($F=0,79$), для которых показаны ассоциации толуол - ЛГ; свинец, марганец – ФСГ ($R^2=0,49-0,92$). Этот фактор также коррелирует с мо-

ноцитами ($F=0,31$), что, учитывая центральную роль моноцитов/макрофагов в механизмах иммунных реакций, свидетельствует о подключении новых регуляторных путей. Таким образом, в условиях нагрузки металлокомпонентов и толуола происходит перестройка и модуляция направленности нейроэндокринных регуляторных механизмов иммунной системы.

Анализ механизмов нейроэндокринного контроля иммунной системы в других обследованных группах также выявил изменения связей между элементами нейроэндокринной и иммунной систем при воздействии химических факторов окружающей и производственной среды в группах наблюдения в сравнении с контролем. В результате обобщения этих данных, как показано выше на примере работающих в условиях воздействия химических факторов, можно выделить механизмы нарушения и изменения связей нейроэндокринной и иммунной систем у взрослых и детей в неэкспонированных (контрольных) и экспонированных группах. В целом, под воздействием химических факторов рабочей зоны и среды обитания происходит реаранжировка, изменение удельных весов вкладов, силы ассоциативных связей, трансформация взаимодействий внутри нейроэндокринной и иммунной систем, увеличение частоты заболеваний, характеризующих «напряженность» нейроэндокринной и иммунной регуляции, а также «ранние», не проявившиеся пока в виде конкретных нозологических форм, но с течением времени имеющие возможность привести к формированию различной патологии, изменения нейроэндокринной регуляции иммунной системы в условиях экспозиции металлов и ряда органических соединений.

На основе построения математических моделей логистической регрессии, описывающих значимые причинно-следственные связи «маркер экспозиции - маркер эффекта», обоснованы недействующие уровни содержания ряда металлов, кремния и органических соединений в сыворотке крови для регуляторных систем: для свинца реперный уровень составил $0,10 \text{ мг/дм}^3$; марганца - $0,013 \text{ мг/дм}^3$; ванадия - $0,0017 \text{ мг/дм}^3$; кремния - $1,32 \text{ мг/дм}^3$; бензола - $0,028 \text{ мг/дм}^3$; толуола - $0,0009 \text{ мг/дм}^3$; фенола - $0,01 \text{ мг/дм}^3$; метилового спирта - $0,16 \text{ мг/дм}^3$; формальдегида - $0,006 \text{ мг/дм}^3$.

Экспериментальные модели нейроэндокринной регуляции механизмов врождённого иммунитета

Известно, что показанное ранее наличие связи между рядом гормонов (гидрокортизон, тироксин) и фагоцитарной активностью, может реализоваться не только как «прямой» эффект, но опосредованно через механизмы нейроэндокринной регуляции, в частности, изменение чувствительности адренорецепторов на клетках-мишенях иммунной системы [Ю.И. Шилов с соавт.; 1997-2012]. Для подтверждения этой гипотезы проведена экспериментальная часть исследования.

При исследовании адренергических механизмов в регуляции фагоцитарной активности лейкоцитов глюкокортикоидами установлено, что при введении гидрокортизона на фоне блокады β -адренорецепторов активирующий эффект гормона на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови частично отменялся (рис. 3), одновременно отмечено частичное нивелирование депрессивного эффекта гидрокортизона на кислородозависимую микробицидность в НСТ-тесте и суммарную фагоцитарную активность перитонеальных и костномозговых фагоцитов ($p < 0,05$).

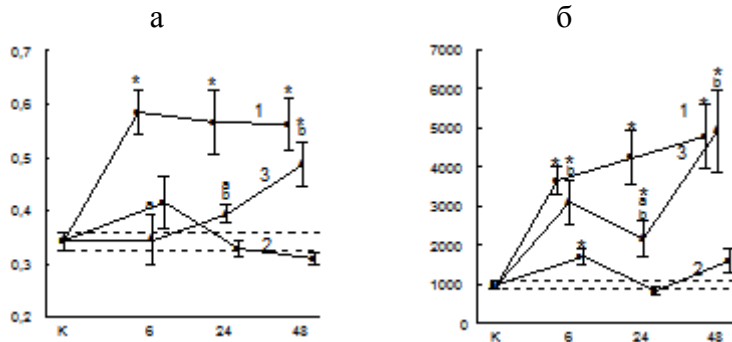


Рис. 3. Изменение показателей фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови крыс при введении гидрокортизона (1), пропранолола (2) и гидрокортизона на фоне блокады β -адренорецепторов (3). По осям абсцисс: К - контроль; 6, 24, 48 - срок от инъекции гидрокортизона (ч). По осям ординат: а - фагоцитарное число, б - абсолютное число захваченных объектов фагоцитоза на 1 мм^3 крови. * - $p < 0,05$ в сравнении с контролем по t -критерию Стьюдента; ^a - то же в сравнении с показателями 1-й группы; ^b - то же в сравнении с показателями 2-й группы.

На фоне введения гидрокортизона *in vivo* отмечено усиление депрессивного эффекта тербуталина и адреналина *in vitro*, при комбинации блокады β -адренорецепторов с введением гормона отменялся депрессивный эффект тербуталина и появлялся стимулирующий (через 6 ч) и нивелировался угнетающий (через 24 ч) эффекты адреналина *in vitro* на фагоцитарную активность клеток периферической крови ($p < 0,05$). В спонтанном варианте НСТ-теста при изолированном введении гидрокортизона *in vivo* отменялся, а при введении гормона на фоне блокады β -адренергических рецепторов *in vivo* вновь появлялся стимулирующий эффект адреналина *in vitro* ($p < 0,05$).

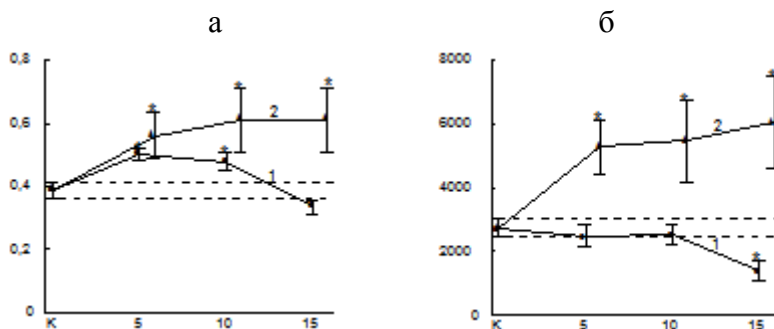


Рис. 4. Изменение показателей фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови крыс при введении тироксина в дозах 40 мг/кг (1) и 0,04 мг/кг (2). По осям абсцисс: К - контроль; 5, 10, 15 - срок от начала введения тироксина (сутки). По осям ординат: а - фагоцитарное число, б - абсолютное число захваченных объектов фагоцитоза на 1 мм^3 крови. * - $p < 0,05$ в сравнении с контролем по t -критерию Стьюдента.

Второй фрагмент эксперимента проведен с целью оценки влияния тиреотоксикоза на фагоцитарную активность лейкоцитов и участия в нем адренергических механизмов. При введении тироксина в дозе 40 мг/кг на 5-е и 10-е сутки эксперимента выявлено повышение относительных, а на 15-е сутки снижение абсолютных показателей фагоцитоза. В условиях введения тироксина в дозе 0,04 мг/кг выявлена активация фагоцитоза (рис. 4). При более тяжелой форме экспериментального тиреотоксикоза наблюдалось усиление депрессивного эффекта тербуталина и адреналина *in vitro* на фагоцитоз на 5-е

и 10-е сутки эксперимента и его ослабление на 15-е сутки. Введение гормона в суточной дозе 0,04 мг/кг вызывало усиление супрессивного эффекта тербу-талины *in vitro* и снижение чувствительности к ингибирующему действию адреналина на 5-е сутки и его усиление на 10-е и 15-е сутки эксперимента. У животных обеих экспериментальных групп с тиреотоксикозом на 5-е и 10-е сутки эксперимента нивелировалось, а на 15 сутки восстанавливалась активирующее действие адреналина на кислородозависимую микробицидность.

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

Математическая модель функционирования и взаимной регуляции иммунной и нейроэндокринной систем в условиях воздействия техногенных химических факторов

Как показано выше, имеется доказанное негативное воздействие химических факторов на иммунную и нейроэндокринную системы и их взаимосвязи. Основываясь на полученных данных, а также данных литературы, для целей системного анализа в качестве примера реализации эффекторных функций иммунной системы и ее взаимосвязи с нейроэндокринной регуляцией предложена математическая модель, описывающая один из механизмов противодействия организма бактериальной инфекции. Биологическая основа модели базируется на фактах, рассмотренных в работах [P. Zabel *et al.*, 1990; N. Vairagi *et al.*, 2008; D. Savic, Jelic, 2005]. Фагоцитоз моноцитами и макрофагами инфекционных агентов (бактерий), сопровождается синтезом и высвобождением ряда цитокинов, в т.ч. IL-1 (рис. 5). IL-1, помимо прочих

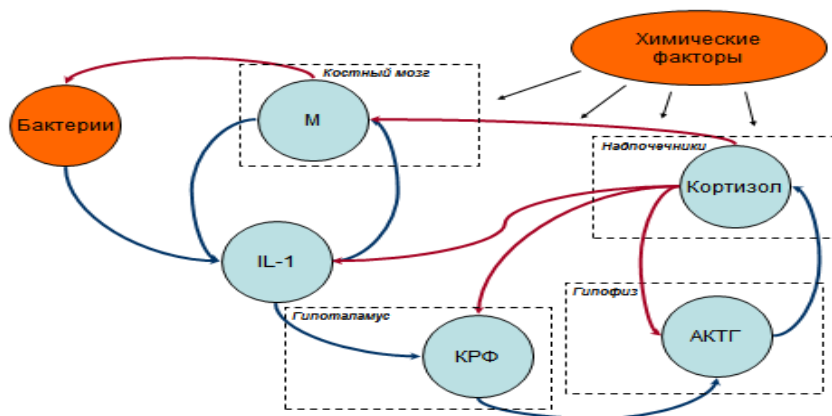


Рис. 5. Схема взаимодействия элементов нейроэндокринной и иммунной систем организма в ответ на бактериальную инвазию. М – моноциты/макрофаги, КРФ – кортикотропин-рилизинг фактор (кортиколиберин), АКТГ – адренокортикотропный гормон. В прямоугольниках обозначены органы происхождения (органы-продуценты).

регуляторных эффектов, побуждает к мобилизации моноцитов в очаг воспаления, а так же через специфические рецепторы гипоталамуса стимулирует выработку кортиколиберина, который, действуя на переднюю долю гипофиза, вызывает секрецию АКТГ, последний, попадая в кровь, стимулирует

надпочечники к выработке кортизола, повышение концентрации которого по механизму отрицательной обратной связи подавляет секрецию АКТГ и рилинг-гормона, стимулирует апоптоз «моноцитов-макрофагов» и блокирует выработку IL-1. Химические факторы, как показано выше, вмешиваются практически во все описанные цепи взаимосвязей регуляторных систем, в том числе модифицируя реакцию на бактериальное заражение [S.A. Sattar, *et al.*, 2007]. Для математического описания была предложена система из 6 дифференциальных уравнений. Первое уравнение этой системы описывает изменение количества «моноцитов-макрофагов» с учетом снижения интенсивности их продукции при нарушении кроветворной функции костного мозга, эффект привлечения дополнительных моноцитов в очаг воспаления, связанный с активностью IL-1 и гибель макрофагов, в связи с запуском процесса апоптоза при высоких уровнях кортизола [M. Smith *et al.*, 2011]. Второе уравнение описывает изменение количества бактерий с учетом их поступления из внешней среды, процессов размножения бактерий в организме и их уничтожения «моноцитами-макрофагами». Уравнение показывает, что чем больше в организме присутствует бактерий и макрофагов, тем чаще происходит их взаимодействие, в результате которого количество бактерий уменьшается. Третье уравнение отражает скорость изменения уровня IL-1 в крови при взаимодействии «моноцитов-макрофагов» с бактериями, с учетом эффекта подавления этого процесса при высоких концентрациях кортизола с учетом естественной элиминации IL-1 в организме. Появление IL-1 в крови повышает скорость производства гипоталамусом кортиколиберина. При этом, на скорость изменения концентрации кортиколиберина (четвертое уравнение) оказывают влияние пять процессов: синтез за счет стимуляции гипоталамуса IL-1, снижение синтетической функции гипоталамуса, подавление синтеза высоким содержанием кортизола, колебание активности гипоталамуса в соответствии с циркадными ритмами, естественное выведение кортиколиберина из организма [N. Vairagi, *et al.*, 2008]. Кортиколиберин активирует производство гипофизом гормона АКТГ. Пятое уравнение отражает данный процесс. Известно, что при достижении кортизолом определенного уровня гипофиз блокирует выработку АКТГ. Шестое уравнение отражает процесс увеличение скорости выработки кортизола, при увеличении уровня АКТГ в организме с учетом влияния нарушения синтетической функции надпочечников и временной задержки. Сложность и нелинейность уравнений затрудняют получение аналитического решения и приводят к необходимости использования численных методов. Для численного решения системы была реализована разностная схема на основе метода Рунге-Кутты 4-го порядка с постоянным шагом [J.C. Butcher, 2003].

С возрастом функциональная активность большинства органов, в том числе продуцирующих изучаемые регуляторные молекулы и клетки ослабевает [F.G. Ferguson *et al.*, 1995; I.C. Roberts-Thomson *et al.*, 1990], причем химические факторы окружающей среды усиливают подобные эффекты [S.A. Sattar, *et al.*, 2007]. Для описания явления снижения с возрастом функциональной (синтетической) активности органов (в данном случае производящих клетки или регуляторные молекулы), используется математическая модель эволюции нарушений функций органов и систем организма под воздействием факторов среды обитания [Н.В. Зайцева с соавт., 2011], согласно которой нарушение синтетической функции j -го органа характеризуется параметром поврежденности D_j . $D_j \in [0;1]$. Значению $D_j = 0$ соответствует нормальное (идеальное) функциональное состояние, а при $D_j = 1$ функция органа полностью нарушена.

Структура уравнений, описывающих эволюцию нарушений синтетической функции, представляется в следующем виде:

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

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

b_{ji} – коэффициент, характеризующий интенсивность воздействия i -ого негативного фактора на поврежденность j -го органа. [1/ год];

p_i – поступление i -го вещества в организм человека;

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

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

Для численной реализации математической модели, представленной уравнением (1) проведена процедура идентификации неизвестных параметров по данным литературы и собственным исследованиям. Идентифицированные параметры позволили произвести численный эксперимент, показывающий поведение полученной модели при различных сценарных условиях, под которыми понимаются различные степени функционального нарушения продукции клеток или регуляторных молекул, ассоциированные с воздействием негативных факторов. На рисунке 6 представлено одно из возможных решений уравнения (1), где в качестве примера продуцирующего (синтетического) органа для модели был выбран костный мозг, так как центральным звеном всех иммунных реакций в описанном примере являются производимые этим органом моноциты-макрофаги. Данное решение отражает возможность нарушения функции костного мозга, возникающей как в результате процессов естественного старения, так и комплекса воздействий химических факторов. При этом, как видно из графика, воздействие химических факторов

может существенно ускорить процесс накопления нарушений синтетической функции.

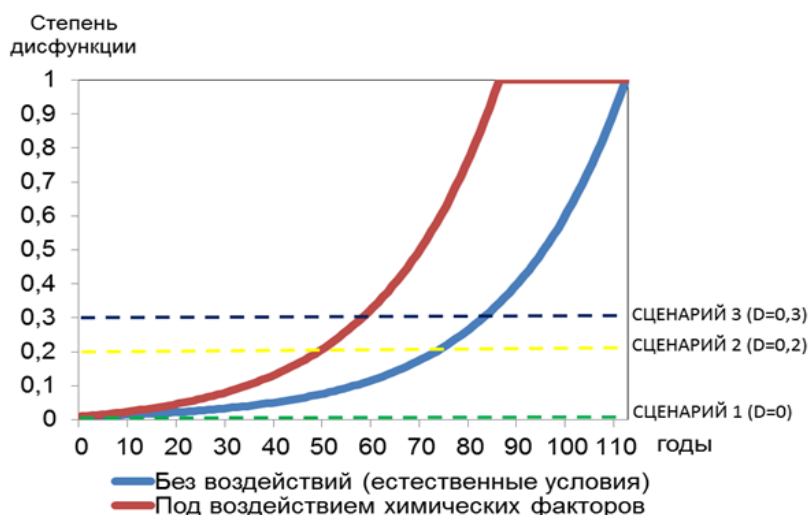


Рис. 6. График эволюции нарушения функции продукции костным мозгом моноцитов, при естественном старении и под дополнительным воздействием техногенных химических факторов, с указанием уровней сценариев

Для проверки адекватности модели были проведены расчеты для трех сценариев, отличающихся различной степенью функционального нарушения продукции моноцитов костным мозгом, ассоциированного с воздействием химических соединений: $D_I=0$; $D_I=0,2$ и $D_I=0,3$. Каждый сценарий предполагает выведение системы из состояния равновесия, задавая начальный уровень зараженности стрептококком бактериальным числом 10^4 КОЕ. Эта доза, полученная по экспериментальным данным [Smith *et al.*, 2011], способна вызвать активацию резервов иммунной системы с показательным проявлением взаимодействия элементов нейроэндокринной и иммунной систем.

На начальном этапе по всем сценарием наблюдается рост количества «макрофагов-моноцитов» и запуск регуляторных механизмов. Различие заключается в уменьшении способности костного мозга к продукции достаточного количества моноцитов-макрофагов (синтетическая функция) для второго и третьего вариантов, что приводит к снижению концентрации указанных клеток (моноцитов и макрофагов, рис. 7, а), что в свою очередь снижает эффективность противодействия размножению бактерий.

В первом сценарии, уровень функциональности костного мозга которого отображен на рис. 6, система через некоторое время приходит в состояние устойчивого равновесия, что соответствует подавлению бактериального агента и приведению показателей (рис. 7, синяя линия) в нормативное состояние. Рассматриваемый процесс протекает на фоне стабильного циркадного ритма изменения показателей иммунной и нейроэндокринной систем. В клинической практике такие изменения соответствуют либо отсутствию симптоматики болезни или острому воспалению, заканчивающемуся быстрым выздоровлением (сценарий «санация-выздоровление»).

Второй сценарий симулирует незначительное нарушение синтетической функции костного мозга, когда осуществляется баланс двух процессов: размножения бактерий и их уничтожение макрофагами. Уровень нарушения синтетической функции в данном сценарии указан на рис. 6. Условия данного сценария, как видно из графика наступают значительно раньше при воздействии химических факторов на костный мозг. При этом роста числа бактерий не происходит и сохраняется напряжение иммунной системы (рисунок 7, б, красная линия). В клинической практике примером таких состояний может быть обострение или ремиссия хронического заболевания (сценарий «хроническое заболевание»).

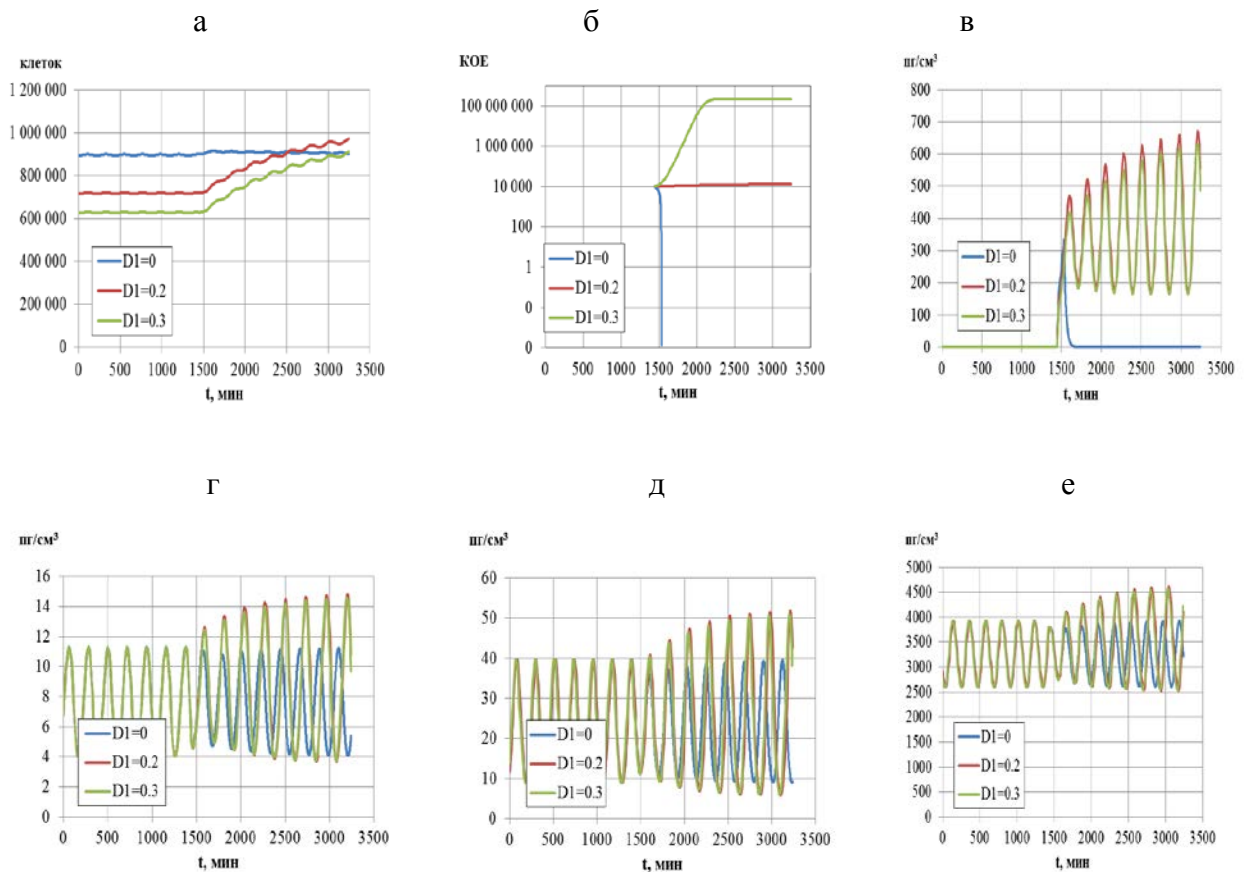


Рис. 7. Динамика количества макрофагов в легких (а); числа бактерий (б); концентрации IL-1 (в), кортиколиберина (г); АКТГ (д); кортизола (е). По оси абсцисс: время в минутах, начальная точка соответствует 24 часам до момента заражения. По осям ординат: соответствующий параметр. Различными цветами показаны 3 сценария каждый из которых отражает различную степень повреждения костного мозга.

В третьем сценарии симулируется значительное нарушение продукции моноцитов-макрофагов костным мозгом, значение нарушений синтетической функции костного мозга отмечено на рисунке 6. Данное состояние наступает в более позднем возрасте по сравнению с первым и вторым сценарием, но данный уровень нарушения может наблюдаться и в более раннем возрасте в случае негативного воздействия химических факторов на организм. Можно наблюдать неограниченный рост числа бактерий, связанный со снижением числа моноцитов-макрофагов, что обусловлено снижением их продукции костным мозгом, причиной которого может быть влияние химических фак-

торов внешней среды (рис. 7, б, зеленая линия). Это приводит к угнетению всех регуляторных показателей, проявляющихся в тяжелых острых состояниях или тяжелом обострении хронической инфекции (сценарий «тяжелая инфекция»), способных приводить к смерти. Отметим, что, хотя данная модель весьма неполно описывает сложный многокомпонентный процесс взаимодействий регуляторных систем при бактериальном заражении в условиях химической контаминации, однако, по нашему мнению, отражает суть многокомпонентного взаимодействия регуляторных систем при воспалительных реакциях бактериального генеза.

В результате получена прогностическая математическая модель функционирования регуляторных систем в условиях бактериального заражения под воздействием химических факторов, которая качественно отражает происходящие процессы и может явиться основой для дальнейшего изучения зависимости инфекционной заболеваемости от химической контаминации.

На рис. 8 представлена схема механизмов негативного действия химических факторов окружающей и производственной среды на регуляторные системы организма.



Рис. 8. Механизмы негативного действия химических факторов на регуляторные системы

В целом, органические соединения и металлы влияют на нейроэндокринные механизмы регуляции и иммунную систему, как напрямую, запуская соответствующие эффекторные механизмы, так и через изменение и модуляцию регуляторных молекул (гормонов и цитокинов), что подтверждается как наличием изменений и нарушений в маркерах эффекта иммунной и

нейроэндокринной систем в условиях действия факторов химической контаминации окружающей и производственной среды, так и наличием взаимосвязи между этими элементами, подтверждаемой различными математическими моделями.

Выводы

1. Согласно проведенной гигиенической оценке окружающей и производственной среды приоритетными химическими факторами риска и маркерами экспозиции у обследованных детей и работников предприятий, оказывающими влияние на регуляторные системы являются металлы (магний, ванадий, свинец), органические соединения (ароматические и хлорорганические соединения, метиловый спирт, формальдегид), а также кремний. У работников текстильного производства найдено превышение в крови содержания марганца, свинца, а также идентифицирован в крови толуол; у работников металлургического предприятия повышено в крови содержание ванадия, марганца и кремния; у работников нефтегазового производства идентифицированы в крови ароматические соединения ($p < 0,01-0,001$). У детей в условиях многосредового воздействия химических факторов риска обнаружено превышение фенола и формальдегида и идентифицированы не маркируемые в группах контроля органические соединения ($p < 0,05-0,001$). При аэротехногенном воздействии фенола, метанола и формальдегида на детей данные вещества идентифицируются в крови в значимо больших концентрациях, чем в контроле ($p < 0,05$). Указанные соединения являются маркерами экспозиции.
2. В углубленных комплексных исследованиях выявлены следующие закономерности изменения регуляторных систем у взрослых при воздействии химических факторов риска производственной среды: у женщин репродуктивного возраста найдено увеличение содержания кортизола, ТТГ, пролактинна ($p < 0,05$), и тенденция к повышению фагоцитарной активности. У работников металлургического производства изменены маркеры эффекта со стороны приобретенного (снижение Ig G и Ig M) и врождённого (увеличение НК-клеток, снижение фагоцитарной активности) звеньев иммунной системы, а также повышено содержание кортизола ($p < 0,05$). У работников нефтегазового производства найдено значимое повышение IgE общего; снижение фагоцитарной активности, повышенное содержание кортизола, АКТГ и серотонина, снижение концентрации T_4 св. и (у мужчин) тестостерона ($p < 0,01-0,0001$).
3. Углубленным комплексным обследованием состояния иммунной и нейроэндокринных систем у детей в условиях многосредового воздействия различных органических соединений установлены изменения адаптивного и врождённого иммунитета (повышение $CD16^+CD56^+$ -клеток и $CD19^+$ -лимфоцитов, $IFN\gamma$, IL-4 и IL-6, IgE общего в сыворотке крови). Одновременно выявлено увеличение содержания в крови T_4 св. и серотонина. При аэро-

техногенном воздействии фенола, метанола и формальдегида найдена активация механизмов естественного (фагоцитарной активности) и угнетение маркеров приобретенного иммунитета (снижение относительных показателей содержания Т-лимфоцитов ($CD3^+$) и их субпопуляций ($CD4^+$ и $CD8^+$ -лимфоцитов). Из маркеров нейроэндокринной регуляции доказано значимое понижение кортизола ($p < 0,05$).

4. При комплексном анализе изменений и нарушений регуляторных систем, ассоциированных с экспозицией химическими факторами, во всех экспонированных группах найдено напряженность про- и противооксидантной систем; повышение маркеров сенсibilизации и алергизации, нарушения соотношения «регуляторных» и «регулируемых» гормонов при сравнении в ряде случаев с нормативными показателями и/или неэкспонированными группами. К диагностическим маркерам при воздействии органических соединений и металлов можно отнести: содержание субпопуляций лимфоцитов, показатели фагоцитарной активности, содержание Ig A, G, M, цитокинов, алергомаркеров, содержание гормонов гипофизарно-тиреоидной, гипофизарно-адреналовой и гипофизарно-гонадной осей и серотонина. На основе построения математических моделей, обоснованы недействующие на регуляторные системы уровни содержания в сыворотке крови ряда металлов, кремния и органических соединений. Реперные уровни составили: для свинца 0,10 мг/дм³; марганца - 0,013 мг/дм³; ванадия - 0,0017 мг/дм³; кремния - 1,32 мг/дм³; бензола - 0,028 мг/дм³; толуола - 0,0009 мг/дм³; фенола - 0,01 мг/дм³; метилового спирта - 0,16 мг/дм³; формальдегида - 0,006 мг/дм³.

5. В условиях воздействия техногенных химических факторов окружающей и производственной среды происходит реаранжировка, изменение удельных весов вкладов, силы ассоциативных связей, трансформация взаимодействий внутри нейроэндокринной и иммунной систем, проявляемая в увеличении частоты заболеваний органов дыхания, в том числе с алергокомпонентом, вегетативной дисфункции и эндокринной патологии, а также «ранние», не проявившиеся пока в виде конкретных нозологических форм, но с течением времени имеющие возможность привести к формированию различной патологии, изменения нейроэндокринной регуляции иммунной системы.

6. Разработанная концептуальная математическая модель взаимосвязей механизмов иммунной и нейроэндокринной регуляции в условиях экспозиции химических факторов подтверждает связь повышения частоты бактериальной патологии с экспозицией химических факторов риска.

7. В условиях повышенного уровня глюкокортикоидов и тироксина выявлено их дифференцированное влияние на функции фагоцитирующих клеток и участие адренергических механизмов в иммуномодулирующих эффектах

этих гормонов. Полученные результаты подтверждают роль нейроэндокринных механизмов в регуляции функций врождённого иммунитета.

8. Научно обоснованные гигиенические рекомендации нарушений регуляторных систем, обусловленные экспозицией химических факторов риска различного генеза, включают необходимость дальнейшего развития системы санитарно-гигиенического контроля и мониторинга безопасности населения, совершенствование диагностики, доказательности и проведение комплекса профилактических мероприятий негативных последствий со стороны иммунной системы и нейроэндокринной регуляции.

Практические рекомендации

1. Для специалистов Роспотребнадзора: при анализе результатов социально-гигиенического мониторинга необходимо учитывать, что воздействие внешнесредовых и производственных химических факторов на превышающих гигиенические нормативы уровнях формируют риски дополнительных случаев заболеваний (заболевания дыхательной системы с аллергокомпонентом, расстройства вегетативной нервной системы, эндокринная патология и т.д.) в основе которых лежат механизмы нарушения нейроэндокринной и иммунной систем. В качестве критериев оценки могут быть использованы реперные уровни содержания химических веществ и соединений в крови и обусловленные ими нарушения врожденного и приобретенного иммунитета и нейроэндокринных механизмов.

2. Для медицинских работников: на основе детектирования маркеров экспозиции и маркеров эффекта, ассоциированных с воздействием химических факторов, возможно формирование группы риска, имеющей доказанные нарушения, патогенетически связанные с дисфункцией адаптационных и регуляторных механизмов, с целью проведения соответствующей корректирующей терапии, что позволит повысить медицинскую и экономическую эффективность практического здравоохранения.

3. Для научных сотрудников профильных гигиенических институтов: необходимо дальнейшее совершенствование методологии системы социально-гигиенического мониторинга с целью повышения эффективности научного анализа причинно-следственных связей воздействия факторов риска среды обитания и негативных ответов со стороны здоровья (в т.ч. через процессы нейроэндокринной и иммунной регуляции) экспонированных групп работающих и населения.

4. Для преподавателей учреждений высшего профессионального образования: подготовку студентов и переподготовку специалистов в области профилактической медицины, биологии и экологии человека необходимо проводить с учетом современных данных о регуляторных системах и факторах риска их нарушений, включающих химические вещества и соединения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Глава в коллективной монографии

1. Lanin D.V. Influence of beta-adrenergic receptor blockade on immunomodulatory effects of hydrocortisone / Ju.I. Shilov, D.V. Lanin, S.Ju. Shilov, E.G. Orlova // New Research on Immunology / Ed. by Barbara A. Veskler. - New York etc.: Nova Science Publishers, 2005. - P. 167-191.

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ

2. Ланин Д.В. Влияние гидрокортизона на функции фагоцитирующих клеток брюшной полости крыс в условиях блокады β -адренорецепторов / Ю.И. Шилов, Д.В. Ланин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2001. - Т. 132, № 10. - С. 439-442.
3. Ланин Д.В. Влияние гидрокортизона на функции циркулирующего пула фагоцитирующих клеток в условиях блокады β -адренорецепторов / Ю.И. Шилов, Д.В. Ланин, С.В. Ширшев // Доклады Академии Наук. - 2001. - Т. 379, № 6. - С. 824-826.
4. Ланин Д.В. Некоторые иммунологические механизмы формирования бессимптомного носительства условно-патогенной и патогенной микрофлоры небных миндалин у первичных доноров плазмы крови / В.Ф. Кузнецов, Е.Г. Орлова, Д.В. Ланин, Ю.Н. Маслов, Т.А. Ключева // Цитокины и воспаление. - 2003. - Т. 2, №4. - С. 27 - 30.
5. Ланин Д.В. Влияние гидрокортизона на функции фагоцитирующих клеток периферической крови в условиях блокады β -адренорецепторов / Ю.И. Шилов, Д.В. Ланин, С.В. Ширшев // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова - 2003. - Т. 89, № 5. - С. 543-550.
6. Ланин Д.В. Влияние острого стресса и введения гидрокортизона в условиях блокады β -адренорецепторов на функции циркулирующего пула фагоцитирующих клеток / Ю.И. Шилов, Д.В. Ланин, Е.Г. Орлова, В.А. Черешнев // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2004. - № 2. - С.71-77.
7. Ланин Д.В. Адренергические механизмы регуляции фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови крыс при стрессе и введении гидрокортизона / Ю.И. Шилов, Е.Г. Орлова, Д.В. Ланин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2004. - № 3. - С. 8-13.
8. Ланин Д.В. Роль адренергических механизмов в реализации иммуномодулирующих эффектов глюкокортикоидов при стрессе / Ю.И. Шилов, Е.Г. Орлова, Д.В. Ланин, С.Ю. Шилов // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2004. - № 4. - С.87-93.
9. Ланин Д.В. Влияние адреналина на функции фагоцитирующих клеток периферической крови крыс при стрессе и введении гидрокортизона / Ю.И. Шилов, Д.В. Ланин, Е.Г. Орлова // Доклады Академии Наук. - 2005. - Т. 400, № 6. - С. 844-846.
10. Ланин Д.В. Влияние агониста β -адренорецепторов тербуталина сульфата на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови крыс при экспериментальном тиреотоксикозе / Д.В. Ланин, Ю.И. Шилов // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2006. - № 3-1 (14). - С.130-132.
11. Ланин Д.В. Изменение функций циркулирующего пула нейтрофилов и влияние на них тербуталина сульфата при экспериментальном тиреотоксикозе / Д.В. Ланин, Ю.И. Шилов // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2009. - № 2/1 (24). - С. 46 - 47.
12. Ланин Д.В. Молекулярные основы действия и иммуномодулирующие эффекты глюкокортикоидных гормонов / Д.В. Ланин, Н.В. Зайцева, О.В. Долгих // Иммунология. - 2010. - Т. 31, № 6. - С. 334-337.
13. Ланин Д.В. Нейроэндокринные механизмы регуляции функций иммунной системы / Д.В. Ланин, Н.В. Зайцева, О.В. Долгих // Успехи современной биологии. - 2011. - Т. 131, № 2. - С. 122-134.
14. Ланин Д.В. Активационные клеточные маркеры у аппаратчиков производства активированных углей / О.В. Долгих, Д.Г. Дианова, А.В. Кривцов, Т.С. Лыхина, Д.В. Ланин // Здоровье населения и среда обитания. - 2011. - № 10. - С. 37 - 39.

15. Ланин Д.В. Воздействие химических производственных факторов на иммунный статус женщин репродуктивного возраста / Д.В. Ланин, О.В. Долгих // Вестник Уральской медицинской академической науки.- 2011.- № 2/2 (35). - С. 93 - 94.
16. Ланин Д.В. Параметры клеточного звена иммунной системы детей, проживающих на техногенно-нагруженных территориях / Д.Г. Дианова, Н.В. Зайцева, Д.В. Ланин // Вестник Уральской медицинской академической науки.- 2011.- № 2/2 (35). - С. 83 - 84.
17. Ланин Д.В. Гигиеническая оценка особенностей иммунной и эндокринной систем у женщин репродуктивного возраста, занятых на производстве активированных углей / Д.В. Ланин, Р.А. Харахорина, Л.В. Лютова, О.В. Долгих, М.А. Землянова, Д.А. Кирьянов // Вестник Уральской медицинской академической науки.- 2011.- № 4/1 (38). - С. 138 - 140.
18. Ланин Д.В. Иммунологические и генетические маркеры воздействия ароматических углеводов на работающих / О.В. Долгих, А.В. Кривцов, А.М. Гугович, Р.А. Харахорина, Д.В. Ланин, Т.С. Лыхина, М.А. Сафонова // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. - № 12. - С. 30-33.
19. Ланин Д.В. Показатели иммунного статуса женщин, работающих в условиях воздействия бенз(а)пирена / Д.Г. Дианова, Р.А. Харахорина, Д.В. Ланин // Российский иммунологический журнал. – 2012. – т.6(14), № 2(1). – С.47 – 48.
20. Ланин Д.В. Гигиеническая оценка регуляторных систем у детей в условиях много-средового воздействия химических факторов / Д.В. Ланин, Н.В. Зайцева, Д.Г. Дианова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. –№4. – С. 228-229.
21. Ланин Д.В. Иммунные и ДНК-маркеры воздействия техногенной нагрузки / О.В. Долгих, А.В. Кривцов, Р.А. Харахорина, Д.В. Ланин // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. –№4. – С. 240-241.
22. Ланин Д.В. Особенности церебральной гемодинамики и нарушений когнитивных функций у детей дошкольного возраста с вегето-сосудистой дистонией, ассоциированной с воздействием одноатомных фенолов / А.И. Аминова, М.А. Землянова, О.В. Возгомент, О.А. Маклакова, Д.В. Ланин, А.С. Байдина, Н.Г. Атискова, О.Г. Толмачева // Фундаментальные исследования. – 2012. –№12. – С. 16-21.
23. Ланин Д.В. Математическая модель эволюции функциональных нарушений в организме человека с учетом внешнесредовых факторов / П.В. Трусов, Н.В. Зайцева, Д.А. Кирьянов, М.Р. Камалтдинов, М.Ю. Цинкер, В.М. Чигвинцев, Д.В. Ланин // Математическая биология и биоинформатика. – 2012. – Т. 7, №2. – С. 589-610.
24. Ланин Д.В. Гигиеническая оценка воздействия химических факторов среды обитания на регуляторные системы у детей / Д.В. Ланин, Н.В. Зайцева, О.В. Долгих // Здоровье населения и среда обитания.- 2012.- № 5. - С. 25-28.
25. Ланин Д.В. Состояние иммунной и эндокринной систем у женщин, работающих на производстве активированных углей / Д.В. Ланин, Н.В. Зайцева, О.В. Долгих, М.А. Землянова, Д.А. Кирьянов // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. - № 3.- С. 11-15.
26. Ланин Д.В. Характеристика регуляторных систем у детей при воздействии химических факторов среды обитания / Д.В. Ланин, Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, О.В. Долгих, Д.Г. Дианова // Гигиена и санитария.- 2014.- № 2. - С. 23-26.
27. Ланин Д.В. Особенности нейроэндокринной регуляции функций иммунной системы у женщин репродуктивного возраста, работающих в условиях экспозиции химических факторов / Д.В. Ланин, Н.В. Зайцева, М.В. Черешнева, В.А. Черешнев // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – №1 (47). – С. 59-64.

Патенты РФ

28. Пат. 2452963 Российская Федерация, МПК G01N33/53, C12Q1/68. Способ диагностики вторичных иммунодефицитных состояний человека, связанных с химическим контаминантом / Зайцева Н.В., Долгих О.В., Кривцов А.В., Дианова Д.Г., Лыхина Т.С., **Ланин Д.В.**, Гугович А.М., Харахорина Р.А.; заявитель и патентообладатель - ФБУН "ФНЦ

медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения" (RU). - № 2011108163/15; заявл. 02.03.2011; опубл. 10.06.2012, Бюл. № 16 – 16 с.

29. Пат. 2473908 Российская Федерация, МПК G01N33/53. Способ количественного определения специфических иммуноглобулинов G к конъюгату формальдегид-сывороточный человеческий альбумин в сыворотке крови / Долгих О.В., Дианова Д.Г., Кривцов А.В., Лыхина Т.С., Легостаева Т.А., **Ланин Д.В.**, Гугович А.М., Харахорина Р.А., Вдовина Н.А. Шаклеина С.М., Ожгибесова А.А.; заявитель и патентообладатель - ФБУН "ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения" (RU). - № 2010149317/15; заявл. 01.12.2010; опубл. 27.01.2013, Бюл. № 3 – 10 с.

30. Пат. 2497120 Российская Федерация, МПК G01N33/50. Способ прогнозирования популяционных нарушений биотрансформации чужеродных веществ, обусловленных воздействием техногенных химических факторов среды обитания / Долгих О.В., Зайцева Н.В., Кривцов А.В., Гугович А.М., Дианова Д.Г., Харахорина Р.А., Лыхина Т.С., **Ланин Д.В.**; заявитель и патентообладатель - ФБУН "ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения" (RU). - № 2012134336/15; заявл. 10.08.2012; опубл. 27. 10.2013, Бюл. № 30 – 15 с.

Публикации в других изданиях

31. Ланин Д.В. Изменение показателей НСТ-теста при экспериментальном тиреотоксикозе / Д.В. Ланин, Ю.И. Шилов, С.В. Ширшев // Факторы гуморального и клеточного иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях: Тез. докл. XIV Росс. науч. конф. - Челябинск: Южно-Уральское кн. изд-во, 2000. - С. 63-64.

32. Ланин Д.В. Модуляция адреналином *in vitro* показателей НСТ-теста при экспериментальном тиреотоксикозе / Д.В. Ланин, Ю.И. Шилов, С.В. Ширшев // Рациональное использование лекарств: Тез. докл. Росс. науч.-практ. конф. Часть 1. - Пермь, 2000. - С. 32-33.

33. Ланин Д.В. Показатели НСТ-теста и чувствительность к адреналину фагоцитирующих клеток *in vitro* при экспериментальном тиреотоксикозе / Д.В. Ланин, Ю.И. Шилов, С.В. Ширшев // IV науч. конф. с междуна. участием "Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2000": Матер. конф. - Медицинская иммунология. - 2000. – Т. 2, № 2. - С. 133-133.

34. Ланин Д.В. Опосредованность эффектов гидрокортизона на функции циркулирующего пула фагоцитирующих клеток через β -адренорецепторы / Д.В. Ланин // Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины: Матер. II Росс. конф. молодых ученых России с международным участием, Москва. - Т.1. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. - С. 204-204.

35. Ланин Д.В. Влияние гидрокортизона на функции фагоцитирующих клеток в условиях блокады β -адренорецепторов / Ю.И. Шилов, Д.В. Ланин, С.В. Ширшев // V науч. конф. с междуна. участием "Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2001": Матер. конф. - Медицинская иммунология. - 2001. - Т. 3, № 2. - С. 136-137.

36. Ланин Д.В. Модификация эффектов гидрокортизона на функции фагоцитирующих клеток в условиях блокады бета-адренорецепторов / Ю.И. Шилов, Д.В. Ланин, С.В. Ширшев // Проблемы загрязнения окружающей среды: Тез. докл. V Междуна. конф. - Волгоград - Пермь, 2001. - С. 104-104.

37. Ланин Д.В. Изменения функций фагоцитирующих клеток под действием гидрокортизона в условиях блокады бета-адренорецепторов / Ю.И. Шилов, Д.В. Ланин, С.В. Ширшев // Матер. I конф. иммунологов Урала, Екатеринбург. - Иммунология Урала. - 2001. - № 1 (1). - С. 21-22.

38. Ланин Д.В. Изменения функций фагоцитирующих клеток при экспериментальном тиреотоксикозе / Д.В. Ланин, Ю.И. Шилов, С.В. Ширшев // VI Всеросс. науч. конф. с междуна. участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2002»: Матер. конф. - Медицинская иммунология. - 2002. - Т. 4, № 2. - С. 125-126.

39. Ланин Д.В. Изменения направленности влияния адренергических соединений на фагоцитарную активность лейкоцитов *in vitro* при экспериментальном тиреотоксикозе /

- Ю.И. Шилов, Д.В. Ланин, С.В. Ширшев // Матер. II конф. иммунологов Урала, Пермь. - Иммунология Урала. - 2002. - № 1(2) - С. 12-13.
40. Ланин Д.В. Клинический, иммунный и микробиологический статус при вторичной иммунной недостаточности / В.Ф. Кузнецов, Д.В. Ланин, О.В. Варушкина, Е.Г. Орлова, Ю.Н. Маслов // Матер. II конф. иммунологов Урала, Пермь. - Иммунология Урала. - 2002. - № 1(2) - С. 43-44.
41. Ланин Д.В. Оценка цитокинового статуса у практически здоровых жителей г. Перми / Е.Г. Орлова, В.Ф. Кузнецов, Д.В. Ланин // Матер. II конф. иммунологов Урала, Пермь. - Иммунология Урала. - 2002. - № 1(2) - С. 50-50.
42. Ланин Д.В. Изменения функциональной экспрессии адренорецепторов фагоцитирующих клеток периферической крови у крыс при остром стрессе и введении гидрокортизона / Е.Г. Орлова, Д.В. Ланин // Современные проблемы экологии, микробиологии и иммунологии: Матер. региональн. конф. молодых ученых. - Пермь, 2002. - С. 96-97.
43. Ланин Д.В. IL-1 β , IL-4, IFN γ и иммунный статус при плазмаферезе / В.Ф. Кузнецов, Е.Г. Орлова, Д.В. Ланин, Т.А. Ключева // Матер. VI съезда иммунологов и аллергологов СНГ. - Москва, 2002. - С. 164-164.
44. Ланин Д.В. Патогенетические основы формирования бессимптомного носительства условно-патогенной и патогенной микрофлоры небных миндалин у первичных доноров плазмы крови / В.Ф. Кузнецов, Е.Г. Орлова, Д.В. Ланин, Ю.Н. Маслов, Т.А. Ключева // Актуальные вопросы вакцинно-сывороточного дела в XXI веке: Матер. Всерос. науч. конф., посвященной 105-летию "Пермского НПО "Биомед" – Пермь, 2003 - С. 90-93.
45. Ланин Д.В. Модуляция функциональной экспрессии адренорецепторов фагоцитирующих клеток при остром стрессе и введении гидрокортизона / Е.Г. Орлова, Д.В. Ланин, Ю.И. Шилов // Матер. VIII Всерос. научного Форума с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». - Медицинская иммунология. - 2003. Т. 5, № 3-4. – С. 209-210.
46. Ланин Д.В. Дисбаланс уровня про- и противовоспалительных цитокинов как основа формирования бессимптомного носительства условно-патогенной и патогенной микрофлоры у первичных доноров плазмы крови / В.Ф. Кузнецов, Е.Г. Орлова, Д.В. Ланин, Ю.Н. Маслов, Т.А. Ключева // Матер. VIII Всерос. науч. Форума с междуна. участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». - Медицинская иммунология. - 2003. – Т. 5, № 3-4. - С. 437-438.
47. Ланин Д.В. Влияние тербуталина сульфата и модуляторов сигнальных путей на фагоцитарную активность нейтрофилов *in vitro* / Ю.И. Шилов, Е.Г. Орлова, Д.В. Ланин // Вестн. Пермск. университета. - 2004. - Вып. 2. - С.182 -184.
48. Ланин Д.В. Адренергическая регуляция фагоцитарной активности нейтрофилов при остром стрессе и введении гидрокортизона / Д.В. Ланин, Е.Г. Орлова, Ю.И. Шилов // Материалы VIII Всероссийского форума с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» - Мед. иммунология. - 2004.-Т.6, № 3-5. - С.237-238.
49. Ланин Д.В. Адренергические механизмы регуляции иммунного ответа и функций неспецифических эффекторных клеток при стрессе / Ю.И. Шилов, С.Ю. Шилов, Д.В. Ланин, С.В. Гейн, Е.Г. Орлова, В.А. Черешнев // Матер. IX Всерос. научного Форума с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». - Медицинская иммунология. - 2005. - Т.7, № 2-3. - С. 127-127.
50. Ланин Д.В. Изменение направленности влияния адренергических соединений на фагоцитарную активность лейкоцитов при введении гидрокортизона в условиях фармакологической блокады β -адренорецепторов / Д.В. Ланин, Ю.И. Шилов // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2-3. – С. 152-153.
51. Ланин Д.В. Адренергические механизмы регуляции функций циркулирующего пула фагоцитирующих клеток при экспериментальном тиреотоксикозе / Д.В. Ланин, Ю.И. Шилов // Загрязнения окружающей среды, адаптация, иммунитет: Тез. докл. V Международ. конф. – Пермь-Н. Новгород, 2008. - С. 71-71.

52. Ланин Д.В. Иммунитет у детей в условиях воздействия техногенных химических факторов / О.В. Долгих, Т.С. Лыхина, А.В. Кривцов, Д.В. Ланин, Д.Г. Дианова, А.М. Гугович // Здоровье семьи - 21 век: электронный научный журнал. - 2010. - №1 (1). – URL: <http://www.fh-21.perm.ru/> (дата обращения: 31.01.2014).
53. Ланин Д.В., Особенности активационных клеточных маркеров в условиях производства активированных углей / О.В. Долгих, Д.Г. Дианова, А.В. Кривцов, Т.С. Лыхина, Д.В. Ланин, А.М. Гугович, Е.М. Лекомцева // Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах: Матер. науч.-практ. конф. с междуна. участием. - Пермь, 2010. – С. 339-341.
54. Ланин Д.В. Особенности иммунного и эндокринного статусов у женщин репродуктивного возраста работающих в условиях воздействия химически вредных производственных факторов / Д.В. Ланин, М.А. Землянова, О.В. Долгих, Л.В. Лютова // Материалы 4-й всероссийской конференции «Иммунология репродукции». - Пермь, 2010. - Российский иммунологический журнал. – 2010. – Т. 4 (13), №4. – С. 397-398.
55. Ланин Д.В. Большой практикум по диагностике техногенно-обусловленной патологии: Учеб. пособие / Д.В. Ланин, М.А. Землянова, О.В. Долгих. - Пермь: Перм. ун-т., 2011. – 99 с.
56. Ланин Д.В. Особенности регуляторных систем и биохимических параметров у женщин репродуктивного возраста, работающих на производстве активированных углей / Д.В. Ланин, Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, О.В. Долгих, Л.В. Лютова // Матер. VI Всемирного конгресса по иммунопатологии и респираторной аллергологии. - Москва, 2011. - Аллергология и иммунология. - 2011. - Т. 12, № 3. – С. 315-315.
57. Ланин Д.В. Регуляторные показатели иммунной системы у детей в условиях техногенной нагрузки / О.В. Долгих, Д.Г. Дианова, Д.В. Ланин, Т.С. Лыхина // Матер. XIV Всероссийского научного Форума с междуна. участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». - Медицинская иммунология. - 2011. - Т. 13, № 4-5. – С. 468-468.
58. Ланин Д.В. Особенности запрограммированной клеточной гибели в условиях воздействия техногенных химических факторов / Н.В. Зайцева, О.В. Долгих, Д.Г. Дианова, А.В. Кривцов, Т.С. Лыхина, Д.В. Ланин // Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах: Матер. 2-й науч. практ. конф. с междуна. участием. - Пермь, 2011. – С. 355-361.
59. Ланин Д.В. Особенности взаимодействия иммунной и эндокринной систем у женщин репродуктивного возраста в условиях воздействия производственных химических факторов / Д.В. Ланин, Н.В. Зайцева, О.В. Долгих, М.А. Землянова, Д.А. Кириянов, Л.В. Лютова // Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах: Матер. 2-й науч. практ. конф. с междуна. участием. - Пермь, 2011. – С. 368-371.
60. Ланин Д.В. Моделирование регуляторных процессов нейроэндокринной и иммунной систем. Концептуальная постановка / Т.Н. Сухарева, Д.В. Ланин // Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах: Матер. 2-й науч.-практ. конф. с междуна. участием. - Пермь, 2011. – С. 436-441.
61. Ланин Д.В. Иммунные и генетические маркеры эффекта при экспозиции фенолами / О.В. Долгих, Д.Г. Дианова, Д.В. Ланин, А.В. Кривцов // Матер. XI Всерос. съезда гигиенистов и санитарных врачей, Москва, 2012. – Т. 2. – С. 404 – 407.
62. Ланин Д.В. Воздействие химических факторов среды обитания на функции адаптивных систем у детей / Д.В. Ланин, Н.В. Зайцева, О.В. Долгих // Всерос. науч.-практ. интернет-конф. «Актуальные проблемы и инновационные технологии в гигиене». – Пермь, 2012. – URL: <http://fcrisk.ru/forums/> (дата обращения: 05.02.2014).
63. Ланин Д.В. Иммунологическое и генетическое тестирование в доказательной медицине техногенно опосредованных нарушений здоровья у детей / О.В. Долгих, Д.В. Ланин, Д.Г. Дианова, Р.А. Харахорина, Т.С. Лыхина // IV-я Российская научно-практическая кон-

ференция «Здоровье человека в XXI веке»: Сборник научных статей. – Казань, 2012. – С. 517-522.

64. Ланин Д.В., Оценка функций регуляторных систем у женщин репродуктивного возраста, работающих на производстве активированных углей / Д.В. Ланин, Н.В. Зайцева, О.В. Долгих, Д.Г. Дианова, М.А. Землянова, Л.В. Лютова // IV-я Российская научно-практическая конференция «Здоровье человека в XXI веке»: Сборник научных статей. – Казань, 2012. – С. 551-555.

65. Ланин Д.В. Особенности лабораторных показателей иммунной и нейроэндокринной систем у женщин в условиях воздействия производственных химических факторов / Д.В. Ланин, О.В. Долгих, М.А. Землянова // Вестн. Пермск. университета. Серия: Биология. - 2013. –№1. – С. 67-70.

66. Ланин Д.В. Анализ корегуляции иммунной и нейроэндокринной систем в условиях воздействия факторов риска/ Д.В. Ланин // Анализ риска здоровью. – 2013. –№1. – С. 73-81.

67. Ланин Д.В. Особенности иммунного и генетического статуса детей с ВСД на фоне аэрогенного воздействия ароматических соединений / К.Г. Горшкова, О.А. Бубнова, О.В. Долгих, Д.В. Ланин // Науки о земле: современное состояние и приоритеты развития: Матер. науч.-практ. конф. с между. участием. - Академический журнал Западной Сибири. – 2013. - №6 (49). – С. 64-65.

68. Ланин Д.В. Особенности иммунного и нейроэндокринного статусов у работников металлургического производства / Д.В. Ланин, Н.В. Зайцева, О.В. Долгих, М.А. Землянова // Актуальные направления развития социально-гигиенического мониторинга и анализа риска здоровью: Сборник статей Всерос. науч.-практ. конф. с между. участием. – Пермь, 2013. – С. 379-384.

69. Lanin D. V. A mathematical model of the immune and neuroendocrine systems mutual regulation under the technogenic chemical factors impact / N.V. Zaitseva, D.A. Kiryanov, D.V. Lanin, V.M. Chigvintsev // Computational and mathematical methods in medicine. – 2014. - V. 2014 - 12 p. – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/492489> (дата обращения: 29.04.2014).

Список сокращений

АОА	- антиоксидантная активность
Абс.	- абсолютный
АКТГ	- адренкортикотропный гормон
ИФА	- иммуноферментный анализ
н.п.о.	- ниже предела обнаружения
ПДК .	- предельно допустимая концентрация
T ₄ св.	- свободный тироксин
ТТГ	- тиреотропный гормон
Отн.	- относительный
CD	- кластер дифференцировки
Ig	- иммуноглобулин
IFN	- интерферон
IL	- интерлейкин
F	- факторная нагрузка
НК-клетки	- натуральные киллеры
TNF	- фактор некроза опухоли

Ланин Дмитрий Владимирович

**НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ
ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ И
ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ НА СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ
ИММУННОЙ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ**

14.02.01 - Гигиена

14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология
(медицинские науки)

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук