

© БОКЛАЖЕНКО Е.В., БОДИЕНКОВА Г.М., 2019

Боклаженко Е.В.¹, Бодиенкова Г.М.^{1,2}**ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ РТУТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
В ПОСТКОНТАКТНОМ ПЕРИОДЕ НА ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ СОСТАВ
ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ**¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск;²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский национальный исследовательский технический университет», 664074, Иркутск

Введение. Основываясь на современном представлении о прогрессивном течении профессиональной хронической ртутной интоксикации, чрезвычайно актуальным является изучение регуляторной активности иммунокомпетентных клеток после прекращения контакта с ртутью для разработки эффективных лечебных мероприятий.

Цель исследования – изучить популяционный и субпопуляционный спектры лимфоцитов периферической крови и их кооперацию у пациентов с хронической ртутной интоксикацией в отдалённом постконтактном периоде.

Материал и методы. Фенотипирование лимфоцитов в крови обследуемых проводили методом непрямой иммунофлуоресценции с помощью моноклональных антител к молекулам CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD9⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD21⁺, CD23⁺, CD25⁺, CD95⁺.

Результаты. У пациентов с хронической ртутной интоксикацией в отдалённом постконтактном периоде выявлены особенности функционирования иммунной системы, указывающие на гиперактивацию как Т-, так и В-звеньев иммунной системы. Установлено возрастание общего количества популяции Т-лимфоцитов за счёт возрастания клеток с рецепторами CD4⁺ (Т-лимфоцитов-хелперов) и CD16⁺ (киллерных клеток), а также увеличение количества зрелых В-лимфоцитов (CD20⁺) и пре-В-незрелых лимфоцитов (CD9⁺). Зарегистрированы изменения в системе апоптоза лимфоцитов, характеризующиеся увеличением количества клеток, экспрессирующих рецепторы готовности к Fas-зависимому апоптозу (CD95⁺). Установленные взаимоотношения между популяциями и субпопуляциями лимфоцитов указывают на их значимость в реализации иммунного ответа, высокую активность и сопряжённость между компонентами иммунной системы у лиц с хронической ртутной интоксикацией после прекращения контакта с токсикантом.

Заключение. Полученные результаты являются основанием для длительного мониторинга состояния здоровья и совершенствования тактики лечения пациентов с нейротоксикацией ртутью в постконтактном периоде.

Ключевые слова: иммунная система; популяции и субпопуляции лимфоцитов; хроническая ртутная интоксикация; постконтактный период.

Для цитирования: Боклаженко Е.В., Бодиенкова Г.М. Влияние хронической ртутной интоксикации в постконтактном периоде на фенотипический состав лимфоцитов периферической крови. *Гигиена и санитария*. 2019; 98 (10): 1091-1095. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-10-1091-1095>

Для корреспонденции: Боклаженко Елена Валерьевна, кандидат мед. наук, научный сотрудник лаборатории иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск. E-mail: immun11@yandex.ru

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В.; сбор и обработка материала – Боклаженко Е.В., Бодиенкова Г.М.; статистическая обработка – Боклаженко Е.В.; написание текста – Боклаженко Е.В., Бодиенкова Г.М.; редактирование – Бодиенкова Г.М.

Поступила 15.07.19

Принята к печати 17.09.19

Опубликована: октябрь 2019

Boklazhenko E. V.¹, Bodienkova G. M.^{1,2}**PHENOTYPIC COMPOSITION OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES AND THEIR COOPERATION
IN PATIENTS WITH CHRONIC MERCURY INTOXICATION IN A POST-CONTACT PERIOD**¹East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation;²Irkutsk National Research Technical University, Irkutsk, 664074, Russian Federation

Introduction. Based on the current understanding of the progression of professional chronic mercury intoxication, it is extremely important to study the regulatory activity of immunocompetent cells after the cessation contact with mercury to develop effective therapeutic measures.

The purpose of the study was to study the population and subpopulation spectrum of peripheral blood lymphocytes and their cooperation in patients with chronic mercury intoxication in a distant postexposure period.

Material and methods. Phenotyping of lymphocytes in the blood of the subjects was carried out by the method of indirect immunofluorescence using monoclonal antibodies to the molecules CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD9⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD21⁺, CD23⁺, CD25⁺, CD95⁺.

Results. In patients with chronic mercury intoxication in the long-term postexposure period, there were revealed features of the immune system functioning, indicating hyperactivation of both T- and B-components of the immune system. An increase in the total population of T-lymphocytes was established due to an increase in cells with receptors CD4⁺ (T-lymphocyte-helper cells) and CD16⁺ (killer cells), as well as an increase in the number of mature B-lymphocytes

(CD20⁺) and pre-B-immature-lymphocytes (CD9⁺). Changes in the system of lymphocyte apoptosis, characterized by an increase in the number of cells expressing receptors for readiness for Fas-dependent apoptosis (CD95⁺), have been recorded. The established relationships between populations and subpopulations of lymphocytes indicate their importance in the implementation of the immune response, high activity and contingency with the components of the immune system in persons with chronic mercury intoxication after the termination of contact with the toxicant. **Conclusion.** The results obtained are the basis for long-term monitoring of the health status and improvement of the tactics of treating patients with neurointoxication with mercury in the postexposure period.

Key words: immune system; lymphocyte populations and subpopulations; chronic mercury intoxication; post-contact period.

For citation: Boklazhenko E.V., Bodienkova G.M. Phenotypic composition of peripheral blood lymphocytes and their cooperation in patients with chronic mercury intoxication in a post-contact period. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98 (10): 1091-1095. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-10-1091-1095>

For correspondence: Elena V. Boklazhenko, MD, Ph.D., Researcher of the Laboratory of immune, biochemical and molecular genetic studies of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation. E-mail: immun11@yandex.ru

Information about authors:

Boklazhenko E.V., <http://orcid.org/0000-0002-2025-8303>; Bodienkova G.M., <http://orcid.org/0000-0003-0428-3063>

Gratitude. The authors are grateful to the doctors at the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research for organizing the examination and forming groups.

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

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

Contribution: The concept and design of the study – Boklazhenko E.V., Bodienkova G.M.; Collection and processing of material Boklazhenko E.V., Bodienkova G.M.; Statistical processing – Boklazhenko E.V.; Writing the text – Boklazhenko E.V., Bodienkova G.M.; Editing – Bodienkova G.M.; Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

Received: July 15, 2019

Accepted: September 17, 2019

Published: October 2019

Введение

В настоящее время основные иммунотоксические эффекты при действии ртути на организм человека достаточно хорошо изучены [1–3]. Вместе с тем проблема сохраняет свою медико-социальную значимость в связи с продолжающимся широким контактом с ртутью как работников химической промышленности, так и в бытовой сфере [4–7]. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что присутствие даже малых концентраций ртути в организме может сопровождаться патологическими изменениями в органах и тканях [8–10]. К числу структур организма, обладающих высокой чувствительностью к ртутной интоксикации, относятся и иммунная система, которая, по современному определению, является индикаторной системой и одна из первых реагирует на любые воздействия как внешней, так и внутренней среды [11–14]. Исследованиями О.Л. Лахмана с соавт. [15, 16] установлено, что у пациентов с хронической ртутной интоксикацией (ХРИ) после прекращения контакта с токсикантом нередко наблюдается нарастание церебрально-органической симптоматики с формированием синдрома энцефалопатии с медленным прогрессирующим течением интоксикации. В этой связи необходима разработка способов профилактики и лечения постинтоксикационных иммунодефицитных состояний с учётом характера модуляции иммунных реакций антидотными средствами. Однако в настоящее время практически неизученными остаются вопросы, касающиеся особенностей изменения фенотипического состава лимфоцитов, лежащие в основе различных патологических процессов.

Цель исследования заключалась в изучении популяционного и субпопуляционного спектра лимфоцитов периферической крови и их кооперации у пациентов с хронической ртутной интоксикацией в отдалённом постконтактном периоде.

Материал и методы

Объектом исследования явились 27 пациентов с ХРИ в отдалённом (через десять лет после прекращения контакта с парами металлической ртути в условиях производства) постконтактном периоде. Средний возраст обследованных составил $45,4 \pm 4,1$ года. Контрольную группу условно здоровых мужчин в количестве 27 человек составили лица репрезентативного возраста и общего трудового стажа, не имеющие в профессиональном маршруте контакта с веществами нейротоксического действия. Работа проведена с информированного согласия и не ущемляет права, не подвергает опасности благополучие обследованных пациентов в соответствии с требованиями биомедицинской эти-

ки, утверждёнными Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации. Фенотипирование лимфоцитов периферической крови проводили методом непрямой иммунофлуоресценции на микроскопе Olympus CX-41 (Япония) с помощью моноклональных антител к молекулам CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD9⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD21⁺, CD23⁺, CD25⁺, CD95⁺ (Клоноспектр, Москва). Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» в среде Windows. Для показателей рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена (r). За уровень статистической значимости различий принят $p < 0,05$.

Результаты

Анализ популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови на индивидуальном уровне у пациентов с ХРИ в отдалённом постконтактном периоде позволил выявить изменения в иммунной системе у более половины обследованных. В Т-клеточном звене иммунитета установлено увеличение общей популяции Т-лимфоцитов выше нормы в 55,1% случаев. У остальных обследованных (44,9%) значение указанного показателя было в пределах нормы. Количество Т-хелперных лимфоцитов (CD4⁺) выше нормативных значений обнаружено у 52,6% обследуемых, ниже – в 10,5% случаев; количество киллерных Т-клеток (CD16⁺) повышенным выявлено у 55,5%, ниже нормы – у 5,5%; лимфоцитов, опосредующих апоптоз (CD95⁺), выше у 57,1% обследованных, ниже – не обнаружено.

Что касается В-клеточного звена иммунной системы, то у 47,6% пациентов количество В-лимфоцитов (CD20⁺) было выше нормативных значений, у остальных (52,4%) – в пределах нормы.

Результаты сравнительного исследования медианных значений дифференцированных лимфоцитов у пациентов с ХРИ и группы сравнения представлены в таблице.

Как следует из данных, представленных в таблице, у пациентов с ХРИ в постконтактном периоде зарегистрировано статистически значимое увеличение количества лейкоцитов ($p = 0,01$), абсолютного количества общей популяции CD3⁺ Т-лимфоцитов ($p = 0,005$), за счёт CD4⁺ – лимфоцитов-хелперов ($p = 0,03$), CD16⁺ – натуральных киллеров ($p = 0,001$). Также установлено возрастание абсолютного количества CD9⁺ – пре-В-

Количественная характеристика популяций и субпопуляций лимфоцитов у пациентов с хронической ртутной интоксикацией и лиц группы сравнения, Me (Q₂₅–Q₇₅)

Показатель	Ед. изм.	Пациенты с хронической ртутной интоксикацией, n = 27	Группа сравнения, n = 27
Лейкоциты	10 ⁹ /л	8,7 (6,5–11,5)* p = 0,01	7,0 (5,25–8,25)
Лимфоциты	%	44,0 (37,0–55,0)	39,0 (33,0–56,0)
Т-лимфоциты (общая популяция CD3 ⁺)	%	40,0 (39,0–43,0)	40,5 (38,5–42,5)
	10 ⁹ /л	1,8 (1,1–2,06)* p = 0,005	1,1 (0,92–1,4)
Т-хелперы (CD4 ⁺)	%	35,0 (25,0–38,0)	28,5 (22,0–30,5)
	10 ⁹ /л	1,2 (0,65–1,7)* p = 0,03	0,80 (0,63–1,07)
Т-киллеры/супрессоры (CD8 ⁺) (цитотоксические)	%	20,0 (16,0–36,0)	21,0 (16,0–28,0)
	10 ⁹ /л	0,82 (0,72–1,1)	0,58 (0,41–0,76)
Пре-В-лимфоциты, мембранный белок (CD9 ⁺)	%	14,5 (11,5–24,5)	11,5 (9,0–18,0)
	10 ⁹ /л	0,56 (0,33–0,81)* p = 0,03	0,34 (0,21–0,51)
Натуральные киллеры (CD16 ⁺)	%	22,0 (14,0–27,0)* p = 0,01	16,0 (11,0–19,0)
	10 ⁹ /л	0,73 (0,52–1,34)* p = 0,001	0,38 (0,33–0,62)
В-лимфоциты (CD20 ⁺)	%	23,0 (15,0–27,0)	19,0 (15,0–25,0)
	10 ⁹ /л	0,67 (0,45–1,2)* p = 0,007	0,48 (0,34–0,69)
В-лимфоциты, рецепторы комплемента 2-го типа (CD21 ⁺)	%	14,5 (11,0–21,0)	15,0 (11,0–19,0)
	10 ⁹ /л	0,49 (0,30–0,75)	0,36 (0,27–0,50)
В- и Т-лимфоциты, рецепторы IgE (CD23 ⁺)	%	14,0 (9,5–19,0)	14,5 (11,0–19,0)
	10 ⁹ /л	0,42 (0,29–0,68)	0,38 (0,21–0,59)
Активированные лимфоциты (CD25 ⁺)	%	14,0 (10,0–18,0)	15,0 (10,0–20,0)
	10 ⁹ /л	0,46 (0,34–0,73)	0,38 (0,29–0,52)
FAS-антиген, опосредующий апоптоз (CD95 ⁺)	%	18,5 (11,5–22,0)* p = 0,01	11,0 (9,0–17,0)
	10 ⁹ /л	0,52 (0,43–0,83)* p = 0,0002	0,34 (0,24–0,42)
Иммунорегуляторный индекс (CD4 ⁺ /CD8 ⁺)	ед.	1,3 (0,84–1,9)	1,2 (1,03–1,6)

Примечание. * – различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$.

лимфоцитов ($p = 0,03$) и CD20⁺ – В-лимфоцитов ($p = 0,007$) относительно группы сравнения. Заслуживает внимания возрастание активированных клеток с экспрессией антигена CD95⁺ (маркера процесса апоптоза), которые можно отнести к факторам риска сохранения аутореактивных и трансформированных опухолевых клеток в организме [17].

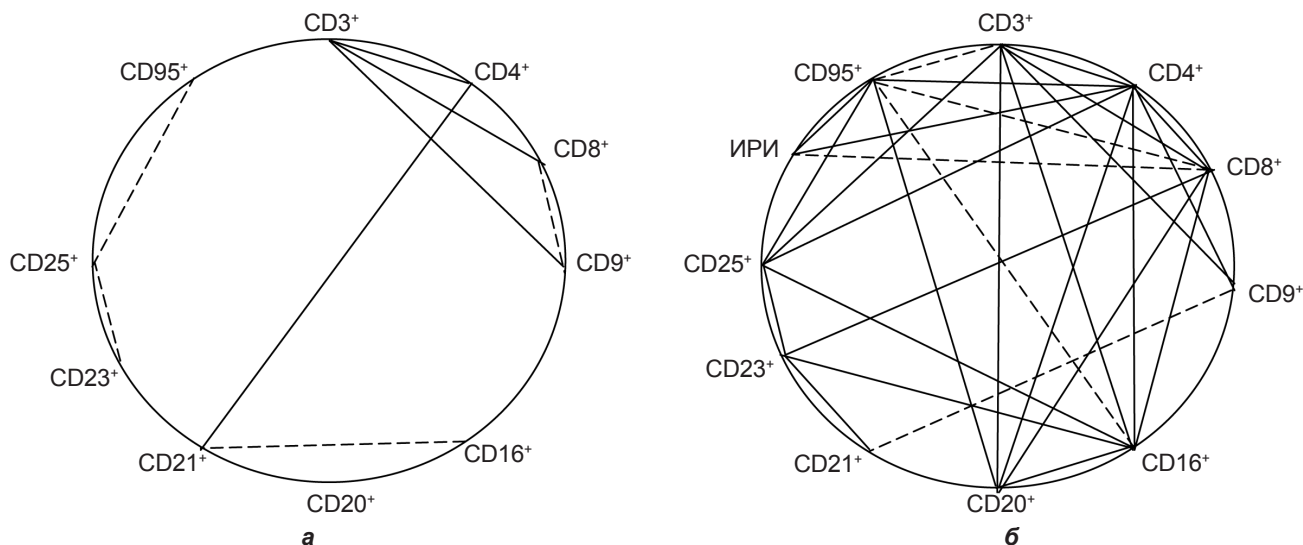
При оценке взаимосвязей между популяциями и субпопуляциями лимфоцитов у пациентов с ХРИ выявлено большее количество корреляций (25) по сравнению с контролем (8) (см. рисунок). То есть у пациентов с ХРИ в постконтактном периоде отмечено появление новых, не характерных для здоровых лиц корреляций. А именно, возрастание CD3⁺-лимфоцитов сопровождалось увеличением количества CD4⁺ ($r = 0,848$; $p = 0,00005$); CD8⁺ ($r = 0,549$; $p = 0,01$), CD9⁺ ($r = 0,738$; $p = 0,04$), CD16⁺ ($r = 0,715$; $p = 0,0008$), CD20⁺ ($r = 0,678$; $p = 0,001$). А также маркеров ранней (CD25⁺) ($r = 0,455$; $p = 0,05$) и поздней (CD95⁺) ($r = -0,554$; $p = 0,005$) стадий активации лимфоцитов. Также при ХРИ показаны прямые корреляции CD4⁺-лимфоцитов с CD8⁺ ($r = 0,438$; $p = 0,02$), CD9⁺ ($r = 0,762$; $p = 0,03$), CD16⁺ ($r = 0,566$; $p = 0,01$), CD20⁺ ($r = 0,578$; $p = 0,009$), CD25⁺ ($r = 0,570$; $p = 0,01$), CD95⁺ ($r = 0,585$; $p = 0,04$) лимфоцитами. Т-цитотоксические клетки (CD8⁺) имели прямую зависимость с CD16⁺ ($r = 0,512$; $p = 0,02$), CD20⁺ ($r = 0,560$; $p = 0,01$), CD23⁺ ($r = 0,742$; $p = 0,03$) и обратную с CD95⁺ ($r = -0,702$; $p = 0,01$). Обращает на себя внимание отрицательная зависимость мембранного белка лимфоцитов (CD9⁺) и CD21⁺ ($r = -0,725$; $p = 0,02$), CD16⁺ и CD95⁺

($r = -0,612$; $p = 0,04$). В то же время абсолютное количество натуральных киллеров (CD16⁺) коррелировало с абсолютными показателями CD20⁺, CD23⁺, CD25⁺ лимфоцитов ($r = 0,702$; $p = 0,001$; $r = 0,756$; $p = 0,04$ и $r = 0,576$; $p = 0,01$ соответственно). Возрастание В-лимфоцитов (CD20⁺) сопровождалось увеличением количества CD95⁺ ($r = 0,630$; $p = 0,01$), а CD21⁺ – количества CD23⁺ ($r = 0,650$; $p = 0,04$).

Следует отметить, что общими как для пациентов с ХРИ, так и лиц группы сравнения определены только две корреляции: между маркером ранней стадии активации (CD25⁺) и маркером поздней стадии активации (CD95⁺), а также рецептором IgE (CD23⁺) (при ХРИ – $r = 0,560$, $p = 0,03$; $r = 0,778$, $p = 0,008$; у здоровых лиц – $r = -0,393$, $p = 0,04$; $r = -0,459$; $p = 0,03$ соответственно).

Обсуждение

Известно, что важная роль в развитии и течении нейротоксикации ртутью отводится иммунным механизмам, в частности регуляторной активности иммунокомпетентных клеток. Информативным диагностическим признаком для выявления нарушений функционирования иммунной системы является определенное субпопуляционное соотношение лимфоцитов периферической крови [18]. В предыдущих исследованиях нами показано, что развитие и течение нейротоксикации ртутью у работающих в условиях воздействия паров металлической ртути сопровожда-



Характер корреляций фенотипического состава лимфоцитов у здоровых лиц (а) и пациентов с ХВИ (б).

ется увеличением количества лимфоцитов, экспрессирующих маркеры ранней (CD25⁺) и поздней (CD95⁺, HLA-DR⁺) стадий активации лимфоцитов на фоне выраженной иммуносупрессии [19]. Учитывая прогрессивное течение токсической энцефалопатии при ртутной интоксикации, чрезвычайно актуальным является изучение регуляторной активности иммунокомпетентных клеток в отдаленном постконтактном периоде, что необходимо для разработки эффективных лечебных мероприятий.

В результате изучения популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов у обследованных пациентов выявлены особенности функционирования иммунной системы, указывающие на гиперактивацию как Т-, так и В-звеньев иммунной системы, о чём свидетельствует возрастание общего количества лейкоцитов, популяции Т-лимфоцитов за счёт возрастания клеток с рецепторами CD4⁺ (Т-лимфоцитов-хелперов) и CD16⁺ (киллерных клеток). Можно предположить, что увеличение содержания натуральных киллеров является показателем активности эффекторных клеток [20, 21]. Выявленное нами повышение количества CD3⁺, CD4⁺-лимфоцитов в период клинической ремиссии заболевания может быть связано с хроническим раздражением системы иммунитета ртутью, которая, обладая высокой реакционной активностью и длительно сохраняясь в организме, способна включаться во все виды обмена [22, 23]. Высказанное предположение основано ещё и на том, что у лиц с нейротоксикацией ртутью увеличение ртути в моче сопряжено со снижением количества клеток CD4⁺ ($r = -0,37$), CD8⁺ ($r = -0,48$), CD16⁺ ($r = -0,42$). Наличие ртути в крови сопровождается и гиперпродукцией провоспалительного IL-1 β ($r = 0,42$). По всей видимости, это может свидетельствовать о непосредственном иммунотоксическом действии ртути на иммунокомпетентные клетки [19].

Особый интерес представляет изучение процессов программированной клеточной гибели иммуноцитов, усиление которой, как известно, ограничивает риск развития иммунозависимых аутоагрессивных реакций в результате элиминации активированных лимфоцитов [24, 25]. В нашем случае, что касается количества лимфоцитов, экспрессирующих ранний маркер активации лимфоцитов (CD25⁺), то значение указанного показателя не изменялось по сравнению с группой сравнения. Следует отметить, что экспрессия рецепторов CD25⁺ происходит параллельно с активацией клетки и предохраняет её от апоптоза [26, 27]. Вместе с тем содержание в кровотоке лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы готовности к Fas-зависимому апоптозу, у пациентов с ХВИ в постконтактном периоде возрастало.

Заслуживает внимание увеличение количества зрелых В-лимфоцитов (CD20⁺) и пре-В-незрелых лимфоцитов (CD9⁺), которое также связано с активацией иммунной системы. При этом содержание зрелых В-лимфоцитов с рецептором комплемента (CD21⁺), регулирующих активность комплемента и зрелых активированных В-лимфоцитов (CD23⁺), играющих важ-

ную роль в регуляции продукции IgE и в дифференцировке В-клеток [28], не отличалось от группы контроля.

При анализе взаимосвязей между субпопуляциями лимфоцитов в контрольной группе выявлены 6 статистически значимых корреляций (CD3⁺ с количеством CD4⁺, CD8⁺, CD9⁺; CD4⁺ с CD21⁺; CD8⁺ с CD9⁺; CD16⁺ с CD21⁺). У пациентов с ХВИ корреляции (CD25⁺ с CD23⁺ и с CD95⁺), характерные для здоровых лиц, сохранялись, но меняли свою силу и направленность. Кроме вышеперечисленных, у пациентов с ХВИ обнаружены 23 дополнительные корреляции между субпопуляциями лимфоцитов, что указывает на более высокую активность и сопряжённость между компонентами иммунной системы и является дополнительным подтверждением участия этих субпопуляций в обеспечении иммунного ответа в условиях ХВИ после прекращения контакта с токсикантом.

Заключение

Таким образом, в результате изучения популяционного и субпопуляционного спектра лимфоцитов у пациентов с ХВИ в отдаленном постконтактном периоде выявлены особенности функционирования иммунной системы, указывающие на гиперактивацию как Т-, так и В-звеньев иммунной системы и проявляющиеся возрастанием общего количества лейкоцитов, популяции CD3⁺ Т-лимфоцитов, CD4⁺ – лимфоцитов-хелперов, CD16⁺ – натуральных киллеров, CD9⁺ – пре-В-лимфоцитов, CD20⁺ В-лимфоцитов. А также зарегистрированы изменения в системе апоптоза лимфоцитов. Установленные статистически значимые взаимоотношения между популяциями и субпопуляциями лимфоцитов указывают на их значимость в реализации иммунного ответа, более высокую активность и сопряжённость между компонентами иммунной системы у лиц с ХВИ. Выявленные изменения в период клинической ремиссии заболевания могут быть обусловлены иммунотоксическим действием ртути непосредственно на иммунокомпетентные клетки благодаря её реакционной активности и способности длительно сохраняться в организме [29, 30]. Полученные результаты являются основанием для длительного мониторинга состояния здоровья и совершенствования тактики лечения пациентов с нейротоксикацией ртутью в постконтактном периоде.

Литература

(пп. 7, 8, 10, 11, 13, 20, 21, 23, 25, 27, 28 см. References)

- Захаренков В.В., Казицкая А.С., Михайлова Н.Н., Романенко Д.В., Жданова Н.Н., Жукова А.Г. Влияние вредных производственных факторов на иммунный статус организма. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; 12: 19–23.
- Петров Р.В., Хаитов Р.М., Черешнев Р.М. Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы. *Вестник Российского фонда фундаментальных исследований*. 2017; 5: 96–119. DOI: 10.22204/2410-4639-2017-094-02S-96-119.

3. Долгих О.В., Старкова К.Г., Кривцов А.В., Бубнова О.А. Вариабельность иммунорегуляторных и генетических маркеров в условиях комбинированного воздействия факторов производственной среды. *Гигиена и санитария*. 2016; 95 (1): 45–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-1-45-48>.
4. Мешакова Н.М., Дьякович М.П., Шаяхметов С.Ф., Лисецкая Л.Г. Формирование рисков нарушения здоровья у работников, экспонированных ртутью. *Гигиена и санитария*. 2018; 97 (10): 945–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-945-950>.
5. Трошин В.В. Вопросы патогенеза и классификации хронических энцефалопатий от воздействия производственных нейротоксикантов (обзор литературы). *Медицина труда и промышленная экология*. 2009; 7: 21–6.
6. Онищенко Г.Г. Гигиенические проблемы здоровья населения. *Гигиена и санитария*. 2010; 1: 87–90.
9. Олжаева Р.Р., Тапберенов С.О. Особенности механизмов адаптации и резистентности организма при ртутной интоксикации. *Фундаментальные исследования*. 2014; 5–4: 772–5.
12. Мешакова Н.М., Бодиевкова Г.М. Особенности изменений иммунной реактивности у работников современного производства сульфатной целлюлозы. *Гигиена и санитария*. 2015; 94 (5): 72–5.
14. Бодиевкова Г.М., Фоминых И.Б., Курчевенко С.И. Иммунологическая реактивность организма работающих при воздействии ртути. *Гигиена и санитария*. 2008; 3: 33–5.
15. Лахман О.Л., Катаманова Е.В., Константинова Т.Н., Шевченко О.И., Мещерягин В.А., Андреева О.К. и др. Современные подходы к классификации профессиональной интоксикации ртутью. *Экология человека*. 2009; 12: 22–7.
16. Рукавишников В.С., Лахман О.Л., Соседова Л.М., Шаяхметов С.Ф., Кудяева И.В., Бодиевкова Г.М. и др. Токсические энцефалопатии в отдаленном постконтактном периоде профессиональных нейротоксикаций (клинико-экспериментальные исследования). *Медицина труда и промышленная экология*. 2010; 10: 22–30.
17. Самотья Е. Двойные негативные (ДН) и двойные позитивные (ДП) Т-лимфоциты при раке и неопухольных заболеваниях. *Онкологический журнал (Республика Беларусь)*. 2011; 5 (3): 145–6.
18. Новикова И.А., Злотникова М.В. Субпопуляционный состав лимфоцитов у больных герпетической инфекцией тяжелого течения. *Медицинская иммунология*. 2010; 12 (4–5): 331–6.
19. Бодиевкова Г.М., Курчевенко С.И. Закономерности изменений иммунного ответа при воздействии паров металлической ртути на работающих. *Бюллетень ВШНЦ*. 2012; 3 (85): 50–2.
22. Ларионова Т.К. Ртуть в организме людей в условиях загрязнения окружающей среды ртутьсодержащими промышленными отходами. *Гигиена и санитария*. 2000; 3: 8–10.
24. Черный В.И., Нестеренко А.Н. Нарушения иммунитета при критических состояниях: Особенности диагностики. *Внутренняя медицина*. 2007; 2–3.
26. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Хорева М.В. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа. Москва: РГМУ; 2001. 158 с.
29. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. *Клиническая токсикология. 4-е изд., перераб. и доп.* М.: Мед. информ. агентство; 2008. 567 с.
30. Шилов В.В., Чашин В.П., Беликова В.Д. и др. *Острые и хронические отравления ртутью*. Санкт-Петербург: Изд. дом СПбМАПО; 2006. 38 с.
- brain MRI from research studies of occupational exposure to known neurotoxicants. *Am J Roentgenol*. 2006; 187 (4): 1043–7. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.05.0421>.
8. Olivieri G., Brack C., Müller-Spahn F., Stähelin H.B., Herrmann M., Renard P. et al. Mercury induces cell cytotoxicity and oxidative stress and increases beta-amyloid secretion and tau phosphorylation in SHSY5Y neuroblastoma cells. *J Neurochem*. 2000; 74 (1): 231–6.
9. Olzhaeva R.R., Tapbergenov S.O. Features of the mechanisms of adaptation and resistance of the organism in mercury intoxication. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 5–4: 772–5. (in Russian)
10. Aksu I., Topcu A., Camsari U.M., Acikgoz O. Effect of acute and chronic exercise on oxidant-antioxidant equilibrium in rat hippocampus, prefrontal cortex and striatum. *Neurosci Lett*. 2009; 452 (3): 281–5. DOI: [10.1016/j.neulet.2008.09.029](http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2008.09.029).
11. Cousins W.S., Espinosa-Heidmann D.G., Miller D.M., Pereira-Simon S., Hernandez E.P. et al. Macrophage activation associated with chronic murine cytomegalovirus infection results in more severe experimental choroidal neovascularisation. *PLoS Pathogens*. 2012; 8 (4): e1002671. Available at: <http://europepmc.org/articles/PMC3343109>. DOI: [10.1371/journal.ppat.1002671](http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1002671).
12. Meshchakova N.M., Bodienskova G.M. Features of changes in immune reactivity in workers of modern production of sulfate pulp. *Gigiyena i sanitariya [Hygiene and sanitation, Russian journal]*. 2015; 94 (5): 72–5. (in Russian)
13. Ding J.D., Kelly U., Groelle M., Christenbury J.G., Zhang W., Bowes Rickman C. The role of complement dysregulation in AMD mouse models. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 801: 213–9. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-3209-8_28.
14. Bodienskova G.M., Fominykh I.B., Kurchevenco S.I. Immunological reactivity of the body working under the influence of mercury. *Gigiyena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2008; 3: 33–5. (in Russian)
15. Lakhman O.L., Katamanova E.V., Konstantinova T.N., Shevchenko O.I., Meshcheryagin V.A., Andreeva O.K. et al. Modern approaches to the classification of occupational mercury intoxication. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. 2009; 12: 22–7. (in Russian)
16. Rukavishnikov V.S., Lakhman O.L., Sosedova L.M., Shayakhmetov S.F., Kudaeva I.V., Bodienskova G.M. et al. Toxic encephalopathy in the long-term post-contact period of occupational neurointoxication (clinical and experimental studies). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology]*. 2010; 10: 22–30. (in Russian)
17. Samotyia E. Double negative (DN) and double positive (DP) T-lymphocytes in cancer and non-neoplastic diseases. *Onkologicheskii zhurnal (Respublika Belarus')*. 2011; 5 (3): 145–6. (in Russian)
18. Novikova I.A., Zlotnikova M.V. Subpopulation composition of lymphocytes in patients with severe herpetic infection. *Meditsinskaya immunologiya*. 2010; 12 (4–5): 331–6. (in Russian)
19. Bodienskova G.M., Kurchevenco S.I. Regularities of changes in the immune response when exposed to metallic mercury vapor on workers. *Byulleten' VSN Ts.* 2012; 3 (85): 50–2. (in Russian)
20. Jiménez E., Sacedón R., Vicente A., Hernández-López C., Zapata A.G., Varas A. Rat peripheral CD4⁺CD8⁺ T-lymphocytes are partially immunocompetent thymus-derived cells that undergo postthymic maturation to become functionally mature CD4⁺ T lymphocytes. *J Immunol*. 2002; 168 (10): 5005–13. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.168.10.5005>.
21. Kim J.H., Kim G.E., Cho G.S., Kwon H.J., Joo C.H., Kim H.S. et al. Natural killer cells have impaired effector functions. *PLoS One*. 2013; 8 (10): e77177.
22. Lariouva T.K. Mercury in the body of people in conditions of environmental pollution with mercury-containing industrial waste. *Gigiyena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2000; 3: 8–10. (in Russian)
23. Edwards P. Molecular neurotoxicology: environmental agents and transcription-translation coupling. *Occup Environ Med*. 2005; 62: 422.
24. Cherniy V.I., Nesterenko A.N. Immunity disorders in critical conditions: Features of diagnosis. *Vnutrennyaya meditsina*. 2007; (2–3). (in Russian)
25. Toomey C.B., Kelly U., Saban D.R., Bowes Rickman C. Regulation of age-related macular degeneration-like pathology by complement factor H. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112 (23): E3040–9. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1424391112>.
26. Koval'chuk L.V., Gankovskaya L.V., Khoreva M.V. *The system of cytokines, complement and modern methods of immune analysis [Sistema tsitokinov, komplekenta i sovremennyye metody immunnogo analiza]*. Moscow: RGMU; 2001. 158 p. (in Russian)
27. Eivazi S., Bagheri S., Hashemzadeh M.S., Ghalavand M., Qamsari E.S., Dorodtork R. et al. Development of T follicular helper cells and their role in disease and immune system. *Biomed Pharmacother*. 2016; 84: 1668–78. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.10.083>.
28. Dhaliwal B., Pang M.O., Keeble A.H., James L.K., Gould H.J., McDonnell J.M. et al. IgE binds asymmetrically to its B cell receptor CD23. *Sci Rep*. 2017; 7: 45533. <http://dx.doi.org/10.1038/srep45533>.
29. Luzhnikov E.A., Sukhodolova G.N. *Clinical toxicology. 4th ed. [Klinicheskaya toksikologiya. 4-e izd.]*. Moscow: Med. inform. agentstvo; 2008. 567 p. (in Russian)
30. Shilov V.V., Chashchin V.P., Belikova V.D. et al. *Acute and chronic mercury poisoning. [Ostrye i khronicheskie otravleniya rtut'yu]*. St. Petersburg: Izd. dom SPbMAPO; 2006. 38 p. (in Russian)

References

1. Zaharenkov V.V., Kazickaja A.S., Mihajlova N.N., Romanenko D.V., Zhdanova N.N., Zhukova A.G. The influence of harmful production factors on the immune status of the organism. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Occupational health and industrial ecology]*. 2017; 12: 19–23. (in Russian)
2. Petrov R.V., Khaitov R.M., Chereshnev R.M. Physiology of the immune system: cellular and molecular biological mechanisms. *Vestnik Rossiyskogo fonda fundamental'nykh issledovaniy*. 2017; 5: 96–119. DOI: [10.22204/2410-4639-2017-094-028-96-119](http://dx.doi.org/10.22204/2410-4639-2017-094-028-96-119). (in Russian)
3. Dolgikh O.V., Starkova K.G., Krivtsov A.V., Bubnova O.A. Variability of immunoregulatory and genetic markers in conditions of combined exposure to factors of the production environment. *Gigiyena i sanitariya [Hygiene and sanitation, Russian journal]*. 2016; 95 (1): 45–8. DOI: [10.18821/0016-9900-2016-95-1-45-48](http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-1-45-48). (in Russian)
4. Meshchakova N.M., D'yakovich M.P., Shayakhmetov S.F., Lisetskaya L.G. Formation of risks for a health disaster in workers, exposed to mercury. *Gigiyena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2018; 97 (10): 945–50. DOI: [10.18821/0016-9900-2018-97-10-945-950](http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-945-950). (in Russian)
5. Troshin V.V. Questions pathogenesis and classification of chronic encephalopathies from exposure to industrial neurotoxicants (review). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology]*. 2009; 7: 21–6. (in Russian)
6. Onishchenko G.G. Hygienic problems of public health. *Gigiyena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2010; 1: 87–90. (in Russian)
7. Alphas H.H., Schwartz B.S., Stewart W.F., Yousem D.M. Findings on