

Иммунная дисрегуляция у работников предприятия черной металлургии в условиях избыточной контаминации ванадием

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», ул. Монастырская, 82, Пермь, Россия, 614045;

²ФГБОУ ВПО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», Комсомольский пр-т, 29, Пермь, Пермский край, Россия, 614990;

³ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерство здравоохранения Российской Федерации, ул. Полевая, 2, Пермь, Пермский край, Россия, 614081

Введение. Химические факторы в условиях производства являются источниками постоянной опасности нарушения здоровья, в том числе и иммунологического, у работников предприятия черной металлургии с полным циклом выпуска феррованадия.

Цель исследования — оценка уровня мембранных, внутриклеточных и межклеточных показателей иммунорегуляции у работников предприятия черной металлургии в условиях избыточной контаминации ванадием.

Материалы и методы. Обследованы 77 человек, работающих в различных производственных условиях на металлургическом предприятии, из них 44 человека — работники ферросплавного цеха и дулексного цеха, экспонированные ванадием; 33 человека, не имеющие профессионального контакта с ванадием (административный персонал). Технологией проточной цитометрии выполнены исследование и оценка показателей иммунорегуляции мембранных — CD25⁺, CD95⁺ и внутриклеточных — p53, а также методом иммуноферментного анализа межклеточных — TNF α .

Результаты. Обнаружено, что у работающих в условиях экспозиции ванадий в крови выше референтных значений и значений, установленных у работающих вне экспозиции. У работающих при воздействии на организм ванадия в условиях производства содержание ванадия в крови статистически значимо ($p < 0,001$), в 3,2 раза, превышает референтный уровень и в 5,2 раза значения, полученные у работающих, не имеющих профессионального контакта с ванадием. Установлено, что у работающих в условиях воздействия ванадия статистически значимо ($p < 0,001$) в среднем в 1,5 раза повышена экспрессия CD25⁺-маркер и CD95⁺-маркер относительно значений, полученных у обследуемых, неэкспонированных ванадием. Обнаружено, что у работающих в условиях экспозиции статистически значимо ($p < 0,001$), (в среднем в 6 раз) снижена экспрессия p53 и TNF α по отношению к значениям, полученным у работающих вне контакта с ванадием.

Выводы. Установлено, что у работающих в условиях экспозиции производственными факторами иммунная дисрегуляция ассоциирована с повышенным содержанием в крови ванадия. У работников предприятия черной металлургии в условиях избыточной контаминации ванадием отмечается дисбаланс мембранных (CD4⁺CD25⁺, CD3⁺CD95⁺), внутриклеточных (p53) и межклеточных (TNF α) показателей иммунорегуляции. В процессе адаптации организма к воздействию вредных факторов производственной среды важная роль принадлежит иммунорегуляторным механизмам, изучение и оценка которых могут быть использованы для ранней идентификации дисфункции иммунной системы в целях формирования профилактики негативного влияния на здоровье, вызванного или опосредованного факторами химического характера.

Ключевые слова: работающие металлургического предприятия; ванадий; иммунная дисрегуляция.

Для цитирования: Долгих О.В., Алексеев В.Б., Дианова Д.Г., Кривцов А.В. Иммунная дисрегуляция у работников предприятия черной металлургии в условиях избыточной контаминации ванадием. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60 (5). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-5-294-298>

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 10.03.2020 / **Дата принятия к печати:** 21.04.2020 / **Дата публикации:** 18.05.2020

Oleg V. Dolgikh^{1,2}, Vadim B. Alekseev¹, Dina G. Dianova^{1,3}, Alexander V. Krivtsov¹

Immune dysregulation in employees of the ferrous metallurgy enterprise under conditions of excessive vanadium contamination

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82, Monastyrskaya str., Perm, Russia, 614045;

²Perm National Research Polytechnic University, 29, Komsomolsky Ave., Perm, Russia, 614990;

³State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaya str., Perm, Russia, 614081

Introduction. Chemical factors in production conditions are sources of constant danger of health disorders, including immunological ones, in employees of a ferrous metallurgy enterprise with a full cycle of ferrovanadium production.

The aim of the study was to assess the level of membrane, intracellular and intercellular immunoregulation indicators in employees of the ferrous metallurgy enterprise under conditions of excessive vanadium contamination.

Materials and methods. 77 people working in various production conditions at the metallurgical enterprise were examined, including 44 people-employees of the Ferroalloy shop and duplex shop exposed to vanadium; 33 people who do not have professional contact with vanadium (administrative staff). The technology of flow cytometry was used to study and evaluate the immunoregulation parameters of membrane — CD25+, CD95+ and intracellular — p53, as well as the method of enzyme immunoassay of intercellular — TNF α .

Results. It was found that those working on exposure to vanadium in the blood are higher than the reference values and the values established for working outside the exposure. For workers exposed to vanadium under the production conditions, the blood vanadium content is statistically significant ($p < 0.001$), 3.2 times higher than the reference level and 5.2 times higher than the values obtained for workers who do not have professional contact with vanadium. It was found that the expression of CD25+-marker and CD95+-marker was statistically significantly increased ($p < 0.001$) on average by 1.5 times compared to the values obtained in the subjects who were not exposed to vanadium. It was found that the expression of p53 and TNF α was statistically significantly reduced ($p < 0.001$) (on average by 6 times) in relation to the values obtained in those working outside of contact with vanadium.

Conclusions. It was found that immune dysregulation is associated with an increased content of vanadium in the blood of workers exposed to industrial factors. Employees of the ferrous metallurgy enterprise under conditions of excessive vanadium contamination have an imbalance of membrane (CD4+CD25+, CD3+CD95+), intracellular (p53) and intercellular (TNF α) immunoregulation indicators. In the process of adaptation of the body to the effects of harmful factors of the industrial environment, an important role belongs to immunoregulatory mechanisms, the study and evaluation of which can be used for early identification of immune system dysfunction in order to form the prevention of negative health effects caused or mediated by chemical factors.

Key words: iron and steel works; vanadium; immune dysregulation.

For citation: Dolgikh O.V., Alekseev V.B., Dianova D.G., Krivtsov A.V. Immune dysregulation in employees of the ferrous metallurgy enterprise under conditions of excessive vanadium contamination. *Med. truda i prom. ekol.* 2020; 60 (5). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-5-294-298>

For correspondence: Oleg V. Dolgikh, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of immunobiological methods of diagnostics of Federal Research Center of Medical and Preventive Technologies of Public Health Risk Management. E-mail: oleg@fcrisk.ru

ORCID: Dolgikh O.V. 0000-0003-4860-3145, Alekseev V.B. 0000-0001-5850-7232, Dianova D.G. 0000-0002-0170-1824, Krivtsov A.V. 0000-0001-7986-0326

Funding. The study had no funding.

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

Received: 10.03.2020 / Accepted: 21.04.2020 / Published: 18.05.2020

Введение. Существенная доля экономических потерь страны и общества вызвана профессиональными заболеваниями, обусловленными воздействием опасных и вредных факторов производственной среды [1–3]. Химические факторы в условиях производства являются источниками постоянной опасности нарушения здоровья, в том числе и иммунологического, у работников разных профессий [4–8]. Влияние на работников металлургических предприятий вредных производственных факторов может проявляться развитием профессиональных заболеваний, ростом числа хронических неинфекционных заболеваний, в развитии которых важное значение имеет иммунная дисрегуляция в условиях экспозиции [9–11]. Технология проточной цитометрии позволяет локализовать и контролировать большинство процессов в результате развития иммунного ответа [12]. Изучение параметров иммунного статуса в условиях воздействия химических факторов производственной среды дает возможность адекватно реагировать на иммунный дисбаланс, разрабатывать подходы к своевременному выявлению активности патологически измененных клеток и процессов, которые они определяют. Идентификация иммунной дисфункции у работающих при воздействии на организм вредных производственных факторов необходима с целью анализа риска для отдельных профессиональных групп, ранней диагностики иммунных нарушений и формированию мер по профилактике заболеваний, вызываемых воздействием химических факторов.

Цель исследования — оценить уровень мембранных, внутриклеточных и межклеточных показателей иммунорегуляции у работников предприятия черной металлургии в условиях избыточной контаминации ванадием.

Материалы и методы. Настоящее исследование выполнено с соблюдением этических требований Хельсинкской декларации ВМА 2000 г. и протокола Конвенции Совета

Европы о правах человека и биомедицине 1999 г. Проведенные исследования одобрены этическим комитетом ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» Роспотребнадзора. Выполнено углубленное обследование 77 человек, работающих в различных производственных условиях на металлургическом предприятии, особенностью которого является наличие полного цикла выпуска феррованадия. Из всех обследованных: 44 человека — высокостажированные рабочие дуплексного цеха (металлургическое отделение, шихтовое отделение, сталеразливочный участок, участок подготовки составов) и ферросплавного цеха (химический участок, электрометаллургическое отделение, известковое отделение), экспонированные ванадием; а также 33 человека, не имеющие профессионального контакта с ванадием (административный персонал), (табл. 1).

Среди химических веществ, воздействующих на работников металлургического производства, преобладающее значение по воздействию на состояние здоровья работающих имеют пентоксид диванадия и ванадийсодержащие шлаки (пыль). Выполнена аттестация рабочих мест (ферросплавный цех, дуплексный цех) согласно Руководству Р 2.2.2006–05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда».

Химико-аналитическое исследование содержания ванадия в крови обследуемых выполнено методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой в соответствии с МУК 4.1.3230–14 на масс-спектрометре Agilent 7500cx (Agilent Technologies, USA) [13]. Установленные концентрации ванадия в крови оценивались на основании сравнительного анализа с референтным уровнем в крови (RfL) [14].

Детекция мембранных и внутриклеточных показателей иммунного статуса выполнена с помощью проточного

цитометра FACSCalibur фирмы Becton Dickinson («BD», USA). Установление уровня экспрессии мембранных CD-рецепторов CD4⁺CD25⁺ (маркер ранней активации) и CD3⁺CD95⁺ (FAS) (маркер поздней активации), на иммунокомпетентных клетках выполнен методом мембранной иммунофлюоресценции с использованием панели меченых моноклональных антител (МКАТ) к мембранным CD-рецепторам («BD», USA). Определение внутриклеточного маркера апоптоза — p53-протеина — проводилось с помощью МКАТ против белка p53, конъюгированных с PE (Phycoerythrin) Becton Coulter («BC», USA) согласно протоколу фирмы-производителя. Определение уровня экспрессии проапоптотического цитокина TNF α выполнено на иммуноферментном анализаторе Sunrise (Tecan, Austria).

Для описания данных, имеющих нормальное распределение, использованы среднее арифметическое значение (M), стандартная ошибка (m) и 95%-ный доверительный интервал для среднего (95% ДИ). Для проверки нулевых гипотез о равенстве средних значений между двумя независимыми группами с нормальным распределением применялся двухвыборочный критерий Стьюдента. Сравнение выборочных данных с референтными уровнями выполнено с использованием одновыборочного критерия Вилкоксона. Уровень значимости, на котором проводилась проверка нулевых гипотез, принимался равным 0,05. Статистический анализ данных осуществлен с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, USA).

Результаты и обсуждение. По результатам выполненной аттестации рабочих мест (ферросплавный цех, дуплексный цех) установлены превышения гигиенических нормативов по содержанию в воздухе рабочей зоны: пентоксида ванадия, ванадийсодержащие шлаки (пыль), концентрации которых превышали допустимые уровни до 5,2 и 17,8 раза соответственно согласно ГН 2.2.5.1313–03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны». Согласно Руководству Р 2.2.2006–05, на 100% рабочих мест условия труда оценены как вредные (от 1 до 4 степени) [15].

Обнаружено, что у работающих в условиях вредного производства в биосредах статистически значимо ($p < 0,001$) в 3,2 раза повышено содержание ванадия по сравнению с верхней границей диапазона референтных значений и в 5,2 раза — относительно значений, полученных у неэкспонированных работающих ($p < 0,001$). У работающих в дуплексном цехе и ферросплавном цехе доля проб с повышенным уровнем ванадия относительно значений, полученных у работающих в заводоуправлении, составила 100% (табл. 2).

Анализ активационного статуса показал, что у работающих в условиях вредного производства статистически значимо ($p < 0,001$) повышено количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD25⁺ — маркер (по относительной и абсолютной величине) и CD95⁺ — маркер (процентное содержание), с кратностью превышения в среднем в 1,5 раза относительно значений, полученных у работающих, не имеющих профессионального контакта с ванадием.

Таблица 1 / Table 1

Характеристика обследуемых работающих по возрасту и рабочему стажу на предприятии
Characteristics of the surveyed employees by age and work experience at the enterprise

Показатель	Неэкспонированные ванадием ($n=33$)		Экспонированные ванадием ($n=44$)	
	M (m)	95% ДИ	M (m)	95% ДИ
Возраст	41,20 (2,39)	40,00–45,67	38,73 (1,55)	35,53–41,93
Стаж	10,15 (2,00)	10,00–14,00	12,08 (1,63)	8,71–15,46

Таблица 2 / Table 2

Химический анализ биосред обследуемых работающих, M (m); 95% ДИ
Chemical analysis of the biological environment of the examined workers, M (m); 95% confidence interval (CI)

Ванадий в крови, мг/дм ³	Работающие, неэкспонированные ванадием ($n=33$)	Работающие, экспонированные ванадием ($n=44$)
Референтный уровень	0,00006–0,00087	
Среднее значение	0,00054 (0,00009); 0,00035–0,00074	0,00280 (0,00049); 0,00179–0,00381 $p^1 < 0,001$; $p < 0,001$

Примечание: p^1 — различие с референтными значениями; p — различие между группами сравнения.

Note: p^1 — difference with reference values; p — difference between comparison groups.

Таблица 3 / Table 3

Изменение мембранных, внутриклеточных и межклеточных показателей иммунорегуляции в зависимости от уровня контаминации крови ванадием обследуемых работающих
Changes in membrane, intracellular and intercellular immunoregulation parameters depending on the level of blood contamination with vanadium of the examined workers

Показатель	Неэкспонированные ванадием ($n=33$)		Экспонированные ванадием ($n=44$)		t	p
	M (m)	95% ДИ	M (m)	95% ДИ		
CD25 ⁺ , %	7,81 (0,39)	7,01–8,61	12,59 (0,47)	11,64–13,54	–7,43	<0,001
CD25 ⁺ , 10 ⁹ /дм ³	0,15 (0,009)	0,13–0,17	0,23 (0,009)	0,21–0,25	–5,95	<0,001
CD95 ⁺ , %	28,53 (1,37)	25,73–31,33	34,65 (1,45)	31,72–37,59	–2,92	<0,001
CD95 ⁺ , 10 ⁹ /дм ³	0,62 (0,03)	0,54–0,69	0,65 (0,03)	0,58–0,72	–0,68	0,498
p53, %	3,41 (0,29)	2,81–4,02	0,60 (0,05)	0,49–0,55	12,37	<0,001
TNF α , пг/см ³	3,31 (0,26)	2,75–3,86	0,54 (0,04)	0,44–0,63	13,43	<0,001

ем. Обнаружено, что у рабочих ферросплавного цеха и дуплексного цеха статистически значимо ($p < 0,001$) в 5,7 раза реже определяется внутриклеточный белок p53 по сравнению с результатами, установленными у работающих вне экспозиции ванадия. У работающих в условиях экспозиции производственными факторами статистически значимо ($p < 0,001$) более чем в 6 раз снижена экспрессия проапоптогического цитокина TNF α по отношению к значениям, полученным у обследуемых, работающих вне контакта с ванадием (табл. 3).

Ванадий, в зависимости от времени и интенсивности воздействия, оказывает как антиоксидантное, так и прооксидантное действие, что значительным образом модифицирует систему рецепции и внутриклеточной сигнализации [16]. Ванадий влияет на остановку клеточного цикла и ингибирует миграцию клеток, инициирует апоптоз и/или некроз [17,18]. Ответ иммунной системы человека на антиген (гаптен) любой этиологии определяется процессами пролиферации и генетически детерминированной гибелью лимфоцитов, что в итоге обеспечивает поддержание клеточного гомеостаза. Для активационного процесса в лимфоцитах характерна экспрессия мембранных активационных антигенов дифференцировочного характера. В запуске пролиферативного ответа Т-лимфоцитов ключевая роль принадлежит рецептору к IL2 (CD25⁺), посредством которого после связывания с лигандом регистрируется и проводится антигенный сигнал с мембраны в клетку. Динамика экспрессии на иммунокомпетентной клетке рецептора к IL2 характеризует степень системной адаптации организма к повышенной антигенной (гаптенной) нагрузке. Путем апоптоза происходит элиминация зрелых активированных лимфоцитов, выполнивших свою физиологическую функцию. В условиях активации происходит экспрессия позднего активационного антигена — CD95⁺ (FAS), способного после взаимодействия с лигандом (FASL) запустить апоптоз. Апоптоз лимфоцитов, реализуемый с участием системы FAS / FASL, играет важную роль в поддержании клеточного гомеостаза как в физиологических условиях, так и при развитии патологических процессов. Экспериментально установлено, что эффекты пентоксида ванадия на клетку зависят от времени и интенсивности воздействия. На NK-92MI клеточной линии показано, что V₂O₅ в диапазоне концентраций 50–100 мМ увеличивал экспрессию FAS и FASL, а при концентрации 400 мМ — вызывал повышение экспрессии CD25-антигена [19]. TNF α вызывает широкий спектр биологических реакций, включая пролиферацию клеток, дифференцировку и апоптоз в зависимости от типа клеток и уровня их дифференцировки. После связывания с рецепторами (TNFR1 или TNFR2) TNF α инициирует сигнальную трансдукцию множества путей, которые регулируют различные клеточные процессы. Выявлено, что в условиях производственной среды V₂O₅ способен изменять экспрессию TNF α и INF γ в дермальных фибробластах, индуцируя воспалительные процессы [20]. Очевидно, ванадий способен оказывать модифицирующее влияние на молекулярные, клеточные и межклеточные механизмы адаптации иммунной системы, а от функционального состояния иммунной системы, ее способности поддерживать внутренний гомеостаз зависит адаптационный потенциал организма в условиях экспозиции.

Таким образом, у работников предприятия черной металлургии с полным циклом выпуска феррованадия при ингаляционной экспозиции мелкодисперсной пыли, содержащей ванадий, в биосредах (кровь) повышено содержание ванадия в крови по сравнению с верхней границей диа-

пазона референтных значений. Установлено, что основой дисрегуляции иммунного ответа в условиях экспозиции ванадия является дисбаланс мембранных, внутриклеточных и межклеточных показателей (CD4⁺CD25⁺, CD3⁺CD95⁺, p53, TNF α). Особенностью иммунного дисбаланса при воздействии на организм ванадия в условиях производства является повышение экспрессии мембранных маркеров ранней и поздней активации клетки, характеризующих готовность лимфоцита к апоптозу, при этом отмечается снижение уровня основных проапоптогенных факторов — внутриклеточного маркера апоптоза — p53.

Выводы:

1. У работающих при воздействии на организм ванадия в условиях производства (в воздухе рабочей зоны концентрации пентоксида диванадия и ванадийсодержащих шлаков (пыль) превышали допустимые концентрации до 5,2 и 17,8 раза соответственно) содержание ванадия в крови статистически значимо ($p < 0,001$), в 3,2 раза, превышает референтный уровень и в 5,2 раза значения, полученные у работающих, не имеющих профессионального контакта с ванадием.

2. Установлено, что у работающих в условиях экспозиции ванадием статистически значимо ($p < 0,001$) — в 1,5 раза повышена экспрессия CD25⁺-маркера и CD95⁺-маркера относительно значений полученных у работающих, не имеющих профессионального контакта с ванадием. Обнаружено, что у работников в условиях экспозиции ванадием статистически значимо ($p < 0,001$) — в 6 раз снижена экспрессия p53 и TNF α по отношению к значениям, полученным у работающих вне контакта с ванадием.

3. В процессе адаптации организма к воздействию вредных факторов производственной среды важная роль принадлежит иммунорегуляторным механизмам, изучение и оценка которых могут быть использованы для раннего выявления дисфункции иммунной системы для разработки мер по профилактике негативного влияния на здоровье, вызванного или опосредованного производственными вредными химическими факторами (ванадий).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев В.Б., Зайцева Н.В., Шур П.З. Перспективы управления профессиональными рисками в условиях реформ нормативно-правовой базы. *Мед. труда и пром. экол.* 2018; 10: 39–44.
2. Беляков С.А., Баянова Е.Ю. О некоторых вопросах экономики безопасности труда в развитых странах. *Электронный научно-методический журнал Омского ГАУ* 2015; 1: 14. <http://ejournal.omgau.ru/index.php/2015-god/1/16-statya/49-00001>.
3. Самарская Н.А. Состояние условий и охрана труда в современной России. *Экономика труда*. 2017; 4 (3). <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-usloviy-i-ohrany-truda-v-sovremennoy-rossii/viewer>.
4. Park S.S.J., Jung M., Sung J.H. Influence of physical and musculoskeletal factors on occupational injuries and accidents in Korean workers based on gender and company. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019; 16 (3): 345. DOI: 10.3390/ijerph16030345
5. Долгих О.В., Зайцева Н.В., Аликина И.Н., Отавина Е.А., Ланин Д.В. Особенности иммунного статуса и характеристика индикаторных показателей нарушения иммунологической резистентности у работников, занятых на производстве по добыче хромовых руд. *Мед. труда и пром. экол.* 2018; 10: 20–3.
6. Дианова Д.Г., Долгих О.В., Аликина И.Н., Челакова Ю.А. Анализ индикаторных показателей клеточной гибели у работающих в условиях производственной экспозиции фенолом. *Мед. труда и пром. экол.* 2018; 10: 62–4.

7. Бодяенкова Г.М., Боклаженко Е.В. Содержание висцеральных антител в зависимости от формы проявления бронхолегочной патологии у работников алюминиевой промышленности. *Физиология человека*. 2019; 2: 96–102.
8. Krstev S., Knutsson A. Occupational risk factors for prostate cancer: a meta-analysis. *JCP*. 2019; 24 (2): 91–111. DOI: 10.15430/JCP.2019.24.2.9
9. Carlsson S., Andersson T., Talbäck M., Feychting M. Incidence and prevalence of type 2 diabetes by occupation: results from all Swedish employees. *Diabetologia*. 2020; 63(1): 95–103.
10. Anderson S.E., Long C., Dotson G. S. Occupational allergy. *Eur. Med. J. (Chelms)*. 2017; 2(2): 65–71.
11. Madia F., Worth A., Whelan M., Corvi R. Carcinogenicity assessment: Addressing the challenges of cancer and chemicals in the environment. *Environ. Int.* 2019; 128: 417–29. DOI: 10.1016/j.envint. 2019.04.067
12. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Расширение возможностей метода проточной цитометрии для клинико-иммунологической практики. *Медицинская иммунология*. 2008; 10(1): 5–12.
13. МУК 4.1.3230–14. Измерение массовой концентрации химических элементов в биосубстратах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: методические указания. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2014.
14. Тиц Н.М. *Клиническое руководство по лабораторным тестам*. М.: ЮНИМЕД-пресс; 2003.
15. П.2.2.2006–05. *Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда*. <http://docs.cntd.ru/document/1200040973>.
16. Gruzewska K., A. Michno, T. Pawelczyk, H. Bielarczyk. Essentiality and toxicity of vanadium supplements in health and pathology. *J. Physiol. Pharmacol.* 2014; 65(5): 603–11.
17. Kioseoglou E., Petanidis S., Gabriel G., Salifoglou A. The chemistry and biology of vanadium compounds in cancer therapeutics. *Coordination chemistry. Reviews*. 2015; 301–302: 87–105.
18. Pisano M., Arru C., Serra M., Galleri G., Sanna D., Garribba E. et al. Antiproliferative activity of vanadium compounds: effects on the major malignant melanoma molecular pathways. *Metallomics*. 2019; 11(10): 1687–99. DOI: 10.1039/c9mt00174c
19. Gallardo-Vera F., Diaz D., Tapia-Rodriguez M., Fortoul van der Goes T., Masso F., Rendon-Huerta E. et. al. Vanadium pentoxide prevents NK–92MI cell proliferation and IFN γ secretion through sustained JAK3 phosphorylation. *J. of Immunotoxicology*. 2016; 13 (1): 27–37. DOI: 10.3109/1547691X.2014.996681
20. Fallahi P., Foddiss R., Elia G., Ragusa F., Patrizio A., Guglielmi G. et al. Induction of Th1 chemokine secretion in dermal fibroblasts by vanadium pentoxide. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17(5): 6914–18. DOI: 10,3892/mmr. 2018,8712
4. Park S.S.J., Jung M., Sung J.H. Influence of physical and musculoskeletal factors on occupational injuries and accidents in Korean workers based on gender and company. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019; 16 (3): 345. DOI: 10.3390/ijerph16030345
5. Dolgikh O.V., Zaytseva N.V., Alikina I.N., Otavina E.A., Lanin D.V. Features of immune status and characteristic of indicator indicators of immunological resistance disorder in workers engaged in production of chromium ores. *Med. truda i prom. ekol.* 2018; 10: 20–3 (in Russian).
6. Dianova D.G., Dolgikh O.V., Alikina I.N., Chelakova Yu.A. Analysis of cell death indicators in phenol workers under industrial exposure conditions. *Med. truda i prom. ekol.* 2018; 10: 62–4 (in Russian).
7. Bodienkova G.M., Boklazenko E.V. Content of visceral antibodies depending on the form of bronchopulmonary pathology in aluminium industry workers. *Fiziologiya cheloveka*. 2019; 2: 96–102 (in Russian).
8. Krstev S., Knutsson A. Occupational risk factors for prostate cancer: a meta-analysis. *JCP*. 2019; 24 (2): 91–111. DOI: 10.15430/JCP.2019.24.2.9
9. Carlsson S., Andersson T., Talbäck M., Feychting M. Incidence and prevalence of type 2 diabetes by occupation: results from all Swedish employees. *Diabetologia*. 2020; 63(1): 95–103.
10. Anderson S.E., Long C., Dotson G. S. Occupational allergy. *Eur. Med. J. (Chelms)*. 2017; 2(2): 65–71.
11. Madia F., Worth A., Whelan M., Corvi R. Carcinogenicity assessment: Addressing the challenges of cancer and chemicals in the environment. *Environ. Int.* 2019; 128: 417–429. DOI: 10.1016/j.envint.2019.04.067
12. Khaydukov S.V., Zurochka A.V. Expansion of capabilities of flow cytometry method for clinical-immunological practice. *Medit-sinskaya immunologiya*. 2008; 10 (1): 5–12 (in Russian).
13. МУК 4.1.3230–14. Measurement of mass concentration of chemical elements in biosubstrates (blood, urine) by a mass spectrometry method with inductively connected plasma: methodical instructions. М.: Federal'nyy tsentr Gossanepidnadzora Minzdrava Rossii; 2014 (in Russian).
14. Tits N.M. *Clinical guidance on laboratory tests*. М.: YuN-IMED-press; 2003 (in Russian).
15. П.2.2.2006–05. Guide to hygienic assessment of factors of working environment and working process. Criteria and classification of working conditions. <http://docs.cntd.ru/document/1200040973> (in Russian).
16. Gruzewska K., A. Michno, T. Pawelczyk, H. Bielarczyk. Essentiality and toxicity of vanadium supplements in health and pathology. *J. Physiol. Pharmacol.* 2014; 65(5): 603–11.
17. Kioseoglou E., Petanidis S., Gabriel G., Salifoglou A. The chemistry and biology of vanadium compounds in cancer therapeutics. *Coordination chemistry. Reviews*. 2015; 301–302: 87–105.
18. Pisano M., Arru C., Serra M., Galleri G., Sanna D., Garribba E. et al. Antiproliferative activity of vanadium compounds: effects on the major malignant melanoma molecular pathways. *Metallomics*. 2019; 11(10): 1687–99. DOI: 10.1039/c9mt00174c
19. Gallardo-Vera F., Diaz D., Tapia-Rodriguez M., Fortoul van der Goes T., Masso F., Rendon-Huerta E. et. al. Vanadium pentoxide prevents NK–92MI cell proliferation and IFN γ secretion through sustained JAK3 phosphorylation. *J. of Immunotoxicology*. 2016; 13:1:27–37. DOI: 10.3109/1547691X.2014.996681
20. Fallahi P., Foddiss R., Elia G., Ragusa F., Patrizio A., Guglielmi G. et al. Induction of Th1 chemokine secretion in dermal fibroblasts by vanadium pentoxide. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17(5): 6914–8. DOI: 10,3892/mmr. 2018,8712.

REFERENCES

1. Alekseev V.B., Zaytseva N.V., Shur P.Z. Prospects for professional risk management in the context of regulatory reforms. *Med. truda i prom. ekol.* 2018; 10: 39–44 (in Russian).
2. Belyakov S.A., Bayanova E.Yu. About some issues of labor safety economics in developed countries. *Elektronnyy nauchno-metodicheskiy zhurnal Omskogo GAU*. 2015;1:14. Available at: <http://ejournal.omgau.ru/index.php/2015-god/1/16-statya/49-00001> (in Russian).
3. Samarskaya N.A. State of conditions and labor protection in modern Russia. *Ekonomika truda*. 2017;4(3). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-usloviy-i-ohrany-truda-v-sovremennoy-rossii/viewer> (in Russian).