



Аликина И.Н., Долгих О.В.

Иммунологический статус работников горно-перерабатывающего предприятия и химические факторы риска

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь, Россия

Введение. В настоящее время проблемы профессиональной патологии становятся особенно актуальными из-за несоответствия условий труда гигиеническим нормам. Неблагоприятные условия приводят к развитию профессиональных и общих заболеваний, повышающих риск неспецифических заболеваний, и усугубляют их санитарные и социальные последствия. Поэтому важным является разработка диагностических критериев ранних нарушений здоровья работников под влиянием условий труда [1].

Материалы и методы. Всего обследованы 195 работников калийного производства (мужчины), группу наблюдения составили 120 человек – рабочие, подвергшиеся воздействию вредных химических факторов производства (загрязнение рабочей зоны сальвинитовой пылью, химические соединения на примере гексана), 75 человек – работники, не подверженные воздействию вредных факторов производственной среды (группа сравнения). CD-фенотипы клеточного иммунитета определяли методом проточной цитометрии. Химико-аналитическое исследование содержания загрязнителей в моче проводили, используя метод анализа равновесной паровой фазы (гексан). Содержание IgG специфического к изучаемому веществу определяли аллергосорбентным методом.

Результаты. Установлено, что изменения в иммунной системе значимы по отношению к группе сравнения и характеризуются избыточной экспрессией ряда CD-иммунофенотипов (CD11a, CD3⁺CD95⁺ и рецептора TNFR). Одновременно в биосредах работников основных групп профессий регистрировалась повышенная по отношению к группе сравнения концентрация гексана. Установлены достоверные различия в содержании специфических антител к гексану (IgG) между исследуемыми группами работающих ($p < 0,05$).

Заключение. Результаты проведенной работы позволили обосновать перечень приоритетных индикаторных показателей состояния иммунной системы у работников горнодобывающей промышленности, подвергающихся непосредственному воздействию загрязнителей (пыль сальвинита, предельные углеводороды) на этапе химической обработки минеральных ресурсов. Выявлены отклонения клеточного и гуморального иммунитета, которые могут привести к нарушению функционирования иммунной системы организма и формированию иммуноопосредованных патологических состояний (воспалительные и пролиферативные процессы в лёгких, астения).

Ключевые слова: производственно обусловленные заболевания; вредные химические производственные факторы; иммунный статус; гаптены

Для цитирования: Аликина И.Н., Долгих О.В. Иммунологический статус работников горно-перерабатывающего предприятия и химические факторы риска. *Гигиена и санитария*. 2021; 100 (5): 471-475. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-5-471-475>

Для корреспонденции: Долгих Олег Владимирович, доктор мед. наук, зав. отделом иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь. E-mail: oleg@fcrisk.ru

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

Благодарность. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов: Аликина И.Н. – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; Долгих О.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила 10.03.2021 / Принята к печати 18.05.2021 / Опубликована 15.06.2021

Inga N. Alikina, Oleg V. Dolgikh

immunological status in employees of the mining and processing enterprise and chemical risk factors

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare, Perm, 614045, Russian Federation

Introduction. Currently, occupational health problems acquire particular relevance due to the inconsistency of working conditions with hygienic standards. Unfavorable conditions lead to the development of occupational and production conditioned diseases, increase the risk of developing non-specific diseases and exacerbate their medico-social consequences. In this regard, it becomes essential to develop diagnostic criteria for early health disorders of workers under the influence of working conditions [1].

Materials and methods. One hundred ninety-five workers of potash production (men) were examined. The observation group consisted of 120 workers exposed to harmful chemical occupational factors (air pollution of the working area with silvinit dust, chemicals on the example of hexane). Seventy-five workers were not exposed to harmful factors of the production environment (comparison group). CD-phenotypes of cellular immunity were determined by flow cytometry. The chemical and analytical study of the content of contaminants in urine was carried out by the method of analysis of the equilibrium vapor phase (hexane). The content of IgG specific to the studied substance was determined by the allergosorbent method.

Results. Changes in the immune system were significant concerning the comparison group and characterized by excessive expression of many CD-immunophenotypes (CD11a, CD3⁺CD95⁺) and the TNFR receptor. At the same time, an increased concentration of hexane was registered in the biological media of workers in the main occupational groups compared to the comparison group. Reliable differences in the content of specific antibodies to hexane (IgG) between the studied groups of workers ($p < 0.05$) were established.

Conclusion. The results of this work allowed substantiating the list of priority indicators of the state of the immune system in mining workers exposed to direct exposure to contaminants at the stage of chemical treatment of mineral resources. Abnormalities of cellular and humoral immunity have been identified, which can impair the functioning of the body's immune system and the formation of immune-mediated pathological conditions (inflammatory and proliferative processes in the lungs, asthenia).

Keywords: production conditioned diseases; harmful chemical production factors; immune status; haptens

For citation: Alikina I.N., Dolgikh O.V. Immunological status in employees of the mining and processing enterprise and chemical risk factors. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2021; 100 (5): 471-475. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-5-471-475> (In Russ.)

For correspondence: Oleg V. Dolgikh, MD, Ph.D., DSci., Head of the Department of Immunobiological Methods of Diagnostics of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: oleg@fcrisk.ru

Information about the authors:

Dolgikh O.V. <http://orcid.org/0000-0003-4860-3145>; Alikina I.N. <http://orcid.org/0000-0002-2057-9828>

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Contribution of the authors: Alikina I.N. – the collection and processing of the material, writing a text, editing; Dolgikh O.V. – the concept and design of the study, написание текста, редактирование. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Received: March 10, 2021 / Accepted: May 18, 2021 / Published: June 15, 2021

Введение

Характерные для современной промышленной экологии низкие уровни воздействия сложных сочетаний химических веществ (углеводороды, растворители, металлы), внедрение новых соединений, комбинированный комплексный и сочетанный характер их воздействия определяют клинко-патогенетические особенности современных форм профессиональных интоксикаций с вовлечением различных систем организма (системы крови, нервной, гепатобилиарной, бронхолегочной, желудочно-кишечного тракта) и развитие неспецифических реакций, которые нередко доминируют в клинической картине заболеваний [2–4]. Иммунный статус человека может изменяться под воздействием различных нагрузочных факторов [5]. Воздействие неблагоприятных химических факторов может проявляться прежде всего прямым (токсическим) действием на иммунную систему, что является предметом промышленной токсикологии, но нередко проявляется длительным воздействием, приводящим к формированию аллергии у работников, длительно контактирующих с красками, аэрозолями, пылевыми частицами, ионами тяжёлых металлов [6, 7].

Горно-перерабатывающая промышленность характеризуется опасными условиями работы, которые определяют высокий риск заболеваемости работников. В условиях научно-технического прогресса особое значение приобретает постановка задач не только по изучению условий труда, но и выявлению основных закономерностей формирования здоровья работающего населения, разработке методов ранней диагностики производственно обусловленной патологии [7, 8]. Исследование функционирования иммунной системы работников калийного производства позволит своевременно выявлять контингент, подверженный риску развития иммунопатологических состояний и профессионально обусловленных заболеваний.

Цель работы – оценить состояние и особенности клеточного и гуморального иммунитета у работников предприятия по переработке калийной руды в условиях влияния вредных химических производственных факторов.

Материалы и методы

Обследованы 195 человек, работающих на горно-перерабатывающем предприятии. В группу наблюдения ($n = 120$) вошли работники мужского пола – флотатор, машинист насосных и компрессорных установок, центрифуговщик, фильтровальщик, аппаратчик сгустителей, машинист мельниц и аппаратчик дозирования. Средний возраст группы составил $44,7 \pm 1$ год, средний стаж – $7,4 \pm 0,9$ года. Основными вредными факторами производства, влияющими на сотрудников основной группы исследуемого предприятия, являются: запылённость воздуха сильвинитовой пылью (содержание $5,3–7,7$ мг/м³); химические факторы, используемые в качестве реагентов (углеводороды, одним из которых является гексан). Условия труда характеризуются как неблагоприятные и классифицируются как вредные с отклонением от гигиенических норм 3-го класса опасности (3.3, согласно П 2.2.2006-05).

В группу сравнения вошли 75 работников мужского пола, занятых в профессиональной деятельности при отсутствии

воздействия изучаемых факторов риска (административно-го аппарата), средний возраст составил $44,8 \pm 1$ год, средний стаж работы – $6,8 \pm 1,7$ года.

Группы сопоставимы по стажу работы, возрасту, полу, а также представлены сотрудниками, проработавшими на предприятии не менее одного года. Из числа представителей группы сравнения исключены лица, ранее работавшие в условиях вредных производственных факторов.

Критерии включения работников в группы исследования: работа с факторами риска, работники-мужчины, имеющие лабораторно-функциональные нарушения, но не имеющие хронических заболеваний, осуществляющие трудовую деятельность в условиях воздействия негативных производственных факторов, работа на предприятии более 1 года, возраст 35–55 лет.

Критерии исключения работников из группы исследования: несоответствие критериям отбора, соматическая патология в стадии декомпенсации, острые или хронические инфекционные заболевания, наследственная патология, инвалидность, девиантное поведение, психические заболевания, употребление психотропных веществ.

В исследуемых группах рабочих временные параметры сбора биопроб проводили в разное время с интервалом от одного до двух суток.

Предметом исследования являлись биосреды (кровь, моча).

Исследование иммунного статуса обследуемых включало анализ общего количества лейкоцитов, относительного и абсолютного количества лимфоцитов с использованием стандартизированных общеклинических методов анализа на гематологическом анализаторе Drew-3 (D3) Drew Scientific (Великобритания, США). Количество лимфоцитов и лейкоцитов вычисляли для подсчёта абсолютного количества клеток каждого типа. Относительное и абсолютное количество субпопуляций лимфоцитов определяли с помощью флуоресцентно меченных моноклональных антител, связывающихся с определёнными CD-рецепторами: CD11a (PE Mouse Anti-Human), CD3⁺CD95⁺ (APC Mouse Anti-Human) (Becton Dickinson, США).

Идентификация и подсчёт продуцирующих в смешанной популяции клеток TNF человека определяли с помощью PE-конъюгированных антител методом проточной цитометрии, согласно протоколу фирмы-производителя (Becton Dickinson, США).

Анализ проводили на проточном цитофлуориметре BD FACSCalibur™ (Becton Dickinson, США), сбор и обработку цитометрических данных проводили с использованием программного обеспечения CELLQuestPro и MultiSET.

Содержание иммуноглобулина класса G (IgG), специфического к гексану, определяли методом аллорсорбентного теста с ферментной меткой. Исследуемое химическое вещество было конъюгировано с белком на нитроцеллюлозной подложке, а в качестве контроля использовали 0,5%-ный раствор хлорида натрия. Фотометрическое измерение оптической плотности проводили на иммуноферментном анализаторе Sunrise (Tecan Austria).

Исследование биосреды (мочи) на содержание насыщенных углеводов (гексана) проводили методом анализа равновесной паровой фазы на газовом хроматографе «Кристалл-5000» на капиллярной колонке HP-FFAP дли-

Таблица 1 / Table 1

Сравнительная оценка содержания загрязнителя (мг/дм³) в моче групп наблюдения и сравнения у работающих на горно-перерабатывающем предприятии, $M \pm m$

Comparative assessment of the content of the contaminant (mg/dm³) in the urine of the observation and comparison groups working at the mining enterprise, $M \pm m$

Показатель Index	Группа наблюдения Observation group $n = 120$	Группа сравнения Comparison group $n = 75$	Межгрупповое различие по средним значениям Inter-group difference by average values p
Гексан Hexane	0.0026 ± 0.0004	0.0014 ± 0.0006	0.045

ной 50 м диаметром 0,32 • 0,5 мм с детектором ионизации в пламени в соответствии с методическими указаниями МУК 4.1.764-99 «Газохроматографический метод количественного определения предельных (гексан, гептан) и ароматических углеводородов (бензол, толуол, этилбензол, о-, м-, п-ксилол) в биосредах (моча)». Сборник методик по определению химических соединений в биологических средах (МУК 4.1.763-99-4.1.779-99. Москва, 1999 г. С. 14–23).

Результаты были оценены с помощью универсальной статистической системы Statistica, Statsoft, Inc. (США). Значимость различий оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия между группами считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

Исследование биологических сред работающих на горном предприятии включало определение содержания гексана в моче (табл. 1).

В моче работников основных групп профессий установлено превышение гексана относительно группы сравнения на 10% ($p < 0,045$). Данное химическое соединение является одним из основных элементов, действующим на работников данного предприятия. Представитель гомологического ряда предельных углеводородов попадает на кожу, слизистые оболочки в виде капель и паров. Гексан при попадании в трахеобронхиальное дерево теряет метильную группу, переходя из аэрозольного состояния в газообразное. В результате меняется состав альвеолярного воздуха с заметным уменьшением содержания кислорода, что может привести не только к кис-

лородному голоданию, но и к формированию пневмосклероза [9, 10]. Данное химическое соединение представляет проканцерогенную опасность, так как интоксикация влечёт за собой последствия, связанные с хроническим раздражением и последующим фиброзированием лёгочной ткани [10–12]. При регулярном вдыхании паров гексана возникает хроническая интоксикация, приводящая к полиневропатии и астенизации, а также к головным болям. Даже в низких концентрациях действие углеводородов приводит к функциональным расстройствам в виде неврастения, вегетоневрозов, вспыльчивости и раздражительности [9, 13, 14].

Проведённые исследования по изучению состояния гуморального иммунитета позволили установить, что сравнительный анализ уровня содержания специфических антител к гексану (IgG) между исследуемыми группами выявил достоверное его превышение в группе наблюдения в 2,6 раза. Достоверные различия с нормой не достигнуты ($p > 0,05$), однако у 40% работников основного производства значение показателя было выше, чем в группе сравнения (табл. 2).

Общий анализ крови показал снижение уровня лимфоцитов (относительное, абсолютное значение), обусловленное вероятным воздействием негативных факторов внешней среды, в группе наблюдения по отношению к референтному уровню у 74–77% работников. По отношению к группе сравнения этот показатель был достоверно ниже в 1,1 раза. Аналогичное абсолютное значение показателя также достигло уровня достоверности в 1 раз по сравнению с контрольной группой. Количество лейкоцитов в крови находилось в пределах нормы, однако наблюдалась разница в межгрупповом различии, достигшая уровня достоверности.

При изучении иммунного статуса установлено увеличение относительного и абсолютного (в 1,4 и 1 раз соответственно; $p < 0,05$) количества трансмембранного белка CD11a в крови основной группы обследуемых по отношению к группе сравнения (см. табл. 2). Данный белок опосредует большинство иммунных, воспалительных и эффекторных реакций. Разницу между полученными значениями можно объяснить избыточной респираторной стимуляцией бронхиального эпителия гаптенным сочетанием силивинитовой пыли и предельных углеводородов (гексан) в группе наблюдения.

У работающих основных профессий группы наблюдения выявлено достоверное превышение абсолютного уровня активационного клеточного маркера (рецептора клеточной смерти CD3⁺CD95⁺) в крови, отвечающего за апоптоз, над показателями группы сравнения (на 20%) (см. табл. 2). Рецептор CD95⁺ играет важную роль в контроле цикличности функционирования клеток иммунной системы, являясь одним из рецепторов апоптоза. Экспрессия этого показателя определяет степень готовности клеток к запрограм-

Таблица 2 / Table 2

Сравнительный анализ иммунологических показателей работников предприятия по переработке калийных руд, $M \pm m$

Comparative analysis of immunological indices in employees of a potash ore processing plant, $M \pm m$

Показатель Index	Физиологическая норма Physiological norm	Группа наблюдения Observation group	Группа сравнения Comparison group
Лейкоциты, 10 ⁹ /дм ³	Leukocytes, 10 ⁹ /dm ³	5.71–7.71	6.44 ± 0.32**
Лимфоциты относительные, %	Relative lymphocytes, %	39.77–51.87	33.86 ± 1.52*.*
Лимфоциты абсолютные, 10 ⁹ /дм ³	Absolute lymphocytes, 10 ⁹ /dm ³	2.39–3.51	2.13 ± 0.11*
CD3 ⁺ CD95 ⁺ -лимфоциты, отн., %	Лимфоциты lymphocytes, rel., %	39.00–49.00	40.31 ± 2.22**
CD3 ⁺ CD95 ⁺ -лимфоциты, абс., 10 ⁹ /дм ³	Lymphocytes, abs., 10 ⁹ /dm ³	0.63–0.97	0.87 ± 0.07**
TNF, %	TNF, %	1.00–1.50	12.72 ± 1.16**
CD11a, %	CD11a, %	2.05–2.95	2.97 ± 0.23**
CD11a, абс., 10 ⁹ /дм ³	CD11a, abs., 10 ⁹ /dm ³	0.05–0.06	0.054 ± 0.005**
IgG специфический к гексану, ед./мл	Specific to hexane, units/ml	0–0.1	0.087 ± 0.027**

Примечание. Разница достоверна ($p < 0,05$): * – относительно физиологической нормы; ** – относительно группы сравнения.

Note. The difference is significant ($p < 0.05$): * – relative to the physiological norm; ** – relative to the comparison group.

мированной гибели клеток, высокий уровень в этом случае может быть признаком избыточной стимуляции.

Рецептор фактора некроза опухолей-1 и его лиганды являются ключевыми молекулами воспалительного ответа. У 100% обследуемых работников достоверно активирован уровень содержания рецептора клеточной смерти TNFR в отношении референтного уровня. Экспрессия рецептора фактора некроза опухоли у работников группы наблюдения была выше на 10% относительно значений, зафиксированных у работников группы сравнения ($p < 0,05$).

Таким образом, наличие в биосредах экзогенных органических примесей формирует нарушения летальной программы клетки.

Обсуждение

Анализ литературы показывает, что при наличии широкого спектра данных о влиянии лимитирующих углеводов (например, гексана) на организм иммунологические показатели изучены недостаточно. Представлены экспериментальные исследования влияния токсических веществ на биологические мембраны, которые влияют на ослабление их барьерной функции, повышение проницаемости и повреждение [15, 16]. Имеются также экспериментальные данные о влиянии гексана в остром эксперименте на биохимические показатели на примере животных (самцов крыс).

Как видно из литературных данных, гексан, а также другие производные алифатических углеводов — политропные яды, которые могут воздействовать на различные ткани организма. В производственных условиях при длительном контакте с углеводородами может развиваться функциональная и органическая патология периферической и центральной нервной системы. В частности, гексан и его метаболиты связываются с белками в нервных волокнах с образованием токсичных конгломератов [11, 12, 14]. Внешний

путь апоптоза также достигается в клетках другого происхождения, включая нейроны. Поэтому помимо заболеваний с установленной ролью рецепторов Fas в иммунной системе можно предположить, что активация показателей апоптоза клеток CD95⁺, TNFR, CD11a в группе наблюдения в результате повышенной чувствительности к экзогенному гаптену (IgG к гексану) также может свидетельствовать о повреждении нервной системы [13, 17–19].

Результатом сочетанного взаимодействия производственных гаптен (сильвинитовая пыль, предельные углеводороды — гексан) с иммунной системой является гиперреактивность, включающая такие феномены, как контактная гиперчувствительность, аутоиммунные реакции, приводящие к формированию патологии дыхательной системы (бронхиальная астма, астмоидный бронхит, пневмофиброз), а также заболевания нервной системы (астеновегетативный синдром), снижая качество и продолжительность профессиональной деятельности [17, 18, 20].

Результаты могут стать основой для постановки задач для углублённых исследований на следующих этапах работы.

Заключение

Таким образом, иммунный статус работников основных профессий калийного горнорудного предприятия характеризуется дисбалансом клеточного и гуморального иммунитета, что проявляется значительной гиперпродукцией показателей CD-иммунограммы, ответственных за гибель клеток (CD11a, TNFR, CD3⁺CD95⁺), а также сверхэкспрессией специфических антител класса G в ответ на чрезмерное загрязнение биологической среды гаптенами экзогенной продукции (гексан), это способствует перестройке рецепторов лимфоцитов на наличие антигена (гаптена) с вероятностью формирования продукционной патологии со стороны дыхательной и нервной систем.

Литература

1. Гражданкин А.И., Печеркин А.С., Иофис М.А. Промышленная безопасность отечественной и мировой угледобычи. *Безопасность труда в промышленности*. 2010; (9): 36–43.
2. Эглите М.Э., Рэсте Е.Д., Чурбакова Э.В., Ванадзиньш И.А. Условия труда, факторы риска на рабочем месте, последствия их воздействия на здоровье трудящихся Латвии. *Медицина труда и промышленная экология*. 2009; (6): 6–13.
3. Алексеева О.Г., Дуюва А.Л. *Аллергия к промышленным химическим соединениям*. М.: Медицина; 1978.
4. Ширшев С.В., Бахметьев Б.А., Черешнев В.А., Лопатина В.А., Заморина С.А., Лялина О.Г. Оценка иммунного статуса женщин, работающих в калийном производстве, и их детей. *Экология*. 2003; (6): 472–7.
5. Husberg V., Rudakov M. Improving working condition as a basis pro prevention of occupational diseases. *Barents Newsletter on Occupational Health and Safety*. 2010; (2): 50–2.
6. Измеров Н.Ф., Саночкин И.В., Сидоров К.К. *Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии*. М.: Медицина; 1987.
7. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. *Иммунология. Норма и патология*. М.: Медицина; 2010: 215–40.
8. Чубирко М.И., Степкин Ю.И., Пичужкина И.М. Факторы риска внутрижилищной среды для здоровья населения. *Гигиена и санитария*. 2005; 84(1): 11–3.
9. Чепель Э., Хейно М., Мисбах С., Сновдев Н. *Основы клинической иммунологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 175–233.
10. Найхоу F.J.G., Quaglini D. *Haematological Cytochemistry*. Edinburgh; 1983.
11. Соседова Л.М., Кудашва И.В., Титов Е.А., Якимова Н.Л., Маснабиева Л.Б., Катаманова Е.В. Морфологические и нейрхимические эффекты в отдалённом периоде ртутной интоксикации (экспериментальные данные). *Медицина труда и промышленная экология*. 2009; (1): 37–42.
12. Graham D.G., Abou-Donia B.J. Studies of the molecular pathogenesis of hexane neuropathy. I. evaluation of the inhibition of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase by 2,5-hexanedione. *Environ. Health*. 1980; 6(3): 621–31. <https://doi.org/10.1080/15287398009529880>
13. Баранова А.А., Хаитова Р.М. *Аллергология и иммунология: клинические рекомендации для педиатров*. М.: Союз педиатров России; 2011: 171–211.
14. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. *Острые отравления: Руководство для врачей*. М.: Медицина; 2000.
15. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологического процесса. *Патологическая физиология*. 1989; (4): 7–19.
16. Хантурин М.Р., Бекеева С.А., Бейсенова Р.Р. Оценка влияния пятиокиси ванадия на биохимические показатели экспериментальных животных. *Вестник Евразийского Национального Университета имени Л.Н. Гумилева. Серия: Биологические науки*. 2008; (6): 37–41.
17. Апоптоз лимфоцитов (2020). Available at: https://wiki-med.com/Апоптоз_лимфоцитов
18. Ланин Д.В. Анализ корегуляции иммунной и нейроэндокринной систем в условиях воздействия факторов риска. *Анализ риска здоровью*. 2013; (1): 73–81.
19. Долгих О.В., Предеина Р.А., Дианова Д.Г. Экспериментальная оценка влияния фенолов на иммуно-регуляцию *ex vivo*. *Анализ риска здоровью*. 2014; (1): 83–7.
20. Онищенко Г.Г. Состояние условий труда и профессиональная заболеваемость работников в Российской Федерации. В кн.: *Всероссийская научно-практическая конференция «Нефть и здоровье»*. Уфа; 2009: 13–8.

References

1. Grazhdankin A.I., Pecherkin A.S., Iofis M.A. Industrial safety of domestic and world coal mining. *Bezопасnost' truda v promyshlennosti*. 2010; (9): 36–43. (in Russian)
2. Eglite M.E., Reste E.D., Churbakova E.V., Vanadzin'sh I.A. Working conditions, risk factors on workplace and their influence on workers' health in Latvia. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2009; (6): 6–13. (in Russian)
3. Alekseeva O.G., Dueva A.L. *Allergy to Industrial Chemical Compounds [Allergiya k promyshlennym khimicheskim soedineniyam]*. Moscow: Meditsina; 1978. (in Russian)
4. Shipshv S.V. Bakhmet'ev B.A., Chereshev V.A., Lopatina V.A., Zamorina S.A., Lyalina O.G. Assessment of the immune status of women working in the potassium salt industry and their children. *Ekologiya*. 2003; 34(6): 432–7. <https://doi.org/10.1023/A:1027372719747>

Original article

5. Husberg V., Rudakov M. Improving working condition as a basis pro prevention of occupational diseases. *Barents Newsletter on Occupational Health and Safety*. 2010; (2): 50–2.
6. Izmerov N.F. Sanotskiy I.V., Sidorov K.K. *Parameters of Toxicometry of Industrial Poisons in a Single Exposure [Parametry toksikometrii promyshlennykh yadov pri odnokratnom vozdeystvii]*. Moscow: Meditsina; 1987. (in Russian)
7. Khaitov R.M., Ignat'eva G.A., Sidorovich I.G. *Immunology. Norm and Pathology [Immunologiya. Norma i patologiya]*. Moscow: Meditsina; 2010: 215–40. (in Russian)
8. Chubirko M.I., Stepkin Yu.I., Pichuzhkina I.M. Risk factors of the intra-housing environment to human health. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2005; 84(1): 11–3. (in Russian)
9. Chepel' E., Kheyno M., Misbakh S., Snovdev N. *Fundamentals of Clinical Immunology [Osnovy klinicheskoy immunologii]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011: 175–233. (in Russian)
10. Hayhoe F.J.G., Quaglino D. *Haematological Cytochemistry*. Edinburgh; 1983.
11. Sosedova L.M., Kudaeva I.V., Titov E.A., Yakimova N.L., Masnavieva L.B., Katamanova E.V. Morphological and neurochemical effects in the long-term period of mercury intoxication (experimental data). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2009; (1): 37–42. (in Russian)
12. Graham D.G., Abou-Donia B.J. Studies of the molecular pathogenesis of hexane neuropathy. I. evaluation of the inhibition of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase by 2,5-hexanedione. *Environ. Health*. 1980; 6(3): 621–31. <https://doi.org/10.1080/15287398009529880>
13. Baranova A.A., Khaitova R.M. *Allergology and Immunology Clinical Guidelines for Pediatricians [Allergologiya i immunologiya: klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov]*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2011: 171–211. (in Russian)
14. Luzhnikov E.A., Kostomarova L.G. *Acute Poisoning: A Guide for Physicians [Ostrye otravleniya: Rukovodstvo dlya vrachey]*. Moscow: Meditsina; 2000. (in Russian)
15. Vladimirov Yu.A. The role of violations of the properties of the lipid bilayer of membranes in the development of the pathological process. *Patologicheskaya fiziologiya*. 1989; (4): 7–19. (in Russian)
16. Khanturin M.R., Bekeeva S.A., Beysenova R.R. Assessment of the effect of vanadium pentoxide on the biochemical parameters of experimental animals. *Vestnik Evraziyskogo Natsional'nogo Universiteta imeni L.N. Gumileva. Seriya: Biologicheskie nauki*. 2008; (6): 37–41. (in Russian)
17. Apoptosis of lymphocytes (2020). Available at: https://wiki-med.com/Apoptoz_limfotsitov (in Russian)
18. Lanin D.V. The analysis of the co-regulation between the immune and neuro-endocrine systems under exposure to risk factors. *Analiz riska zdorov'yu*. 2013; (1): 73–81. (in Russian)
19. Dolgikh O.V., Predeina R.A., Dianova D.G. Experimental assessment of phenol influence on immunoregulation *ex vivo*. *Analiz riska zdorov'yu*. 2014; (1): 83–7. (in Russian)
20. Onishchenko G.G. The state of working conditions and occupational morbidity of workers in the Russian Federation. In: *All-Russian Scientific and Practical Conference «Oil and Health» [Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Neft' i zdorov'e»]*. Ufa; 2009: 13–8. (in Russian)