



Научная статья

СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА И ФОРМИРОВАНИЕ НОСИТЕЛЬСТВА *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* КАК ФАКТОРЫ РИСКА ЗДОРОВЬЮ РАБОТНИКОВ КОКСОХИМИЧЕСКОГО И КОНВЕРТЕРНОГО ПРОИЗВОДСТВА

Т.В. Бушуева¹, Е.П. Карпова¹, Н.А. Рослая², В.Б. Гурвич¹, А.К. Лабзова¹, Ю.В. Грибова¹

¹Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Российская Федерация, 620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, 30

²Уральский государственный медицинский университет, Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

Вредные производственные факторы влияют на иммунологическую реактивность и повышают риск инфицирования респираторными патогенами.

Цель работы – изучить механизмы и причины формирования носительства стрептококков, имеющих генетические детерминанты устойчивости к антибиотикам, как фактора риска нарушения здоровья работников коксохимического и конвертерного производства.

*Обследовано 136 работников предприятия черной металлургии. Проведен сравнительный анализ распространенности носительства *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, генов резистентности к макролидам (*Mef*, *ErmB*) у работников конвертерного цеха и коксохимического производства. Сопоставлены результаты иммунологического обследования у работников с + *Streptococcus pneumoniae* и с - *Streptococcus pneumoniae*. Группа сравнения – работники ИТР.*

*Установлено, что по сравнению с контрольной группой у работников коксохимического производства и конвертерного цеха *S. pneumoniae* выделяется чаще ($p < 0,05$), бактериальная нагрузка *Streptococcus spp.* достоверно выше. Нагрузка геном *Mef* выше по сравнению с контролем у работников конвертерного цеха, в том числе у обследованных с + *Streptococcus pneumoniae* ($p < 0,05$). Выявлено изменение иммунологической реактивности у работников с + *Streptococcus pneumoniae* по сравнению с контролем: у работников конвертерного цеха снижено абсолютное количество зрелых Т-лимфоцитов ($CD3+$), Т-хелперов ($CD4+$), Т-супрессоров / цитотоксических ($CD8+$), $p \leq 0,05$; в гуморальном звене: снижено относительное и абсолютное количество В-лимфоцитов ($CD19+$) и уровень IgM, повышен IgG, $p \leq 0,05$. Снижена бактерицидная активность нейтрофилов по показателю НСТ, $p \leq 0,05$. У работников коксохимического цеха с + *Streptococcus pneumoniae*, по сравнению с контролем и референсным значением, достоверно повышен уровень IgG.*

*Таким образом, носительство пневмококка как фактор риска здоровью работников конвертерного цеха сопровождается изменением иммунологической реактивности и более высокой нагрузкой геном *Mef* по сравнению с контролем, у работников коксохимического производства с + *Streptococcus pneumoniae* отличия выявлены только по уровню IgG.*

Ключевые слова: иммунитет, черная металлургия, промышленные аэрозоли, *Streptococcus pneumoniae*, пневмококковая инфекция, гены резистентности к антибиотикам, иммунный статус, бактерицидная активность.

© Бушуева Т.В., Карпова Е.П., Рослая Н.А., Гурвич В.Б., Лабзова А.К., Грибова Ю.В., 2023

Бушуева Татьяна Викторовна – кандидат медицинских наук, заведующий НПО Лабораторно-диагностических технологий (e-mail: bushueva@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-14-58; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5872-2001>).

Карпова Елизавета Павловна – младший научный сотрудник НПО Лабораторно-диагностических технологий (e-mail: karповаер@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-14-58; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0125-0063>).

Рослая Наталья Алексеевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения (e-mail: naroslaya@gmail.com; тел.: 8 (343) 214-86-61; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9076-9742>).

Гурвич Владимир Борисович – доктор медицинских наук, научный руководитель (e-mail: gurvich@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6475-7753>).

Лабзова Алла Константиновна – научный сотрудник НПО Лабораторно-диагностических технологий (e-mail: labzovaak@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-14-58; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8517-2607>).

Грибова Юлия Витальевна – врач клинической лабораторной диагностики НПО Лабораторно-диагностических технологий (e-mail: gribova@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-14-58; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1159-6527>).

В течение нескольких десятилетий много внимания уделяется изучению механизмов развития патологии иммунной системы при воздействии факторов производственной среды. Изменения в иммунной системе могут проявляться в виде аллергии, иммуносупрессии или аутоиммунитета [1–3]. Аэрополлютанты так же, как и микроорганизмы через Toll-рецепторы, активируют клетки врожденного иммунитета, которые вырабатывают цитокины, в том числе факторы хемотаксиса. Макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы мигрируют в лимфатические узлы и ткани, где подключаются клетки адаптивного иммунитета, с последующим развитием иммунологических реакций, направленных против антигенов химического или биологического происхождения [4, 5]. *Streptococcus spp.* локализуются на слизистой оболочке органов дыхания, полости рта, в кишечнике. Работники с ослабленной иммунной системой, у которых обнаружено бессимптомное носительство, могут стать источником распространения антибиотикорезистентных микроорганизмов. Антибиотикорезистентность является глобальной проблемой здравоохранения разных стран. Значительный вклад в распространение вносят антропогенные химические стрессы, которые связаны с экспозицией к металлам, углеводородам, органическим соединениям [6]. Многие микроорганизмы способны модифицировать антибиотики и мишени для них, снижать внутриклеточное накопление, изменяя проницаемость мембран и увеличивая активность оттока [6–9]. В настоящее время продолжает активно накапливаться информация об антропогенных факторах риска распространения антибиотикорезистентности, поэтому остается актуальным изучение влияния промышленных аэрозолей разного состава на механизмы и причины формирования носительства стрептококков, имеющих генетические детерминанты устойчивости к антибиотикам.

Цель работы – изучить механизмы и причины формирования носительства стрептококков, имеющих генетические детерминанты устойчивости к антибиотикам, как фактора риска нарушения здоровья работников коксохимического и конвертерного производств.

Материалы и методы. Проведено иммунологическое обследование 136 работников предприятия черной металлургии. Из них – 44 работника конвертерного цеха, 40 – коксохимического производства (коксовый цех и смолоспеккоксовый цех). Контрольная группа – 52 инженерно-технических работника (ИТР) (отдел обеспечения сбыта, закупок и материального обеспечения, отдел аналитики и внешней логистики). Обследованы работники мужского пола. Группы сопоставимы по возрасту и стажу. Средний возраст работников конвертерного цеха составляет $42,1 \pm 1,06$ г., средний стаж – $17,6 \pm 1,1$ г., коксохимического производства – возраст – $45,2 \pm 1,13$ г., стаж – $18,7 \pm 1,45$ г., контрольной

группы – возраст – $43,6 \pm 1,29$ г., средний стаж – $18,1 \pm 1,45$ г.

В составе аэрозолей в конвертерном цехе находятся преимущественно неорганические соединения (железо, оксид ванадия (V), марганец), в коксохимическом цехе преобладают органические загрязнители (ароматические углеводороды, альдегиды), уровень которых превышает предельно-допустимые концентрации в 2,5–3 раза. Условия труда обследованных работников относятся к вредным и соответствуют классу условий труда 3.1–3.2. Реакция иммунной системы при контакте с промышленными аэрозолями, содержащими металлы, может характеризоваться развитием сенсибилизации, иммуносупрессией или аутоиммунизацией, что, как правило, связано с риском развития повышенной восприимчивости к инфекционным антигенам. И хотя механизм повреждения органов иммунной системы органическими веществами изучен недостаточно, в многочисленных экспериментальных работах показано формирование иммуносупрессии с вовлечением Т-клеточного звена. Дополнительным фактором риска формирования бактериального носительства, вероятно, являются повреждение эпителия и развитие воспаления на слизистой оболочке верхних дыхательных путей, формирующегося в результате окислительного стресса. Работники, включенные в контрольную группу, не подвергались воздействию промышленных аэрозолей.

Выявление ДНК *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus spp.* и генов резистентности стрептококков к антибиотикам проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе Rotor-Gene Q (QIAGEN, Германия) с использованием тест-системы ООО Литех, Россия. Определяли наличие генов *Mef* (детерминанта резистентности к макролидам: эритромицину, азитромицину, кларитромицину и рокситромицину) и *ErmB*, появление которого приводит к формированию фенотипической устойчивости к кларитромицину, азитромицину, клиндамицину, эритромицину. Для этого брали мазки со слизистой оболочки зева с применением стерильного тупфера. Мазки хранились при температуре -20 °С в транспортном растворе до момента выделения ДНК. Выделение проводили с помощью набора «НК-сорбент» (ООО Литех, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Для сравнения бактериальной нагрузки применяли показатель *St*, который соответствует циклу репликации, в котором кривая амплификации пересекает пороговое значение. Это позволяет делать вывод об относительном количестве исследуемого гена в образце – чем ниже величина *St*, тем больше количество ДНК исследуемого гена в пробе.

Иммунологическое обследование включало определение клеточного звена иммунитета методом точной цитометрии, иммуноглобулинов А, М, G – методом иммуноферментного анализа и бактерицидной активности нейтрофилов – по показателю НСТ-тест.

Статистическая обработка результатов проведена с применением программного пакета STATISTICA, версия 10.0. Использованы методы описательной статистики, сравнение между группами проводили с применением критерия Манна – Уитни, непараметрический дисперсионный анализ – с применением критерия Краскелла – Уоллиса. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Все обследованные работники подписывали добровольное информированное согласие на обследование и обработку персональных данных.

Представленное исследование имеет некоторые ограничения, связанные с небольшой выборкой, в которой проводили анализ распространенности носительства *Streptococcus pneumoniae*. Несмотря на эпидемиологические особенности микроорганизма, частота носительства которого в популяции взрослого населения составляет 5–10 %, изучение распространенности среди работающего населения представляет определенный интерес, являясь этапом развития инвазивных и неинвазивных пневмококковых заболеваний.

Результаты и их обсуждение. Из 136 обследованных работников *Streptococcus pneumoniae* был выявлен у 10 % (14), из них 29 % (4) – работники конвертерного цеха, 64 % (9) – работники коксохимического производства, 7 % (1) – контрольная группа. При сравнении с контролем пневмококк чаще выявлялся у рабочих конвертерного цеха и коксохимического производства, $p < 0,05$. Количество носителей *Streptococcus spp.* в группах не различалось (табл. 1).

Выявлено, что значение Ct *Streptococcus spp.* при сравнении с контролем у обследованных рабочих ниже ($16,5 \pm 1,7$ – в конвертерном цехе, $17,2 \pm 2,5$ – в коксохимическом, $23,9 \pm 3,9$ – в контроле; $p < 0,05$), что говорит о большей бактериальной нагрузке. Значение Ct *Streptococcus pneumoniae* у работников конвертерного цеха ниже, чем в контроле ($20,9 \pm 4,03$ против $24,43 \pm 6,86$, $p \leq 0,05$), что также отражает большую бактериальную нагрузку. Повышение респираторной инфекционной заболеваемости при воздействии ароматических углеводов было показано ранее М. Låg, 2020 [10]. Патогенез связывают с целым комплексом реакций, которые запускаются ароматическими углеводородами: во-первых, через активацию арильного углеводородного рецептора изменяется метаболизм в эпителиальных клетках, во-вторых, непосредственно повреждается эпителиальный барьер из-за нарушения плотных межклеточных и щелевых контактов [11]. Металлы (цинк, медь, кобальт, марганец, мышьяк, медь) как в ионной форме, так и в виде наночастиц, и полициклические углеводороды активируют адаптационные механизмы стрептококков, которые связаны со способностью перекачивать глутатион из организма человека, для защиты от оксидативного стресса и, как следствие, усиления экспрессии факторов вирулентности [12]. Кроме этого, микроорганизмы путем мутации или горизонтального переноса приобретают генетическую устойчивость к хими-

ческим загрязнителям, что является тревожным предвестником распространения бактерий с двойной устойчивостью: к металлам и антибиотикам. Так в многочисленных исследованиях установлено, что загрязнение металлами в естественной среде может играть важную роль в появлении и поддержании генов устойчивости к антибиотикам у бактерий [12]. Была изучена распространенность двух типов генов: Mef, который кодирует способность к быстрому выведению антибиотиков и металлов из микроорганизма, и ErmB, который кодирует 23S рРНК-метилазу, участвующую в модификации области связывания антибиотика с мишенью [13]. В нашем исследовании ген Mef выявлен у 97 % (133) обследованных. Из них 33 % (44) – работники конвертерного цеха, 30 % (40) – коксохимического производства, 37 % (49) – контрольная группа. Ген ErmB обнаружен у 76 % (103) обследованных. Из них 34 % (35) – работники конвертерного цеха, 34 % (35) – коксохимического производства, 32 % (33) – контрольная группа. Появление у стрептококков такого гена приводит к развитию высокого уровня устойчивости к макролидам, линкозамидам и стрептограмину В (MSLB-фенотип) [14, 15].

Меньшее значение Ct гена Mef, полученное у работников конвертерного цеха с + *Streptococcus pneumoniae*, свидетельствует о более высокой генетической нагрузке (табл. 2). Вероятно, как мы показывали выше, металлсодержащие аэрозоли через генетический аппарат пневмококков повышают эффективность работы эффлюксной помпы как механизма адаптации к токсическим веществам, что в конечном итоге влияет на распространенность антибиотикорезистентных микроорганизмов.

Риск развития заболеваний, обусловленных стрептококками и, прежде всего, *S. pneumoniae* повышается при формировании иммунологического недостаточности неспецифических и / или специфических защитных механизмов. Ранее было показано, что факторы производственной среды, такие как марганец и его соединения, железо, оксид ванадия (V), кадмий, воздействующие на работников предприятий черной металлургии, негативно влияют на иммунную систему [9, 16]. В нашем исследовании выявлены достоверные различия иммунологических показателей между работниками с + и - *Streptococcus pneumoniae* (табл. 3).

Отклик иммунной системы на воздействие металлсодержащих аэрозолей включает реакцию клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Экспериментальные и клинические исследования предыдущих лет показали, что повреждение органов и клеток иммунной системы происходит преимущественно за счет окислительного стресса [17]. По сравнению с контролем, у работников конвертерного цеха выявлено снижение абсолютного количества лимфоцитов за счет зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) в популяциях Т-хелперов (CD4+) и Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+).

Таблица 1

Результаты изучения носительства пневмококка и генов устойчивости к антибиотикам

Показатель	Конвертерный цех (n = 44)	Коксохимический цех (n = 40)	Контрольная группа (n = 52)
ДНК <i>Streptococcus pneumoniae</i>	9 % (4)	23 % (9)	2 % (1)
ДНК <i>Streptococcus spp.</i>	100 % (44)	100 % (40)	100 % (52)
Ген Mef	100 % (44)	100 % (40)	94 % (49)
Ген ErmB	80 % (35)	87,5 % (35)	63 % (33)

Таблица 2

Показатель коэффициента репликации ДНК детерминант устойчивости к антибиотикам у работников обследованных групп в зависимости от выделения *Streptococcus pneumoniae*

Показатель Ct	Конвертерный цех M ± m		Коксохимический цех M ± m		Контроль n = 52 M ± m
	<i>S.pneum.</i> + n = 4	<i>S.pneum.</i> - n = 40	<i>S.pneum.</i> + n = 9	<i>S.pneum.</i> - n = 31	
Ген Mef	19,2 ± 1,7*	21,1 ± 4,5	20 ± 2,7	21,2 ± 2,6	25,9 ± 3,2
Ген ErmB	25,5 ± 3,3	28,6 ± 3,5	27 ± 2,7	29 ± 2,8	30,3 ± 3,4

Примечание: * $p \leq 0,05$ между работниками конвертерного цеха с + *S.pneum.* и контролем.

Таблица 3

Показатели иммунного статуса у работников с + *Streptococcus pneumoniae* и - *Streptococcus pneumoniae*

Показатели иммунного статуса	Конвертерный цех M ± m		Коксохимический цех M ± m		Контроль n = 52 M ± m	Референсн. значения
	<i>S.pneum.</i> + n = 4	<i>S.pneum.</i> - n = 40	<i>S.pneum.</i> + n = 9	<i>S.pneum.</i> - n = 31		
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,4 ± 0,28	6,5 ± 0,28	7,9 ± 0,51	6,7 ± 1,96	6,7 ± 0,14	4,0–9,0
Лимф., %	29,9 ± 1,27*	29,5 ± 1,25*	27,9 ± 0,28*	31,4 ± 1,02	32,6 ± 0,68	19–37
Лимф., 10 ⁹ /л	1,6 ± 0,07*	1,8 ± 0,08*	2,1 ± 0,11*	2,06 ± 0,08	1,96 ± 0,49	1,33–2,59
IgA, г/л	3,1 ± 0,51	2,8 ± 0,16	3,53 ± 0,39	2,9 ± 0,06	2,8 ± 0,08	0,9–4,5
IgM, г/л	0,88 ± 0,46*	1,37 ± 0,23	1,57 ± 0,27	1,2 ± 0,96	1,4 ± 0,09	0,6–2,8
IgG, г/л	18,2 ± 2,83*	16,8 ± 0,99	24,9 ± 1,74* ^o @	17,2 ± 0,97*	15,9 ± 0,51	8,6–19
IgA секр., мг/л	233,9 ± 106,3	204,5 ± 24,1	219,4 ± 59,1	230,2 ± 21,7	220,6 ± 11,7	115,3–299,7
CD3+, %	70,7 ± 4,31	70,2 ± 1,23	72,7 ± 1,87	73,01 ± 1,36	70,6 ± 0,72	55,0–83,0
CD3+, мм ³	1121 ± 111,5*	1287,8 ± 53*	1527,8 ± 77	1519,3 ± 75,1	1515,7 ± 42	700–2100
CD4+, %	45,9 ± 4,6	40,2 ± 1,2	44,7 ± 2,7	42,6 ± 1,4	43,9 ± 3,71	28,0–57,0
CD4+, мм ³	729 ± 101,3*	737,8 ± 35,1*	959 ± 59,4	881,9 ± 48,3	863,5 ± 25,3	300–1400
CD8+, %	19,6 ± 1,02*	24,8 ± 1,28	23,4 ± 1,71	24,6 ± 1,32	24,5 ± 0,66	10,0–39,0
CD8+, мм ³	309,5 ± 25,1*	451,1 ± 24,8*	498,8 ± 45,1	439,9 ± 36,8	528,6 ± 21,6	200–900
CD19+, %	8,6 ± 1,11*	10,2 ± 0,64	10,7 ± 1,25	10,9 ± 0,66	10,4 ± 0,34	6,0–19,0
CD19+, мм ³	146,8 ± 34,3*	187,5 ± 13,5*	230,1 ± 33,8	223,8 ± 14,8	223,6 ± 9,34	100–500
НСТ, %	4,01 ± 3,5*	7,6 ± 8,7	6,2 ± 3,8	3,9 ± 3,3*	14,5 ± 8,9	6,0–12,0

Примечание: * – $p \leq 0,05$ между основными группами и контролем; ° – $p \leq 0,05$ между группой с положительным *Streptococcus pneumoniae* и контролем; @ – $p \leq 0,05$ между группой с положительным *Streptococcus pneumoniae* и референсным значением.

Как показано в литературе, иммуносупрессия Т-клеточного звена и снижение лимфоцитов в крови приводит к нарушению механизма пополнения пула тканевых лимфоцитов, что снижает эффективность защиты от респираторных инфекций и провоцирует длительную персистенцию стрептококков на слизистой оболочке дыхательных путей [18]. Z. Zhang экспериментально доказал возможность повторной колонизации слизистой оболочки верхних дыхательных путей *Streptococcus pneumoniae* у лабораторных мышей с дефицитом CD4⁺ лимфоцитов [19]. В гуморальном звене выявлены изменения только в

группе с положительным *Streptococcus pneumoniae*. В сравнении с контролем у них снижены абсолютное и относительное количество В-лимфоцитов (CD19⁺), снижены IgM, повышены IgG и снижена бактерицидность нейтрофилов. Наблюдаемый ответ возможен из-за истощения пула В-лимфоцитов в органах иммунной системы в результате одновременного воздействия двух факторов (пневмококков и токсических факторов производственной среды). Содержание IgM снижалось у носителей *Streptococcus pneumoniae* в конвертерном цехе, возможно, это связано с переключением синтеза IgM на IgG, что

подтверждается повышением последнего по сравнению с контролем. IgG сохраняют память об антигенах на протяжении длительного времени и обеспечивают более высокую напряженность иммунного ответа [20]. Снижение бактерицидной активности нейтрофилов в НСТ-тесте выявлено у работников конвертерного цеха с положительным *Streptococcus pneumoniae* при сравнении с контролем.

У обследованных рабочих коксохимического производства по сравнению с контролем повышение IgG выявлено как в случае положительного, так и в случае отрицательного *Streptococcus pneumoniae*. При сравнении с референсными значениями IgG у носителей был достоверно выше. Стимуляция В-лимфоцитов может быть связана с активацией арилуглеводородного рецептора в иммунокомпетентных клетках, как показано в литературе, ароматические углеводороды, которые входят в состав аэрозоля на данном производстве, выступают в качестве лиганда для него. Эффект стимуляции В-лимфоцитов через арилуглеводородный рецептор был показан ранее в ходе клинического изучения патогенетической роли ароматических углеводородов в развитии аутоиммунных заболеваний соединительной ткани [21]. Не только химические факторы влияют на образование антител. Появление условно-патогенной флоры приводит к увеличению синтеза IgG, что подтверждается достоверно более высоким его уровнем у работников коксохимического производства с положительным *Streptococcus pneumoniae* по сравнению с отрицательным. Механизм повышения уровня IgG у работников коксохимического производства без *Streptococcus pneumoniae* может быть связан со снижением функции нейтрофильного фагоцитоза, замедляющей выведение из организма химических гаптен, провоцирующих усиление аутоиммунизации и сенсibilизации [22]. Длительная персистенция в организме пневмококков, по данным медицинской литературы, часто обусловлена супрессией фагоцитарной функции нейтрофилов [23, 24].

Выводы:

1. У работников конвертерного цеха, подвергающихся воздействию аэрозолей, содержащих железо, оксид ванадия (V), марганец, а также их соединения, и рабочих коксохимического производства, условия труда которых характеризуются воздействием аэрозолей, содержащих ароматические углево-

дороды, с уровнем воздействия выше предельно допустимого, в 2,5–3 раза достоверно выше частота носительства *Streptococcus pneumoniae* и бактериальная нагрузка *Streptococcus* spp. (по показателю Ct), по сравнению с контролем.

2. У работников конвертерного цеха, в том числе с + *Streptococcus pneumoniae*, уровень нагрузки детерминантами резистентности к макролидам (ген *Mef*) по показателю Ct достоверно превышает уровень нагрузки в контрольной группе. Носительство сопровождается снижением иммунологической реактивности, что подтверждается достоверным снижением абсолютного количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), Т-супрессоров / цитотоксических (CD8+), снижением относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов (CD19+), переключением синтеза IgM на IgG, снижением бактерицидной активности нейтрофилов по показателю НСТ, при сравнении с контрольной группой.

3. У работников коксохимического производства не получено данных, подтверждающих участие иммунологической реактивности в формировании носительства *Streptococcus pneumoniae*, за исключением повышения уровня IgG по сравнению с контролем и референсными значениями.

4. Полученные результаты о состоянии иммунного ответа и наличии генов резистентности к макролидам будут полезными при выборе схемы специфической профилактики или лечения пневмококковой инфекции.

Представленное исследование имеет некоторые ограничения, связанные с небольшой выборкой, в которой проводили анализ распространенности носительства *Streptococcus pneumoniae*. Несмотря на эпидемиологические особенности микроорганизма, частота носительства которого в популяции взрослого населения составляет 5–10 %, изучение распространенности среди работающего населения представляет определенный интерес, является этапом развития инвазивных и неинвазивных пневмококковых заболеваний.

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки, никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Occupational exposure to dust and to fumes, work as a welder and invasive pneumococcal disease risk / K. Torén, P.D. Blanc, R.N. Naidoo, N. Murgia, I. Qvarfordt, O. Aspevall, A. Dahlman-Hoglund, L. Schioler // *Occup. Environ. Med.* – 2020. – Vol. 77, № 2. – P. 57–63. DOI: 10.1136/oemed-2019-106175
2. Cumulative occupational exposure to inorganic dust and fumes and invasive pneumococcal disease with pneumonia / K. Torén, P.D. Blanc, R. Naidoo, N. Murgia, L. Stockfelt, L. Schioler // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* – 2022. – Vol. 95, № 8. – P. 1797–1804. DOI: 10.1007/s00420-022-01848-6
3. Environmental pollutants and the immune response / T. Suzuki, T. Hidaka, Y. Kumagai, M. Yamamoto // *Nat. Immunol.* – 2020. – Vol. 21, № 12. – P. 1486–1495. DOI: 10.1038/s41590-020-0802-6
4. Ищенко О.В. Влияние аэротоксикантов на выброс цитокинов лейкоцитами при хронических обструктивных заболеваниях легких // *Медицинская иммунология.* – 2022. – Т. 24, № 6. – С. 1237–1248. DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-2390

5. Season and size of urban particulate matter differentially affect cytotoxicity and human immune responses to Mycobacterium tuberculosis / S. Sarkar, C.E. Rivas-Santiago, O.A. Ibrionke, C. Carranza, Q. Meng, A. Osornio-Vargas, J. Zhang, M. Torres [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 7. – P. e0219122. DOI: 10.1371/journal.pone.0219122
6. Efflux pump inhibitors in controlling antibiotic resistance: Outlook under a heavy metal contamination context / T.H.T. Nguyen, H.D. Nguyen, M.H. Le, T.T.H. Nguyen, T.D. Nguyen, D.L. Nguyen, Q.H. Nguyen, T.K.O. Nguyen [et al.] // Molecules. – 2023. – Vol. 28, № 7. – P. 2912. DOI: 10.3390/molecules28072912
7. Механизмы бактерицидного действия в реализации общих антибактериальных эффектов катионов металлов в культуре Streptococcus pyogenes / С.Б. Чекнев, Е.И. Вострова, С.В. Кисиль, М.А. Сарычева, А.В. Востров // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2018. – Т. 95, № 2. – С. 3–9. DOI: 10.36233/0372-9311-2018-2-3-9
8. Multicentric analysis of erythromycin resistance determinants in invasive Streptococcus pneumoniae; associated serotypes and sequence types in India / R. Varghese, J.L. Daniel, A. Neeravi, P. Baskar, A. Manoharan, B. Sundaram, V. Man-chanda, K. Saigal [et al.] // Curr. Microbiol. – 2021. – Vol. 78, № 8. – P. 3239–3245. DOI: 10.1007/s00284-021-02594-7
9. Особенности формирования местного иммунитета верхних дыхательных путей у рабочих чёрной металлургии / Т.В. Бушуева, Н.А. Рослая, А.Н. Вараксин, Е.П. Карпова, М.С. Ведерникова, А.К. Лабзова, Ю.В. Грибова, Р.Р. Сахаутдинова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2022. – Т. 101, № 12. – С. 1499–1504. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-12-1499-1504
10. Potential role of polycyclic aromatic hydrocarbons in air pollution-induced non-malignant respiratory diseases / M. Låg, J. Øvrevik, M. Refsnes, J.A. Holme // Respir. Res. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 299. DOI: 10.1186/s12931-020-01563-1
11. Evidence of selective activation of aryl hydrocarbon receptor nongenomic calcium signaling by pyrene / B.C. Brinckmann, E. Le Ferrec, W.H. Bisson, N. Podechard, H.S. Huitfeldt, I. Gallais, O. Sergent, J.A. Holme [et al.] // Biochem. Pharmacol. – 2018. – Vol. 158. – P. 1–12. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.09.023
12. Overview on the role of heavy metals tolerance on developing antibiotic resistance in both Gram-negative and Gram-positive bacteria / R. Biswas, U. Halder, A. Kabiraj, A. Mondal, R. Bandyopadhyay // Arch. Microbiol. – 2021. – Vol. 203, № 6. – P. 2761–2770. DOI: 10.1007/s00203-021-02275-w
13. Влияние поллютантов на распространение генов устойчивости к антибиотикам в окружающей среде / Т.Н. Ажогина, С.Г. Скугорева, А.А.К. Аль-Раммахи, Н.В. Гненная, М.А. Сазыкина, И.С. Сазыкин // Теоретическая и прикладная экология. – 2020. – № 3. – С. 6–14. DOI: 10.25750/1995-4301-2020-3-006-014
14. Распространение и механизмы устойчивости к макролидам Streptococcus pyogenes, выделенных у детей / Л.К. Катосова, А.В. Лазарева, Т.А. Хохлова, О.А. Пономаренко, Н.М. Алябьева // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т. 61, № 3–4. – С. 23–29.
15. Семенов С.А., Хасанова Г.Р. Факторы риска формирования резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18, № 6. – С. 113–118. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-113-118
16. Effects of lead and cadmium on the immune system and cancer progression / M. Ebrahimi, N. Khalili, S. Razi, M. Keshavarz-Fathi, N. Khalili, N. Rezaei // J. Environ. Health Sci. Eng. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 335–343. DOI: 10.1007/s40201-020-00455-2
17. Exposure to welding fumes and lower airway infection with Streptococcus pneumonia / R. Suri, J. Periselneris, S. Lanone, P.C. Zeidler-Erdely, G. Melton, K.T. Palmer, P. Andujar, J.M. Antonini [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 137, № 2. – P. 527–534.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.06.033
18. Antibiotic resistance surveillance systems: A review / O.O. Diallo, S.A. Baron, C. Abat, P. Colson, H. Chaudet, J.-M. Rolain // J. Glob. Antimicrob. Resist. – 2020. – Vol. 23. – P. 430–438. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.10.009
19. Zhang Z., Clarke T.B., Weiser J.N. Cellular effectors mediating Th17-dependent clearance of pneumococcal colonization in mice // J. Clin. Invest. – 2009. – Vol. 119, № 7. – P. 1899–1909. DOI: 10.1172/JCI36731
20. Polycyclic aromatic hydrocarbons affect rheumatoid arthritis pathogenesis via aryl hydrocarbon receptor / X. Xi, Q. Ye, D. Fan, X. Cao, Q. Wang, X. Wang, M. Zhang, Y. Xu, C. Xiao // Front. Immunol. – 2022. – Vol. 13. – P. 797815. DOI: 10.3389/fimmu.2022.797815
21. Шубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Мукозальный иммунитет верхних дыхательных путей // Иммунология. – 2018. – Т. 39, № 1. – С. 81–88. DOI: 10.18821/0206-4952-2018-39-1-81-88
22. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Дианова Д.Г. Особенности иммунологических и генетических нарушений человека в условиях дестабилизации среды обитания: монография. – Пермь: Изд-во ПНИПУ, 2016. – 300 с.
23. Эффективность пневмококковой вакцины у иммунокомпетентных и иммунокомпроментированных пациентов / М.П. Костинов, А.М. Костинов, Д.В. Пахомов, В.Б. Полищук, А.М. Костинова, А.Д. Шмитько, А.А. Тарасова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. – № 5. – С. 72–83. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-5-72-83
24. Взаимодействие бактериальных внеклеточных микровезикул и эукариотических клеток / Д.С. Шлыкова, В.М. Писарев, А.М. Гапонов, А.В. Тутельян // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 6. – С. 1065–1084. DOI: 10.15789/1563-0625-IOB-2079

Состояние иммунного ответа и формирование носительства Streptococcus pneumoniae как факторы риска здоровья работников коксохимического и конвертерного производства / Т.В. Бушуева, Е.П. Карпова, Н.А. Рослая, В.Б. Гурвич, А.К. Лабзова, Ю.В. Грибова // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 4. – С. 116–123. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.11



IMMUNE RESPONSE STATUS AND DEVELOPMENT OF *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* CARRIAGE AS HEALTH RISK FACTORS FOR WORKERS ENGAGED IN COKE PRODUCTION AND BASIC OXYGEN STEELMAKING

T.V. Bushueva¹, E.P. Karpova¹, N.A. Roslaya², V.B. Gurvich¹, A.K. Labzova¹, Yu.V. Gribova¹

¹Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 30 Popov St., Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

²Ural State Medical University, 3 Repin St., Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

Occupational hazards affect immunological reactivity and increase the risk of infection with respiratory pathogens.

The purpose of our work was to study the mechanisms and causes of developing carriage of streptococci possessing genetic determinants of resistance to antibiotics as health risk factors for workers engaged in coke production and basic oxygen steelmaking.

We examined 136 workers of a ferrous metals industry and compared the prevalence of the carriage of Streptococcus pneumoniae, Streptococcus spp. and macrolide resistance genes (Mef, ErmB) in those engaged in coke production and basic oxygen steelmaking. We also collated the results of immunological examination of the carriers and non-carriers of S. pneumoniae. The control cohort was formed of engineering and technical personnel.

We established that, compared with the controls, Streptococcus pneumoniae was a more frequent finding in the workers engaged in coke production and basic oxygen steelmaking ($p < 0.05$). The cycle threshold value of Streptococcus spp. in them was also statistically higher. The Mef gene was more abundant in the steelmakers, including those carrying Streptococcus pneumoniae ($p < 0.05$), and a change in immunological reactivity was detected in the cases carrying Streptococcus pneumoniae. In those engaged in basic oxygen steelmaking, significant changes were detected at the cellular level expressed by a reduced absolute number of mature T-lymphocytes (CD3+), T-helpers (CD4+), and T-suppressor/cytotoxic cells (CD8+) ($p \leq 0.05$). At the humoral level, both the relative and absolute number of B-lymphocytes (CD19+) and the level of IgM were reduced, while that of IgG was, on the opposite, increased ($p \leq 0.05$). In the coke plant workers carrying Streptococcus pneumoniae, the level of IgG was significantly higher than the control and reference values.

We conclude that Streptococcus pneumoniae carriage in the steelmakers as a health risk factor was accompanied by a change in immunological reactivity and higher abundance of the Mef gene compared to the controls while in the coke production workers the related differences were detected only in the IgG level.

Keywords: immunity, ferrous metallurgy, industrial aerosols, Streptococcus pneumoniae, pneumococcal disease, antibiotic resistance genes, immune status, bactericidal activity.

References

1. Torén K., Blanc P.D., Naidoo R.N., Murgia N., Qvarfordt I., Aspevall O., Dahlman-Hoglund A., Schioler L. Occupational exposure to dust and to fumes, work as a welder and invasive pneumococcal disease risk. *Occup. Environ. Med.*, 2020, vol. 77, no. 2, pp. 57–63. DOI: 10.1136/oemed-2019-106175
2. Torén K., Blanc P.D., Naidoo R., Murgia N., Stockfelt L., Schiöler L. Cumulative occupational exposure to inorganic dust and fumes and invasive pneumococcal disease with pneumonia. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 2022, vol. 95, no. 8, pp. 1797–1804. DOI: 10.1007/s00420-022-01848-6

© Bushueva T.V., Karpova E.P., Roslaya N.A., Gurvich V.B., Labzova A.K., Gribova Yu.V., 2023

Tatiana V. Bushueva – Candidate of Medical Sciences, Head of the Research and Production Department “Laboratory and Diagnostic Technologies” (e-mail: bushueva@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-14-58; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5872-2001>).

Elizaveta P. Karpova – Junior Researcher at the Research and Production Department “Laboratory and Diagnostic Technologies” (e-mail: karpovaep@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-14-58; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0125-0063>).

Natalia A. Roslaya – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Public Health and Healthcare (e-mail: naroslaya@gmail.com; tel.: +7 (343) 214-86-61; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9076-9742>).

Vladimir B. Gurvich – Doctor of Medical Sciences, Scientific Director (e-mail: gurvich@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6475-7753>).

Alla K. Labzova – Researcher at the Research and Production Department “Laboratory and Diagnostic Technologies” (e-mail: labzovaak@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-14-58; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8517-2607>).

Yulia V. Gribova – doctor of clinical laboratory diagnostics at the Research and Production Department “Laboratory and Diagnostic Technologies” (e-mail: gribova@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-14-58; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1159-6527>).

3. Suzuki T., Hidaka T., Kumagai Y., Yamamoto M. Environmental pollutants and the immune response. *Nat. Immunol.*, 2020, vol. 21, no. 12, pp. 1486–1495. DOI: 10.1038/s41590-020-0802-6
4. Ishchanka A.U. Effect of toxic air pollutants on the cytokine release by leukocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditinskaya immunologiya*, 2022, vol. 24, no. 6, pp. 1237–1248. DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-2390 (in Russian).
5. Sarkar S., Rivas-Santiago C.E., Ibrinke O.A., Carranza C., Meng Q., Osornio-Vargas A., Zhang J., Torres M. [et al.]. Season and size of urban particulate matter differentially affect cytotoxicity and human immune responses to Mycobacterium tuberculosis. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 7, pp. e0219122. DOI: 10.1371/journal.pone.0219122
6. Nguyen T.H.T., Nguyen H.D., Le M.H., Nguyen T.T.H., Nguyen T.D., Nguyen D.L., Nguyen Q.H., Nguyen T.K.O. [et al.]. Efflux pump inhibitors in controlling antibiotic resistance: Outlook under a heavy metal contamination context. *Molecules*, 2023, vol. 28, no. 7, pp. 2912. DOI: 10.3390/molecules28072912
7. Cheknev S.B., Vostrova E.I., Kisil S.V., Sarycheva M.A., Vostrov A.V. The mechanisms of bactericidal action impact in common antibacterial effects of metal cations in culture of *Streptococcus pyogenes*. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 2018, vol. 95, no. 2, pp. 3–9. DOI: 10.36233/0372-9311-2018-2-3-9 (in Russian).
8. Varghese R., Daniel J.L., Neeravi A., Baskar P., Manoharan A., Sundaram B., Manchanda V., Saigal K. [et al.]. Multicentric analysis of erythromycin resistance determinants in invasive *Streptococcus pneumoniae*; associated serotypes and sequence types in India. *Curr. Microbiol.*, 2021, vol. 78, no. 8, pp. 3239–3245. DOI: 10.1007/s00284-021-02594-7
9. Bushueva T.V., Roslaya N.A., Varaksin A.N., Karpova E.P., Vedernikova M.S., Labzova A.K., Gribova Yu.V., Sakhaudina R.R. [et al.]. Features of the development of the mucosal immune system of the upper respiratory tract in ferrous metallurgy workers. *Gigiena i sanitariya*, 2022, vol. 101, no. 12, pp. 1499–1504. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-12-1499-1504 (in Russian).
10. Låg M., Øvrevik J., Refsnes M., Holme J.A. Potential role of polycyclic aromatic hydrocarbons in air pollution-induced non-malignant respiratory diseases. *Respir. Res.*, 2020, vol. 21, no. 1, pp. 299. DOI: 10.1186/s12931-020-01563-1
11. Brinchmann B.C., Le Ferrec E., Bisson W.H., Podechard N., Huitfeldt H.S., Gallais I., Sergent O., Holme J.A. [et al.]. Evidence of selective activation of aryl hydrocarbon receptor nongenomic calcium signaling by pyrene. *Biochem. Pharmacol.*, 2018, vol. 158, pp. 1–12. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.09.023
12. Biswas R., Halder U., Kabiraj A., Mondal A., Bandopadhyay R. Overview on the role of heavy metals tolerance on developing antibiotic resistance in both Gram-negative and Gram-positive bacteria. *Arch. Microbiol.*, 2021, vol. 203, no. 6, pp. 2761–2770. DOI: 10.1007/s00203-021-02275-w
13. Azhogina T.N., Skugoreva S.G., Al-Rammahi A.A.K., Gnennaya N.V., Sazykina M.A., Sazykin I.S. Influence of pollutants on the spread of antibiotic resistance genes in the environment. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya*, 2020, no. 3, pp. 6–14. DOI: 10.25750/1995-4301-2020-3-006-014 (in Russian).
14. Katosova L.K., Lazareva A.V., Khokhlova T.A., Ponomarenko O.A., Alyabieva N.M. Macrolide resistance and its molecular genetic mechanisms in *Streptococcus pyogenes* isolated from children. *Antibiotiki i khimioterapiya*, 2016, vol. 61, no. 3–4, pp. 23–29 (in Russian).
15. Semenov S.A., Khasanova G.R. Risk factors for development of *Streptococcus pneumoniae* resistance to antibiotics. *Prakticheskaya meditsina*, 2020, vol. 18, no. 6, pp. 113–118. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-113-118 (in Russian).
16. Ebrahimi M., Khalili N., Razi S., Keshavarz-Fathi M., Khalili N., Rezaei N. Effects of lead and cadmium on the immune system and cancer progression. *J. Environ. Health Sci. Eng.*, 2020, vol. 18, no. 1, pp. 335–343. DOI: 10.1007/s40201-020-00455-2
17. Suri R., Periselneris J., Lanone S., Zeidler-Erdely P.C., Melton G., Palmer K.T., Andujar P., Antonini J.M. [et al.]. Exposure to welding fumes and lower airway infection with *Streptococcus pneumoniae*. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, vol. 137, no. 2, pp. 527–534.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.06.033
18. Diallo O.O., Baron S.A., Abat C., Colson P., Chaudet H., Rolain J.-M. Antibiotic resistance surveillance systems: A review. *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, 2020, vol. 23, pp. 430–438. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.10.009
19. Zhang Z., Clarke T.B., Weiser J.N. Cellular effectors mediating Th17-dependent clearance of pneumococcal colonization in mice. *J. Clin. Invest.*, 2009, vol. 119, no. 7, pp. 1899–1909. DOI: 10.1172/JCI36731
20. Xi X., Ye Q., Fan D., Cao X., Wang Q., Wang X., Zhang M., Xu Y., Xiao C. Polycyclic aromatic hydrocarbons affect rheumatoid arthritis pathogenesis via aryl hydrocarbon receptor. *Front. Immunol.*, 2022, vol. 13, pp. 797815. DOI: 10.3389/fimmu.2022.797815
21. Shchubelko R.V., Zuikova I.N., Shuljenko A.E. Mucosal immunity of the upper respiratory tract. *Immunologiya*, 2018, vol. 39, no. 1, pp. 81–88. DOI: 10.18821/0206-4952-2018-39-1-81-88 (in Russian).
22. Zaitseva N.V., Dolgikh O.V., Dianova D.G. Osobennosti immunologicheskikh i geneticheskikh narushenii cheloveka v usloviyakh destabilizatsii sredy obitaniya [Features of Human Immunological and Genetic Disorders in Conditions of Environmental Destabilization]: monograph. Perm, PNRPU Publ., 2016, 300 p. (in Russian).
23. Kostinov M.P., Kostinov A.M., Pakhomov D.V., Polishchuk V.B., Kostinova A.M., Shmitko A.D., Tarasova A.A. Efficacy of pneumococcal vaccine in immunocompetent and immunocompromised patients. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 2019, no. 5, pp. 72–83. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-5-72-83 (in Russian).
24. Shlykova D.S., Pisarev V.M., Gaponov A.M., Tutelyan A.V. Interaction of bacterial extracellular microvesicles with eukaryotic cells. *Meditinskaya immunologiya*, 2020, vol. 22, no. 6, pp. 1065–1084. DOI: 10.15789/1563-0625-IOB-2079 (in Russian).

Bushueva T.V., Karpova E.P., Roslaya N.A., Gurchik V.B., Labzova A.K., Gribova Yu.V. Immune response status and development of Streptococcus pneumoniae carriage as health risk factors for workers engaged in coke production and basic oxygen steelmaking. Health Risk Analysis, 2023, no. 4, pp. 116–123. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.11.eng

Получена: 04.09.2023

Одобрена: 15.12.2023

Принята к публикации: 23.12.2023