

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЛЮДЕЙ В РАЙОНАХ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМИ И ЭКОЛОГИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

Петленко С.В.¹, Головачева Е.Г.², Афанасьева О.И.²

¹ ФГБУН «Институт токсикологии» Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Как показали проведенные исследования, длительный профессиональный контакт с химическими ксенобиотиками способствует сенсibilизации иммунной системы и развитию типовых иммунопатологических процессов – аллергии и аутоиммунной патологии. Характер и выраженность нарушений иммунной системы зависит от спектра и длительности воздействия неблагоприятных факторов и особенностей профессиональной деятельности на химически опасных объектах. При исследовании структурно-функциональных изменений клеточного, гуморального и некоторых факторов врожденного иммунитета, у людей, работающих и проживающих в районах с неблагоприятной экологической обстановкой, выявлен ряд иммунологических нарушений, которые можно характеризовать как вторичные иммунодефицитные состояния, клиническими проявлениями которых является увеличение частоты острых респираторных инфекций и других хронических заболеваний. Профилактике и лечению вторичных иммунодефицитных состояний, при которых наблюдается снижение количества лимфоцитов, экспрессирующих CD3, CD4, CD8, в настоящее время уделяется большое внимание. Положительный опыт применения высокоэффективных лекарств на основе регуляторных пептидов тимуса, являющихся биорегуляторами, воздействующими на различные звенья гомеостаза для коррекции нарушений иммунитета, вызванных воздействием радиации и других отравляющих веществ, определил цель исследования. Цель исследования – оценить изменения иммунитета и эффективность иммунокоррекции с применением иммуноотропных препаратов: Тимоген спрей назальный дозированный и Цитовир-3 капсулы, у людей, работающих и проживающих в условиях повышенной химической загрязненности. Обследованы 249 человек в возрасте от 18 лет до 63 лет из числа работников ГКУ «Полигон "Красный Бор"», имеющие длительный профессиональный контакт с компонентами промышленных токсичных отходов. Группу 1 составили сотрудники администрации, в группу 2 вошли водители грузового спецтранспорта. Контрольной группой были 137 работников автопредприятий Санкт-Петербурга. Продолжительность катamnестического наблюдения составила

Адрес для переписки:

Головачева Екатерина Георгиевна
ФГБУ «Научно-исследовательский институт
гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства
здравоохранения РФ
197376, Россия, Санкт-Петербург,
ул. проф. Попова, 15/17.
Тел.: 8 (952) 366-87-44.
E-mail: ekaterina.golovacheva@influenza.spb.ru

Address for correspondence:

Golovacheva Ekaterina G.
A. Smorodintsev Research Institute of Influenza
197376, Russian Federation, St. Petersburg,
Prof. Popov str., 15/17.
Phone: 7 (952) 366-87-44.
E-mail: ekaterina.golovacheva@influenza.spb.ru

Образец цитирования:

С.В. Петленко, Е.Г. Головачева, О.И. Афанасьева
«Возможности иммунокоррекции для снижения уровня
заболеваемости людей в районах с неблагоприятными
профессиональными и экологическими факторами»
// Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 6.
С. 1097-1110. doi: 10.15789/1563-0625-OFI-2055
© Петленко С.В. и соавт., 2020

For citation:

S.V. Petlenko, E.G. Golovacheva, O.I. Afanasieva
“Opportunities for immunocorrection aiming for reduction
of morbidity in the areas with adverse occupational and
environmental conditions”, Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 6,
pp. 1097-1110. doi: 10.15789/1563-0625-OFI-2055
DOI: 10.15789/1563-0625-OFI-2055

1 год. Пациенты с выявленным снижением показателей клеточного иммунитета получили иммунотропные препараты на основе Альфа-глутамил-триптофана (Тимоген спрей назальный дозированный (Тимоген) – 62 человека и комбинированный препарат Цитовир-3 капсулы (Цитовир) – 31 человек). Через 14 дней после окончания курса проведено повторное иммунологическое исследование. В процессе иммунотропной терапии у обследуемых лиц отмечено увеличение относительного содержания субпопуляций CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, нормализация нарушений функциональной активности кислород-зависимого метаболизма системы полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов в НСТ-тесте, а также гармонизация содержания сывороточных иммуноглобулинов. Катамнестическое наблюдение в течение одного года показало высокую эффективность применения препаратов, проявлявшуюся снижением уровня острой инфекционной и обострений хронической заболеваемости органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. В группе 1 со стажем от 1 до 5 лет у пациентов, получавших Тимоген, заболеваемость частыми ОРВИ снизилась на 37%, а бронхолегочной патологией – на 25% от исходного уровня. У пациентов 2-й группы с длительным стажем работы (более 5 лет) в неблагоприятном районе, получавших Тимоген, снижение уровня острой респираторной заболеваемости было в 4,0 раза, других заболеваний органов дыхания в 1,5 раза, органов пищеварения в 1,75 раз. У людей 1-й и 2-й групп со стажем работы до 1 года, получивших Цитовир-3, уровень заболеваемости ОРВИ снизился в 1,95 и 2,0 раза соответственно. Показано, что своевременное выявление нарушений иммунной системы, индуцированных воздействием комплекса факторов химически опасного объекта, и проведение селективной иммунокорректирующей терапии способствует снижению уровня острой и хронической заболеваемости у лиц, работающих в экологически неблагоприятных условиях.

Ключевые слова: иммуноэпидемиологические исследования, экология, иммунодефицитные состояния, клеточный иммунитет, восстановление иммунной реактивности, Тимоген, Цитовир-3

OPPORTUNITIES FOR IMMUNOCORRECTION AIMING FOR REDUCTION OF MORBIDITY IN THE AREAS WITH ADVERSE OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL CONDITIONS

Petlenko S.V.^a, Golovacheva E.G.^b, Afanasieva O.I.^b

^a Research Institute of Toxicology, Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

^b A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Previous studies have shown that prolonged professional contact with chemical xenobiotics contributes to sensitization of immune system and development of typical immunopathological processes, i.e., allergies and autoimmune diseases. Origin and severity of immune system disorders depends on the spectrum and duration of exposure to adverse factors and patterns of professional activity at the chemically hazardous facilities. The study of structural and functional changes in cellular, humoral and some factors of innate immunity in people working and living in areas with unfavorable environmental conditions revealed a number of immunological disorders that can be characterized as secondary immunodeficiency conditions, which may manifest with increased frequency of acute respiratory infections and other chronic diseases. Much attention is given to prevention and treatment of secondary immunodeficiency conditions, which are associated with decreased numbers of lymphocytes expressing CD3, CD4, CD8. The purpose of the study was determined by recent positive experience of using highly effective drugs based on thymic regulatory peptides affecting various steps of homeostasis, in order to correct immune disorders caused by exposure to radiation and other toxic substances. The aim of this study was to evaluate changes in immunity and effectiveness of immune correction by means of immunotropic drugs, i.e., Thymogen nasal spray, and Cytovir-3 capsules, in the cohorts living and working under the conditions of heavy chemical exposure. We observed 249 persons aged 18 years to 63 years recruited from the employees of the “Polygon “Krasny Bor” State Enterprise. The people had long-term professional contacts with the components of industrial toxic waste were under examination. Group 1 consisted of the administration staff, group 2 included drivers of special cargo transport. The control group consisted of 137 employees at the car enterprises in Saint Petersburg. The duration of follow-up observation

was 1 year. The patients with a detected decrease in cellular immunity received immunotropic drugs based on alpha-glutamyl-tryptophan (Thymogen nasal spray dosed (Thymogen, 62 persons), or combined encapsulated Cytovir-3 drug (Cytovir, 31 cases). 14 days after finishing the course, a second immunological study was conducted.

Following the immunotropic therapies, the subjects showed an increase in relative content of CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ subpopulations, normalization of functional oxygen-dependent metabolism of polymorphonuclear neutrophil granulocyte system in the NBT test, as well as harmonization of the content of serum immunoglobulin contents. The one-year follow-up showed high effectiveness of these drugs, as shown by decreased incidence of acute infectious and lower exacerbation rates of chronic respiratory and gastrointestinal diseases. For the group 1 with working experience of 1 to 5 years, the persons who received Thymogen exhibited lower incidence of acute respiratory viral infections (a 37% decrease), like as less frequency of bronchopulmonary diseases (by 25% from the baseline). The patients with long-term work experience in an unfavorable area (Group 2), who received Thymogen, have shown four-fold reduction in acute respiratory morbidity, decreased frequency of other respiratory diseases (1.5-fold), and disorders of digestive organs (a 1.75-fold decrease). Among persons from the 1st and 2nd groups with work experience of up to 1 year, who received Cytovir-3, the SARS incidence decreased by 1.95 and 2.0 times, respectively. It is shown that timely detection of immune system disorders induced by the influence of complex harmful chemical factors, and administration of selective immunocorrecting therapy may contribute to reduction of acute and chronic morbidity in the people working under unfavorable environmental conditions.

Keywords: immunoepidemiological research, ecology, immunodeficiency disorders, cellular immunity, recovery of immune competence, thymogen, cytovir-3

Введение

Современная многоотраслевая хозяйственная структура, помимо целевых продуктов промышленной деятельности, обуславливает образование значительного количества разнообразных химических отходов производства и потребления [9, 18, 22]. Бесконтрольное захоронение и утилизация промышленных токсичных отходов создают условия для воздействия на работников предприятий и население близлежащих территорий химических ксенобиотиков различных классов опасности, что может представлять значительную угрозу экологии и здоровью населения [2, 5, 12].

Структурно-функциональные изменения иммунной системы являются закономерным следствием длительного комплексного воздействия неблагоприятных факторов химически опасного объекта. Характер и выраженность нарушений иммунной системы зависит от спектра воздействующих токсикантов их химической структуры, продолжительности экспонирования и величины ксенобиотической нагрузки, а также особенностей профессиональной деятельности на химически опасных объектах [3, 20, 26].

Многолетний опыт иммуноэпидемиологических исследований людей, работающих и проживающих в экологически неблагоприятных районах, показал, что воздействие комплекса факторов химической опасности на иммунную систему (ИС) имеет ряд особенностей, заключа-

ющихся в развитии фазных нарушений различных элементов иммунной системы, что является причиной снижения иммунной реактивности организма человека. Нарушения структурности клеточного звена иммунной системы проявлялись уменьшением относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов и снижением функциональной активности полиморфно ядерных нейтрофилов (ПМН), что зависело от условий работы и продолжительности воздействия токсичных соединений или экотоксикантов на экологически опасных объектах [1, 27].

Проявление вторичного иммунодефицитного состояния у этой категории людей характеризуется изменением структуры заболеваемости с увеличением относительного количества нозологических форм инфекционного, аллергического и аутоиммунного синдромов. Частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), в свою очередь, могут сопровождаться формированием вторичных иммунодефицитных состояний [17, 19, 23].

Нарушения иммунологической реактивности, в свою очередь, служат предпосылкой для развития целого ряда тяжелых соматических заболеваний, таких как патология сердечно-сосудистой и нервной систем, хронические инфекции органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, аллергические и аутоиммунные процессы, различные виды новообразований, в связи с чем необходимо применение иммунокорректирующих препаратов

для восстановления иммунной реактивности [14, 19, 21].

Основным критерием назначения иммунотропных препаратов должно быть соответствие между селективностью их воздействия на иммунную систему и характером выявленных нарушений. Благодаря исследованиям в области органо-типических биопрепаратов и установлению роли пептидов в регуляции физиологических функций организма современная иммунофармакология располагает средствами, обладающими высокой избирательностью действия на различные элементы иммунной системы, такие как селективные иммунотропные препараты Тимоген и Цитовир-3 («Цитомед», Россия) [8, 16].

Тимоген относится к новой генерации тимомиметиков – синтетических аналогов регуляторных пептидов вилочковой железы. Действующее вещество представляет собой дипептид L-глутамин-L-триптофан. Препарат обладает высокоизбирательным действием в отношении различных популяций Т-лимфоцитов, индуцируя ускоренную пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток.

Недавние исследования показали, что Тимоген активирует экспрессию TLRs и RLRs рецепторов, участвующих в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета, опосредующих активную и иммуномодулирующую активность препарата [18].

Тимоген имеет три лекарственных формы: раствор для инъекций, дозированный назальный спрей и крем.

В состав комплексного препарата Цитовир-3 входят тимоген (0,0005 г в виде натриевой соли), бендазол (0,02 г) и аскорбиновая кислота (0,05 г). Препарат обладает противовирусным действием, обладает антиоксидантной активностью в сочетании с активацией врожденного иммунитета [12, 13, 16].

Цель исследования – оценить изменения иммунитета и эффективность иммунокоррекции с применением препаратов Тимоген спрей назальный дозированный и Цитовир-3 капсулы, у людей, работающих и проживающих в условиях повышенной химической загрязненности эко-токсикантами или токсичными отходами промышленного производства.

Материалы и методы

На базе кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Санкт-Петербурга при выполнении научно-практической работы Государственного заказа было проведено обследование состояния иммунной системы 249 человек в возрасте от 18 до 63 лет

из числа сотрудников ГКУ «Полигон „Красный Бор“» в рамках существующей системы медицинского обеспечения людей, подверженных влиянию факторов химической опасности. Программа и дизайн исследования были одобрены этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. У всех пациентов было получено информированное согласие на проведение исследования. На этапе скрининга использована собственная модификация анкеты-опросника, предложенной Орадовской И.В., для выявления лиц, составляющих группу риска развития иммунологической недостаточности (ИН), что является показанием к иммунотропной терапии [11, 13].

В условиях амбулаторно поликлинической практики у пациентов применяли Тимоген в лекарственной форме спрей назальный, дозированный и Цитовир-3 в лекарственной форме капсулы. Основная группа пациентов с выявленным уменьшением относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов и снижением функциональной активности полиморфно ядерных нейтрофилов (ПМН), была разделена на группу 1, в которую вошли сотрудники административно-хозяйственного отдела (АХО). Из них 32 человека со стажем работы от 1 до 5 лет получили Тимоген. Суточная доза препарата составила 100 мкг (4 дозы – по 2 впрыска в каждый носовой ход) в один прием. Продолжительность курса терапии – 10 дней. Во 2-ю группу вошли водители специального транспорта со стажем от 1 до 5 лет и больше 5 лет, по 15 человек в группе, которые также получили Тимоген.

В 1-й группе 16 человек и во 2-й группе 15 человек со стажем до 1 года получили Цитовир-3. Цитовир-3 назначался по схеме, рекомендованной производителем, которая включает ежедневный 3-разовый прием (по 1-й капсуле) в течение 4 дней. Повторный курс по аналогичной схеме проводили через 14 дней после окончания первого приема препарата. В первой группе женщины составили 65% (31 человек). Во второй мужчины составили 100% обследованных. Через 14 дней после окончания курса Тимогена и Цитовир-3 всем сотрудникам, получавшим препараты, было проведено повторное иммунологическое исследование. Контрольной группой были 137 работников автопредприятий г. Санкт-Петербурга со сходными условиями и характером трудовой деятельности за исключением контакта с токсичными отходами, не получавшие никаких препаратов. По возрастному и гендерному признакам контрольная и основная группы были репрезентативны.

Определение содержания основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток в периферической крови с фенотипами зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺), цитотоксических клеток (CD8⁺), В-лимфоцитов (CD20⁺), NK-клеток (CD56⁺) проводили методом лазерной проточной цитофлуориметрии на приборе "FAX-TRAKE" (Becton Dickinson, США). Оценка функциональной активности кислородзависимого механизма бактерицидности фагоцитов (гранулоцитов) крови *in vitro*, характеризующей состояние и степень активации внутриклеточной НАДФ-Н-оксидазной антибактериальной системы ПМН проводилась по НСТ-тесту, основанному на способности частиц нитросинего тетразолия, поглощенных нейтрофилом, под действием активных форм кислорода менять окраску при восстановлении в формазан. Оценивался индекс стимуляции, равный отношению стимулированного зимозаном НСТ-теста к спонтанному НСТ-тесту, описываемый ранее как коэффициент резервной метаболической емкости системы полиморфноядерных нейтрофилов (РМЕ) [11, 16, 26].

Количественное определение иммуноглобулинов классов М, G и А в сыворотке крови проводили методом ИФА с наборами фирмы HUMAN (Германия); определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) средней массы проводили по методу преципитации 3,5% раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ) 6000 (SERVA, Германия).

Статистический анализ данных, имеющих параметрический характер распределения значений в выборке, проводился с расчетом средних показателей и стандартного отклонения. Достоверность разности двух средних или относительных величин оценивали по показателю t-критерия Стьюдента. Достоверность различий между группами выявляли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и критерия χ^2 . Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05 или 0,01.

Для статистического анализа непараметрических данных использовали метод корреляционной зависимости с определением дисперсии и расчетом коэффициентов корреляции по Спирмену и Кендаллу для 95 и 99% уровней значимости, а в ряде случаев применяли регрессионный анализ [14].

Результаты

Анализ анкет 249 человек для диагностики иммунологической недостаточности, выполненный врачом медицинской части ГКУ «Полигон „Красный Бор“», помимо выборки людей

в группу риска развития нарушений иммунной системы, показал информацию об изменении структуры текущей заболеваемости сотрудников. Клинически «маркерной» патологией проявления вторичного иммунодефицитного состояния были выделены частые ОРВИ, хронические заболевания органов дыхания и желудочно-кишечного тракта.

При первичном иммунологическом обследовании сотрудников 1-й группы, имеющих стаж работы на предприятии менее 1 года, выявлено снижение относительного содержания общей популяции CD3⁺, как за счет CD4⁺, так и CD8⁺. При этом абсолютное число CD3⁺ и CD4⁺ было статистически значимо меньше, чем в группе сравнения. На рисунке отражены результаты обследования пациентов до и после иммунокоррекции в сравнении с контрольной группой (не получавшие препараты работники автопредприятий г. Санкт-Петербург) (рис. 1).

Увеличение спонтанного НСТ-теста позволяет предположить повышение антигенной раздраженности неактивированных *in vitro* гранулоцитов крови за счет воздействия неблагоприятного экологического воздействия, что снижает уровень РМЕ нейтрофилов [3, 11, 13].

Основным лабораторным результатом двух курсов приема препарата Цитовир-3 была выраженная тенденция к нормализации ранее нарушенных показателей иммунной системы. Отмечено достоверное увеличение абсолютного содержания лимфоцитов с фенотипами CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ ($p < 0,05$). Динамика гуморального иммунитета выражалась в снижении исходно повышенных концентраций иммуноглобулинов классов М и G при синхронном повышении содержания исходно сниженной сывороточной фракции IgA. РМЕ системы полиморфноядерных нейтрофилов повысилась в 2,8 раза ($p < 0,05$) за счет достоверного снижения показателя базальной НСТ-активности.

32 человека из 1-й группы работников административного отделения со стажем работы от 1 года до 5 лет получили Тимоген. По сравнению с результатами первичного обследования в структуре лимфоидных клеток достоверно возросло абсолютное содержание CD3⁺, общей популяции CD4⁺ и, в несколько меньшей степени CD8⁺, достигая значений у пациентов контрольной группы (рис. 2).

Применение препарата сопровождалось достоверным повышением абсолютного числа CD3⁺ за счет CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов. Контрольное обследование выявило повышение соотношения НСТ-стимулированной к НСТ-спонтанной более чем на 60,0%, преимущественно за счет

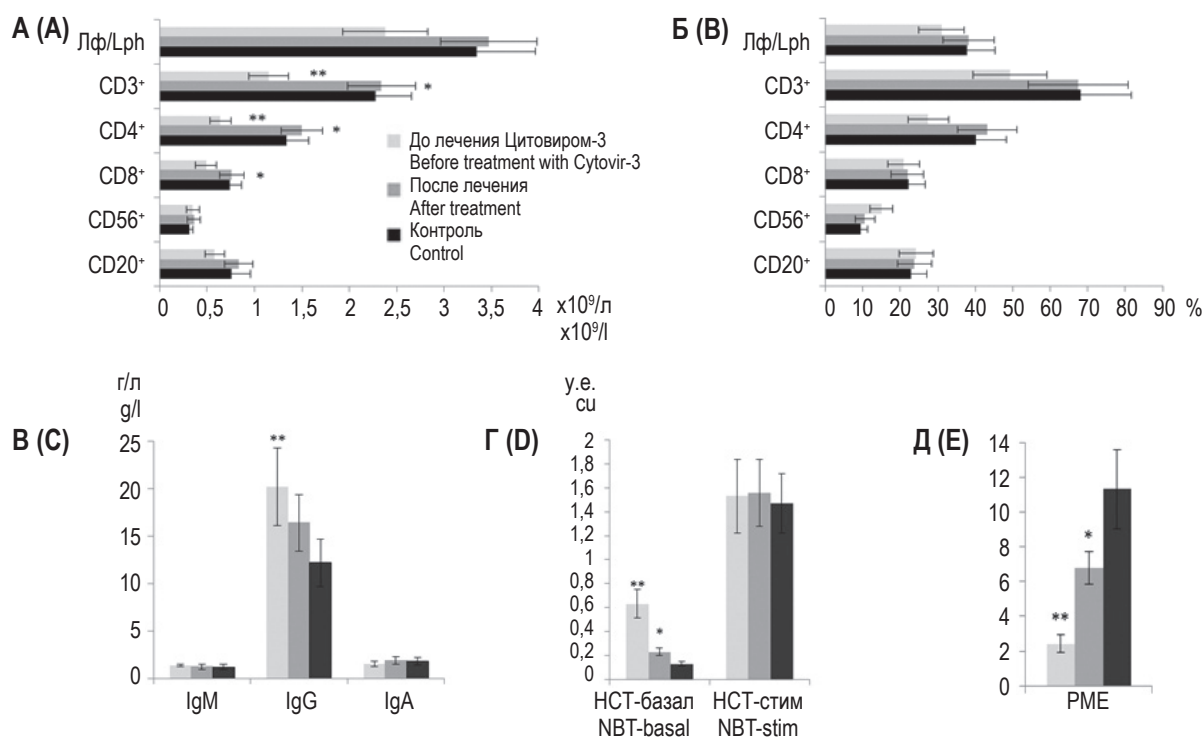


Рисунок 1. Показатели иммунологической эффективности препарата Цитовир-3 у лиц 1-й группы (стаж работы до 1 года), M±s

Примечание. А – субпопуляционный состав лимфоцитов крови (абсолютное количество); Б – субпопуляционный состав лимфоцитов крови (относительное количество); В – содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови; Г – базальный (НСТ-базал) и стимулированный (НСТ-стим) уровни активации антибактериальной системы нейтрофилов; Д – РМЕ – резервная метаболическая емкость в НСТ-тесте; Лф – лимфоциты; * – различия статистически значимы по сравнению с обследованием до лечения ($p \leq 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$).

Figure 1. Indicators of immunological effectiveness of the drug Cytovir-3 in group 1 (work experience up to 1 year), M±s

Note. A, subpopulation composition of blood lymphocytes (absolute amount). B, subpopulation composition of blood lymphocytes (relative amount). C, serum immunoglobulin content. D, basal (NBT-basal) and stimulated (NBT-stim) activation levels of the neutrophil antibacterial system. E, RMC – reserve metabolic capacity in the NBT-test. Lph, lymphocytes. *, differences are statistically significant compared to the pre-treatment examination ($p \leq 0.05$); **, differences are statistically significant compared to the control ($p \leq 0.05$).

статистически значимого снижения спонтанной активности нейтрофилов, что свидетельствовало о повышении резерва кислородзависимых механизмов микробицидной активности системы ПМН ($p < 0,05$).

Во 2-й группе водителей со стажем работы до 1 года отмечалось статистически значимое снижение абсолютного содержания CD3⁺ за счет CD4⁺ клеток на фоне тенденции к снижению относительного их содержания, что могло отражать интенсивность неблагоприятного воздействия комплекса факторов предприятия по захоронению и уничтожению промышленных токсичных отходов [2, 3, 7, 11].

Отмечалось повышенное содержание IgG при дефицитности сывороточной фракции IgA по сравнению с этими показателями в контрольной группе, что могло свидетельствовать об угнете-

нии функциональной активности иммунокомпетентных клеток (ИКК) (рис. 3).

Также у пациентов 2-й группы водителей со стажем до 1 года выявлена повышенная базальная активность ПМН в спонтанном НСТ-тесте на фоне сохраненных показателей стимулированного НСТ-теста, что приводило к статистически значимому снижению их соотношения по сравнению с группой контроля. После двух курсов Цитовира-3 отмечено увеличение этого показателя на 75% за счет двукратного снижения базальной НСТ-активности, что свидетельствует о повышении резерва кислородзависимых механизмов микробицидной активности ПМН.

Увеличение абсолютного содержания CD3⁺ лимфоцитов отмечалось в среднем на 56,0%, а CD4⁺ – на 73,0%. Также выявлено достоверное повышение содержания сывороточного Ig A.

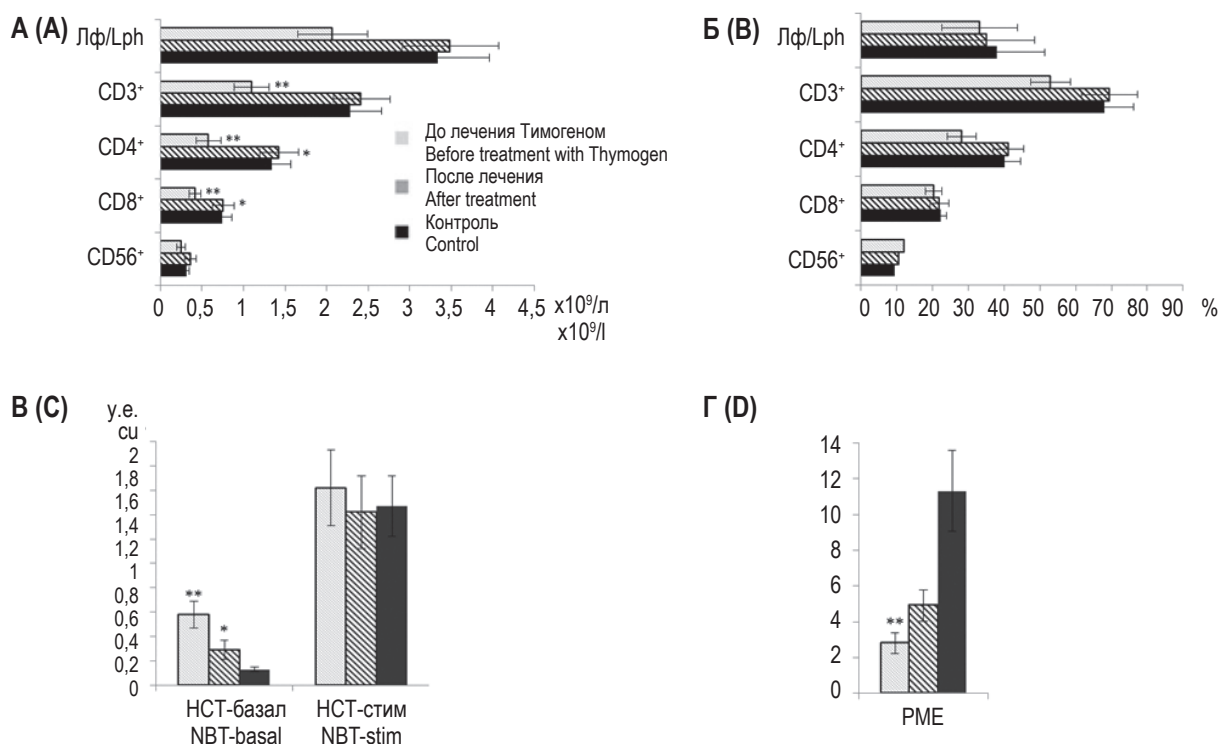


Рисунок 2. Показатели иммунологической эффективности препарата Тимоген у лиц 1-й группы (стаж работы от 1 до 5 лет), $M \pm \sigma$

Примечание. А – субпопуляционный состав лимфоцитов крови (абсолютное количество); Б – субпопуляционный состав лимфоцитов крови (относительное количество); В – базальный (HCT-базал) и стимулированный (HCT-стим) уровни активации антибактериальной системы нейтрофилов; Г – PME – резервная метаболическая емкость в HCT-тесте; Лф – лимфоциты; * – различия статистически значимы по сравнению с обследованием до лечения ($p \leq 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$).

Figure 2. Indicators of immunological effectiveness of the drug Thymogen in group 1 (work experience from 1 to 5 years), $M \pm \sigma$
Note. A, subpopulation composition of blood lymphocytes (absolute amount). B, subpopulation composition of blood lymphocytes (relative amount). C, basal (NBT-basal) and stimulated (NBT-stim) activation levels of the neutrophil antibacterial system. D, RMC – reserve metabolic capacity in the NBT-test. Lph, lymphocytes. *, differences are statistically significant compared to the pre-treatment examination ($p \leq 0.05$); **, differences are statistically significant compared to the control ($p \leq 0.05$).

У лиц 2-й группы той же профессиональной категории, но имеющих более продолжительный стаж работы в условиях повышенной химической опасности (от 1 года до 5 лет) при первом исследовании отмечалось статистически значимое снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов CD3⁺, в основном за счет субпопуляции CD4⁺ клеток, а также увеличение базального HCT-теста по сравнению с контрольной группой [25, 27].

Данные пациенты 2-й группы ГКУ «Полигон „Красный Бор“» получили курс Тимогена. Исследование иммунной системы на 14-й день после окончания применения препарата показало восстановление до показателей группы контроля субпопуляционной структуры Т-системы с увеличением абсолютного содержания лимфоцитов CD3⁺ на 63,0%, а CD4⁺ на 75,0%, с повышением

индекса дифференцировки. В результате применения препарата отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение базального значения HCT-теста (рис. 4).

У 15 человек 2-й группы водителей с длительным стажем работы от 5 до 10 лет при первом обследовании отмечались изменения количественных и функциональных параметров клеточного иммунитета в сторону снижения, тогда как относительное и абсолютное число NK-клеток CD56⁺ было выше показателей контрольной группы на 49,3 и 45% соответственно (рис. 5).

Также отмечалось статистически значимое увеличение IgA в сыворотке крови и снижение соотношения стимулированного и базального HCT-теста по сравнению с показателями в контрольной группе, что могло свидетельствовать о

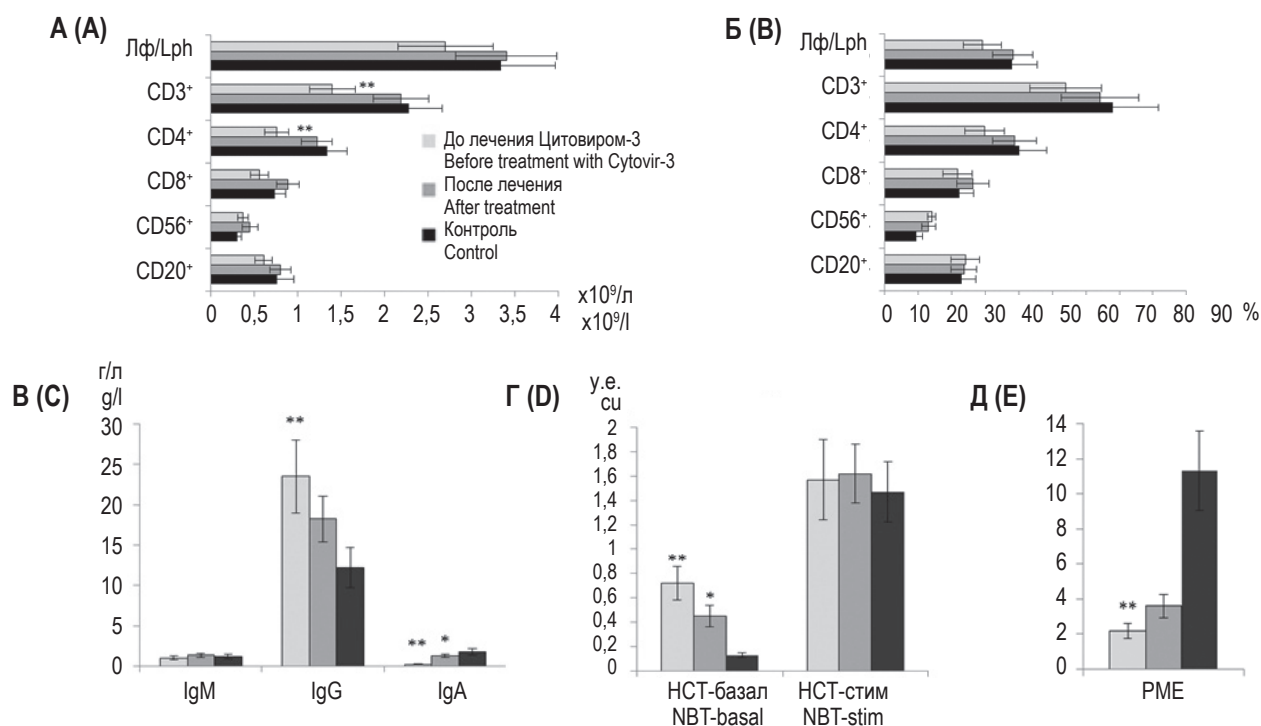


Рисунок 3. Показатели иммунологической эффективности препарата Цитовир-3 у водителей спецтранспорта 2-й группы (стаж работы до 1-го года), $M \pm \sigma$

Примечание. А – субпопуляционный состав лимфоцитов крови (абсолютное количество); Б – субпопуляционный состав лимфоцитов крови (относительное количество); В – содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови; Г – базальный (НСТ-базал) и стимулированный (НСТ-стим) уровни активации антибактериальной системы нейтрофилов; Д – РМЭ – резервная метаболическая емкость в НСТ-тесте; Лф – лимфоциты; * – различия статистически значимы по сравнению с обследованием до лечения ($p \leq 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$).

Figure 3. Indicators of immunological effectiveness of the drug Cytovir-3 in special transport drivers of group 2 (work experience up to 1 year), $M \pm \sigma$

Note. A, subpopulation composition of blood lymphocytes (absolute amount); B, subpopulation composition of blood lymphocytes (relative amount); C, serum immunoglobulin content; D, basal (NBT-basal) and stimulated (NBT-stim) activation levels of the neutrophil antibacterial system; E, RMC – reserve metabolic capacity in the NBT-test; Lph, lymphocytes; *, differences are statistically significant compared to the pre-treatment examination ($p \leq 0.05$); **, differences are statistically significant compared to the control ($p \leq 0.05$).

повышенной ксенобиотической нагрузке на иммунную систему [11, 23, 24, 28].

У данных пациентов, после курса Тимогена отмечалось повышение абсолютного содержания общей популяции Т-лимфоцитов CD3⁺ на 42,3% за счет увеличения числа CD4⁺ и CD8⁺ на 47,6 и 25,0% соответственно, статистически значимое снижение относительного и абсолютного содержания CD56⁺ NK-клеток в периферической крови достигая соответствующих значений контрольной группы.

Соотношение НСТ-стимулированного и НСТ-спонтанного статистически значимо увеличилось, а содержание IgA в сыворотке крови статистически значимо снизилось по сравнению с первичным обследованием ($p \leq 0,05$).

Выявленные изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета у пациентов 1-й и 2-й групп, получавших как Цитовир-3, так и Тимоген соответствовали высокой клинической эффективности в отношении заболевания острой респираторной вирусной инфекции, оцениваемой в течение 1-го года с момента проведения терапии (рис. 6).

У лиц, вошедших в основную группу, отмечалось статистически значимое превышение уровня инфекционной заболеваемости, чем в группе контроля в основном за счет частых ОРВИ. Анализ уровня заболеваемости ОРВИ на 1000 человек у сотрудников 1-й и 2-й группы до проведения лечебно-профилактических мероприятий выявил наиболее высокую частоту обращений у сотрудников 1-й группы при стаже работы менее

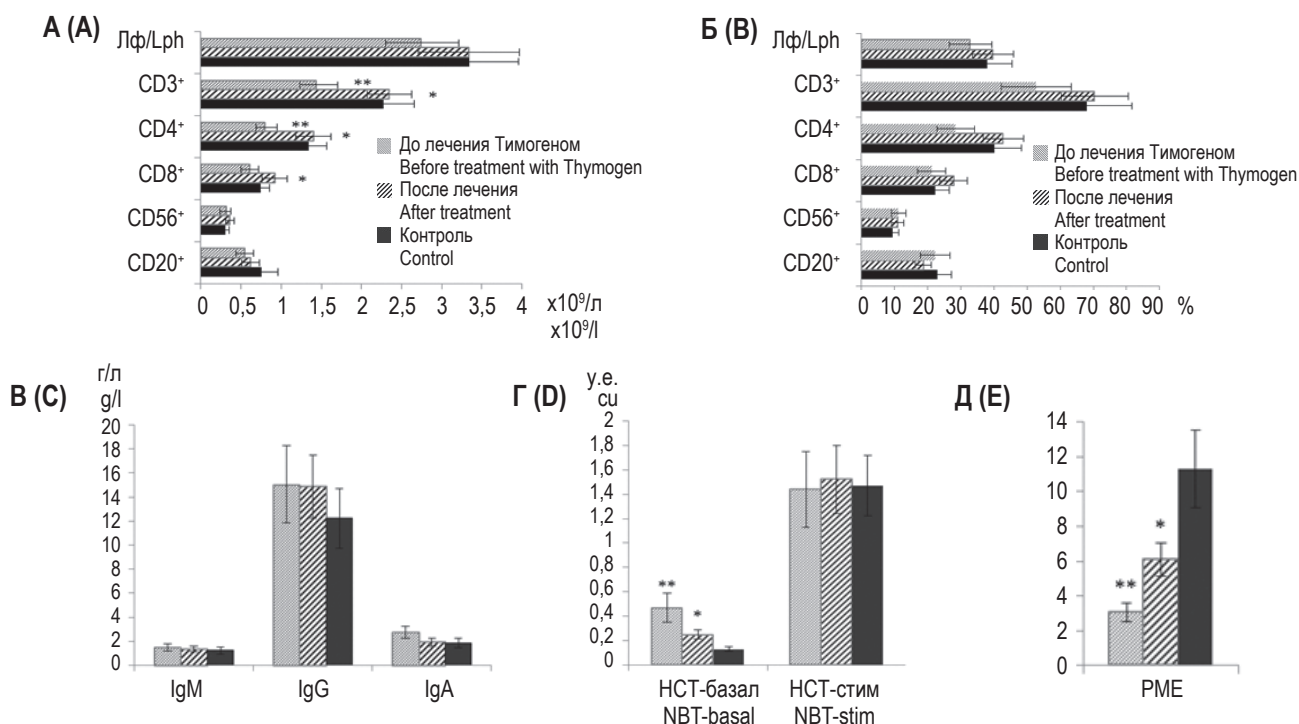


Рисунок 4. Показатели иммунологической эффективности препарата Тимоген у лиц 2-й группы (стаж работы от 1 до 5 лет), $M \pm \sigma$

Примечание. А – субпопуляционный состав лимфоцитов крови (абсолютное количество); Б – субпопуляционный состав лимфоцитов крови (относительное количество); В – содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови; Г – базальный (НСТ-базал) и стимулированный (НСТ-стим) уровни активации антибактериальной системы нейтрофилов; Д – PME – резервная метаболическая емкость в НСТ-тесте; Лф – лимфоциты; * – различия статистически значимы по сравнению с обследованием до лечения ($p \leq 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$).

Figure 4. Indicators of immunological effectiveness of the drug Thymogen in group 2 (work experience from 1 to 5 years), $M \pm \sigma$

Note. A, subpopulation composition of blood lymphocytes (absolute amount). B, subpopulation composition of blood lymphocytes (relative amount). C, serum immunoglobulin content. D, basal (NBT-basal) and stimulated (NBT-stim) activation levels of the neutrophil antibacterial system. E, RMC – reserve metabolic capacity in the NBT-test. Lph, lymphocytes. *, differences are statistically significant compared to the pre-treatment examination ($p \leq 0.05$); **, differences are statistically significant compared to the control ($p \leq 0.05$).

1 года и 2-й группы со стажем от 5 до 10 лет, превышая заболеваемость в контрольной группе более чем в 5 раз.

За период катamnестического наблюдения в контрольной группе заболеваемость «маркерной» патологией: частые ОРВИ, хронические заболевания органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, оставалась на исходном уровне.

У сотрудников 1-й и 2-й группы, получивших курс Цитовира-3, улучшение структурно-функциональных параметров различных компарментов иммунной системы сопровождалось статистически значимым снижением уровня острой инфекционной заболеваемости верхних отделов респираторного тракта в 1,94 раза в 1-й группе и в 2 раза во 2-й группе. У пациентов, получавших Тимоген во 2-й группе при стаже рабо-

ты от 5 до 10 лет, показано снижение заболеваемости ОРВИ в 4 раза ($p < 0,01$).

Частота других воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и ЖКТ во 2-й группе водителей грузового специального транспорта характеризовалась повышенным уровнем, по сравнению с уровнем заболеваемости в 1-й группе независимо от стажа работы (табл. 1).

Катamnестическое наблюдение в 1-й группе у лиц со стажем от одного года до 5 лет, получавших Тимоген, в течение следующего года показало снижение хронической патологии органов дыхания и ЖКТ от исходного уровня на 25 и 21,5% соответственно.

Во 2-й группе клинико-иммунологическая эффективность Тимогена и Цитовира-3 была выше и в целом не зависела от стажа работы. По-

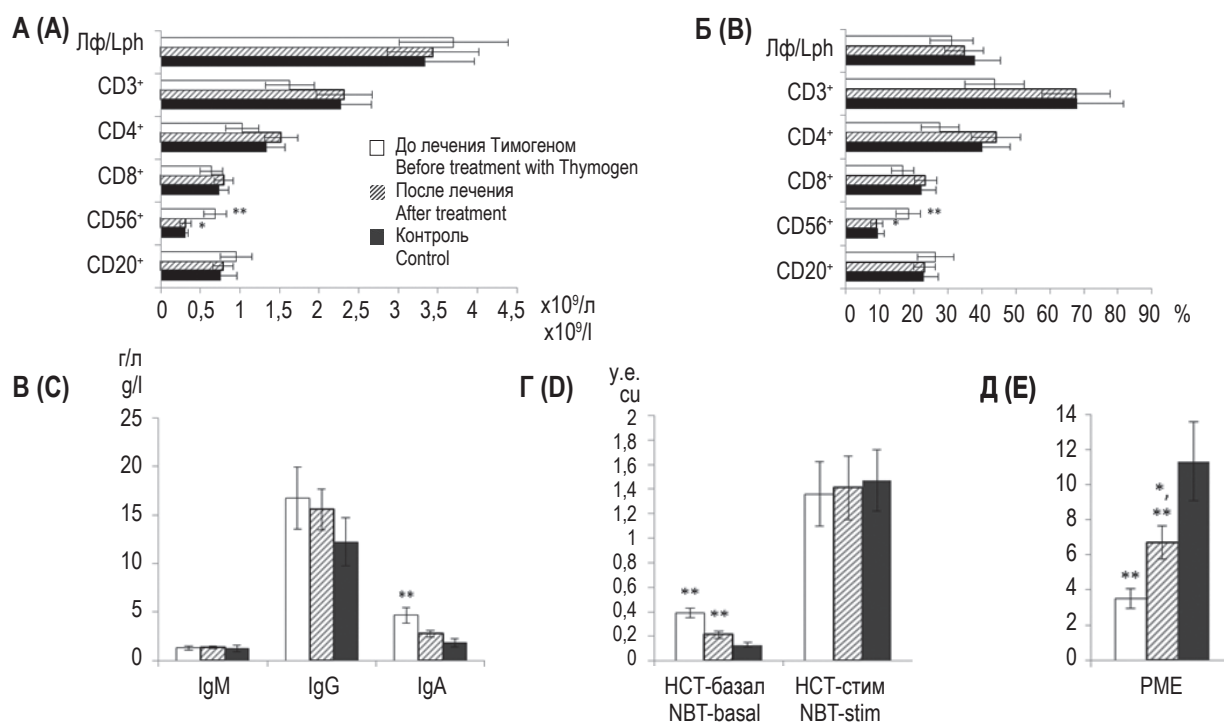


Рисунок 5. Показатели иммунологической эффективности препарата Тимоген у лиц 2-й группы (стаж работы от 5 до 10 лет), $M \pm \sigma$

Примечание. А – субпопуляционный состав лимфоцитов крови (абсолютное количество). Б – субпопуляционный состав лимфоцитов крови (относительное количество). В – содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови. Г – базальный (НСТ-базал) и стимулированный (НСТ-стим) уровни активации антибактериальной системы нейтрофилов. Д – PME – резервная метаболическая емкость в НСТ-тесте. Лф – лимфоциты. * – различия статистически значимы по сравнению с обследованием до лечения ($p \leq 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$).

Figure 5. Indicators of immunological effectiveness of the drug Thymogen in group 2 (work experience from 5 to 10 years), $M \pm \sigma$

Note. A, subpopulation composition of blood lymphocytes (absolute amount); B, subpopulation composition of blood lymphocytes (relative amount); C, serum immunoglobulin content; D, basal (NBT-basal) and stimulated (NBT-stim) activation levels of the neutrophil antibacterial system; E, RMC – reserve metabolic capacity in the NBT-test; Lph, lymphocytes; *, differences are statistically significant compared to the pre-treatment examination ($p \leq 0.05$); **, differences are statistically significant compared to the control ($p \leq 0.05$).

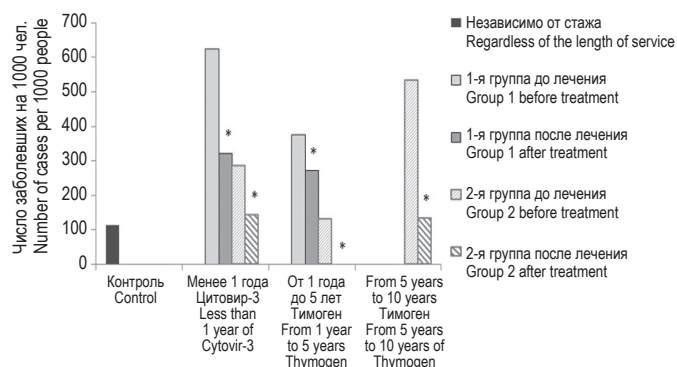


Рисунок 6. Уровень заболеваемости ОРВИ, оцениваемый в течение одного года у пациентов 1-й и 2-й групп, получивших иммуностропную терапию

Примечание. * – различия статистически значимы $p < 0,01$.

Figure 6. The incidence of ARVI, estimated within one year in patients of groups 1 and 2 who received immunotropic therapy

Note. *, differences are statistically significant $p < 0.01$.

казано снижение заболеваемости ОРВИ в 3,44 раза, другими формами патологии респираторного тракта в 2,0 раза и органов пищеварения в 2,3 раза ($p \leq 0,01$).

В период приема иммуностропных препаратов случаев непереносимости лекарственных средств, аллергических реакций и побочных эффектов отмечено не было.

Обсуждение

Проведенное иммуноэпидемиологическое обследование административного персонала и водителей грузового спецтранспорта ГКУ «Полигон „Красный Бор“» показало высокую информативность использованных методологических приемов в выявлении иммунодефицитного состояния, обуславливающего высокий уровень

ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И ЖКТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕСТА И СТАЖА РАБОТЫ СОТРУДНИКОВ ДО И ЧЕРЕЗ 1 ГОД ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ (НА 1000 ЧЕЛОВЕК)

TABLE 1. DYNAMICS OF RESPIRATORY AND GASTROINTESTINAL DISEASES, DEPENDING ON THE LOCATION AND LENGTH OF SERVICE OF EMPLOYEES BEFORE AND 1 YEAR AFTER IMMUNOTROPIC THERAPY (PER 1000 PEOPLE)

Стаж работы Experience	Заболеваемость (‰) Morbidity (‰)							
	1-я группа 1 st group				2-я группа 2 nd group			
	Заболевания органов дыхания Diseases of the respiratory system		Заболевания органов ЖКТ Diseases organs of the gastrointestinal tract		Заболевания органов дыхания Diseases of the respiratory system		Заболевания органов ЖКТ Diseases organs of the gastrointestinal tract	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
Менее 1 года Less 1 year	104,1	104,1	0,0	0,0	357,1*	142,8**	142,8*	0,00**
От 1 года до 5 лет From 1 year to 5 years	90,9	68,2	90,9	71,4	0,0*	0,0	0,0*	0,0
От 5 до 10 лет From 5 to 10 years	–	–	–	–	200,0*	133,3**	466,6*	266,6**
Группы в целом Group as a whole	97,5	86,5	90,9	71,4	168,7*	69,9**	152,4*	66,7**

Примечание. * – различия статистически значимы по сравнению с 1-й группой ($p \leq 0,01$); ** – различия статистически значимы по сравнению с показателями до лечения ($p \leq 0,01$).

Note. *, differences are statistically significant compared to group 1 ($p \leq 0.01$); **, differences are statistically significant compared to pre-treatment indicators ($p \leq 0.01$).

острых респираторных заболеваний и другой хронической патологии [2, 3, 5, 21].

Изменение иммунологических параметров, таких как дисбаланс субпопуляционного состава лимфоцитов, повышенная активация внутриклеточных антибактериальных систем, показанная в увеличенном спонтанном НСТ-тесте, снижение уровня IgA в сыворотке крови у данной категории людей обусловлены воздействием факторов химической опасности в экологически неблагоприятном районе, что было показано и другими авторами [4, 6, 7, 22].

В результате проведенного исследования показано комплексное влияние профилактического курса препаратов Тимоген и Цитовир-3 на исследованные показатели иммунитета: увеличе-

ние относительного числа CD3⁺ как за счет фракции CD4⁺, так и CD8⁺, достоверное ($p < 0,05$) снижение базального значения НСТ-теста, что повышало резервную метаболическую емкость системы ПМН до показателей в группе контроля. Также отмечено увеличение содержания IgA в сыворотке крови. Нормализация иммунной реактивности у пациентов 1-й и 2-й групп независимо от стажа работы характеризовалась достоверным снижением уровня заболеваемости ОРВИ и другой патологией органов дыхания и ЖКТ в течение одного года после курса применения изученных препаратов [10, 11, 15].

Иммунотропная коррекция выявленных нарушений в иммунной системе во всех подгруппах водителей грузового транспорта характеризо-

влась значительным уменьшением заболеваний органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, особенно у водителей со стажем работы более 5 лет, временного интервала, в течение которого происходят устойчивые изменения иммунологической реактивности при воздействии неблагоприятных факторов [3, 6, 7, 27, 28].

Таким образом, использование иммунологических исследований на всех этапах медицинского обеспечения людей, работающих и проживающих в условиях химической опасности, является объективным методом оценки состояния популяционного здоровья, профессиональной пригодности, степени напряженности экологической ситуации и контроля эффективности специфических лечебно-профилактических мероприятий.

Показано, что применение препаратов Тимоген и Цитовир-3 у людей, работающих и проживающих в неблагоприятных районах, является эффективным способом направленного восста-

новления нарушений в отдельных системах врожденного иммунитета и иммунной реактивности в целом, что приводит к сокращению заболеваемости не только ОРВИ, но и другой острой и хронической патологии органов дыхания и ЖКТ.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности проведения у людей, работающих и проживающих в экологически неблагоприятных районах активного раннего выявления иммунодефицитных состояний. В сочетании с выполнением требований профгигиены персонала, работающего на предприятии по захоронению и уничтожению промышленных отходов, направленных на уменьшение неблагоприятного воздействия токсикантов, превентивная адекватная фармакологическая коррекция не менее одного раза в год для снижения уровня заболеваемости различными формами патологии может способствовать решению обширного круга медицинских, социальных, экологических и экономических проблем.

Список литературы / References

1. Бушуева Т.В., Казанцева С.В., Липатов Г.Я., Старовойтенко Ю.Л., Назукин А.С., Петрова О.А. Иммунологические аспекты применения антиоксидантов у рабочих никелевого производства // Медицинская иммунология, 2005. Т. 7, № 2-3. С. 216-240. [Bushueva T.V., Kazantseva S.V., Lipatov G.Ya., Starovoitenko Yu.L., Nazukin A.S., Petrova O.A. Immunological aspects of the use of antioxidants in nickel production workers. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2005, Vol. 7, no. 2-3, pp. 216-240. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2005-2-3-216-240.
2. Голубков А.В., Петленко С.В., Иванов М.Б., Богданова Е.Г., Синячкин Д.А., Пикалова Л.В. Методология иммуноэпидемиологических исследований при профессиональном и экологическом воздействии факторов химической опасности // WWW.MEDLINE.RU, 2011. Т. 12. С. 21-31. [Golubkov A.V., Petlenko S.V., Ivanov M.B., Bogdanova E.G., Sinichkin D.A., Pikalova L.V. Methodology of immunoepidemiological research in professional and environmental impact of chemical hazard factors. *WWW.MEDLINE.RU*, 2011, Vol. 12, pp. 21-31. (In Russ.)]
3. Ефимова Е.Л., Янно Л.В., Прохоренко О.А., Кабакова Н.А. Оценка результатов исследования иммунологической реактивности персонала объектов уничтожения химического оружия в период выведения из эксплуатации // Медицина экстремальных ситуаций, 2019. Т. 21, № 3. С. 416-428. [Efimova E.L., Yanno L.V., Prokhorenko O.A., Kabakova N.A. Assessment of the results of examination of the immune reactivity of the personnel of chemical weapons destruction facilities at the decommissioning stage. *Meditsina ekstremalnykh situatsiy = Medicine of Extreme Situations, Russian Journal*, 2019, Vol. 21, no. 3, pp. 416-428. (In Russ.)]
4. Забродский П.Ф., Мандыч В.Г. Иммунотоксикология ксенобиотиков: монография. Саратов: СВИБХБ, 2007. 420 с. [Zabrodskii P.F., Mandych V.G. Immunotoxicology of xenobiotics: monograph. SMIBChS]. 2007. 420 p.
5. Зайцева Г.А., Ковтунова М.Е., Матрохина О.И., Исаева Н.В., Данилова И.Н., Куликова М.М., Ивашкина Е.П. Мониторинг состояния здоровья различных категорий доноров // Пермский медицинский журнал, 2013. Т. 30, № 5. С. 129-135. [Zaitseva G.A., Kovtunova M.E., Matrokhina O.I., Isaeva N.V., Danilova I.N., Kulikova M.M., Ivashkina E.P. Health status monitoring of different donor categories. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*, 2013, Vol. 30, no. 5, pp. 129-135. (In Russ.)]
6. Ильдербаев О.З. Изменение иммунологической реактивности организма при комбинированном воздействии цементной пыли и радиации в отдаленном периоде и их коррекции // Фундаментальные исследования, 2008. № 10. С. 17-21. [Ilderbaev O.Z. Changes in the immunological reactivity of the body under the combined effect of cement dust and radiation in the remote period and their correction. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*, 2008, no. 10, pp. 17-21. (In Russ.)]
7. Иммунодефицитные состояния / Под ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлин. СПб: Фолиант, 2000. 568 с. [Immunodeficiency states. Ed. V.S. Smirnov, I.S. Freidlin]. St. Petersburg: Foliant, 2000. 568 p.

8. Клиническая фармакология тимогена / Под ред. В.С. Смирнова. СПб, 2003. 106 с. [Clinical pharmacology of thymogen. Ed. V.S. Smirnov]. St. Petersburg, 2003. 106 p.
9. Макаров О.А., Макаров А.А. Подходы к оценке риска химического загрязнения городских почв // Почвоведение, 2016. № 9. С. 1147-1156. [Makarov O.A., Makarov A.A. Approaches to assessing the risk of chemical contamination of urban soils. *Pochvovedenie = Soil Science*, 2016, no. 9, pp. 1147-1156. (In Russ.)]
10. Петленко С.В., Говердовский Ю.Б., Богданова Е.Г., Чудаков С.В. Изменения структурно-функционального состояния клеточного иммунитета при воздействии комплекса факторов объектов хранения химического оружия // Вестник Российской военно-медицинской академии, 2011. Т. 3. С. 91-98. [Petlenko S.V., Goverdovsky Yu.B., Bogdanova E.G., Chudakov S.V. Changes in structural and functional condition of cellular immunity at influence of a complex of factors of objects of storage of the chemical weapon. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2011, Vol. 3, pp. 91-98. (In Russ.)]
11. Петленко С.В., Иванов М.Б., Лось С.П., Голубков А.В., Комнатный С.Б., Богданова Е.Г., Пикалова Л.В. Новый подход к интегральной оценке иммунной системы человека в условиях воздействия комплекса факторов химически опасных объектов // WWW.MEDLINE.RU, 2010. Т. 11. С. 195-216. [Petlenko S.V., Ivanov M.B., Losev S.P., Golubkov A.V., Komnatnyj S.B., Bogdanova E.G., Pikalova L.V. The new approach to an integrates estimation of immune system of the person in conditions of influence of a complex of factors of objects of chemical hazard. *WWW.MEDLINE.RU*, Vol. 11, pp. 195-216. (In Russ.)]
12. Петленко С.В., Осидак Л.В., Смирнов В.С., Стукань Н.И., Афанасьева О.И., Головачева Е.Г. Сравнительная клиничко-лабораторная эффективность препаратов для патогенетического лечения острых респираторных вирусных инфекций // Вопросы вирусологии, 2016. Т. 61, № 6. С. 263-269. [Petlenko S.V., Osidak L.V., Smirnov V.S., Stukan N.I., Afanasyeva O.I., Golovacheva E.G. Comparative efficiency of pathogen treatment of acute respiratory viral infections. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2016, Vol. 61, no. 6, pp. 263-269. (In Russ.)]
13. Радзивил Т.Т., Орадовская И.В., Антипин В.Т. Внедрение системы комплексного обследования иммунного статуса персонала химического производства // Бюллетень сибирской медицины, 2007. № 2. С. 129-134. [Radzivil T.T., Oradovskaya I.V., Antipin V.T. Application of a system of immune status' complex inspection in personnel of chemical production. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2007, no. 2, pp. 129-134. (In Russ.)]
14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2000. 312 с. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Using the STATISTICA application package]. Moscow: Media Sphere, 2000. 312 p.
15. Симонова А.В., Лебедева И.С. Инновационные методы диагностики и лечения вторичных иммунодефицитных состояний // Лечащий врач, 2012. № 4. С.16-19. [Simonova A.V., Lebedeva I.S. Innovative methods of diagnostics and treatment of the secondary immunodeficiency states. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*, 2012, no. 4, pp. 16-19. (In Russ.)]
16. Смирнов В.С. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. СПб: АЙСИНГ, 2012. 56 с. [Smirnov V.S. Prevention and treatment of influenza and acute respiratory viral infections]. St. Petersburg: ICING, 2012. 56 p.
17. Смирнов В.С., Петленко С.В. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (характеристика, патогенез, профилактика и лечение). Изд. 3-е, перераб. и доп. СПб: Гиппократ, 2019. 248 с. [Smirnov V.S., Petlenko S.V. Influenza and acute respiratory viral infections (characteristics, pathogenesis, prevention and treatment). Ed. 3rd, rev. and extra]. St. Petersburg: Hippocrates, 2019. 248 p.
18. Соколова Т.М., Полосков В.В., Шувалов А.Н., Бурова О.С., Соколова З.А. Сигнальные TLR/RLR-механизмы иммуномодулирующего действия препаратов Ингавирин и Тимоген // Российский биотерапевтический журнал, 2019. Т. 18, № 1. С. 60-66. [Sokolova T.M., Poloskov V.V., Shuvalov A.N., Burova O.S., Sokolova Z.A. Signaling TLR/RLR-mechanisms of immunomodulating action of ingavirin and thymogen preparations. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy*, 2019, Vol. 18, no. 1, pp. 60-66. (In Russ.)]
19. Халимов Ю.Ш., Сухонос Ю.А., Цепкова Г.А., Фомичев А.В., Першин В.Н., Бабак А.В. Состояние иммунной системы и качество жизни персонала, работающего в условиях воздействия вредных производственных факторов // Вестник Российской военно-медицинской академии, 2016. № 2 (46). С. 7-12. [Khalimov Yu.Sg., Sukhonos Yu.A., Tsepikova G.A., Fomichev A.V., Pershin V.N., Babak A.V. The state of the immune system and the quality of life of personnel working in conditions of exposure to harmful production factors. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2016, no. 2 (46), pp. 7-12. (In Russ.)]
20. Barsanti M., Hun M., Boyd R., Chidgey A. Strategies for thymic regeneration: recent advances towards clinical therapy. In book: *Synthetic Immunology*. Springer Japan, 2016, pp. 57-94.
21. Caress S.M., Stainamann A.C. National prevalence of asthma and chemical hypersensitivity: an examination of potential overlap. *J. Occup. Environ. Med.*, 2005, Vol. 47, no. 5, pp. 518-522.
22. Descotes J. Immunotoxicology: role in the safety assessment of drugs. *Drug Saf.*, 2005, Vol. 28, no. 2, pp. 127-136.

23. Germolec D., Luebke R., Rooney A., Shipkowski K., Vandebriel R., van Loveren H. Immunotoxicology: A brief history, current status and strategies for future immunotoxicity assessment. *Curr. Opin. Toxicol.*, 2017, pp. 55-59.
24. Klucinski P., Hrycek A., Stasiura-Zielinska H. Humoral and cellular immunity rates in chemical plant workers employed in the production of liquid pesticides. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*, 1996, Vol. 9, no. 2, pp. 103-110.
25. Gennings C.A., Carter W.H., Carchman R.A., Teuschler L.K., Simmons J.E., Carney E.W. Unifying concept for assessing toxicological interactions: changes in slope. *Toxicol. Sci.*, 2005, Vol. 88, no. 2, pp. 287-297.
26. Neubert R., Maskow L., Triebig G., Broding H.C., Jacob-Müller U., Helge H., Neubert D. Chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans and the human immune system. *Life Sci.*, 1993, Vol. 53, no. 26, pp. 1995-2006.
27. Phadnis-Moghe A.S., Kaminski N.E. Immunotoxicity testing using human primary leukocytes: an adjunct approach for the evaluation of human risk. *Curr. Opin. Toxicol.*, 2017, no. 3, pp. 25-29.
28. Sweet L.I., Zelikoff J.T. Toxicology and immunotoxicology of mercury: a comparative review in fish and humans. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.*, 2001, Vol. 4, no. 2, pp. 161-205.

Авторы:

Петленко С.В. — д.м.н., ведущий научный сотрудник
ФГБУН «Институт токсикологии» Федерального
медико-биологического агентства России, Санкт-
Петербург, Россия

Головачева Е.Г. — д.м.н., ведущий научный сотрудник
отдела РВИ у детей ФГБУ «Научно-исследовательский
институт гриппа имени А.А. Смородинцева»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург,
Россия

Афанасьева О.И. — д.м.н., заведующая отделом РВИ
у детей ФГБУ «Научно-исследовательский институт
гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства
здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Petlenko S.V., PhD, MD (Medicine), Leading Research
Associate, Research Institute of Toxicology, Federal Medical-
Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Golovacheva E.G., PhD, MD (Medicine), Leading Research
Associate, Department of Respiratory Viral Infections in
Children, A. Smorodintsev Research Institute of Influenza,
St. Petersburg, Russian Federation

Afanasyeva O.I., PhD, MD (Medicine), Head, Department
of Respiratory Viral Infections in Children, A. Smorodintsev
Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian
Federation

Поступила 19.05.2020
Принята к печати 23.05.2020

Received 19.05.2020
Accepted 23.05.2020