

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

EDN: <https://elibrary.ru/clieco>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-12-821-827>

УДК 579.64:316.343.633:612.017

© Коллектив авторов, 2022

Масягутова Л.М.^{1,2}, Бакиров А.Б.^{1,2}, Гизатуллина Л.Г.¹, Абдрахманова Е.Р.^{1,2}, Рафикова Л.А.¹, Кабирова Э.Ф.¹**Риск модификации иммунного ответа организма работников сельскохозяйственного производства от воздействия биологического фактора**¹ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», ул. Степана Кувыкина, 94, Уфа, 450106;²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ленина, 3, Уфа, 450008

Сохраняют актуальность и приоритетность вопросы своевременного выявления работающих, нуждающихся в углубленном обследовании; обоснования критериев формирования групп риска с учётом оценки ранних неспецифических реакций организма в целях своевременного обеспечения рациональных схем организации лечебно-оздоровительных мероприятий.

Проведён системный поиск и анализ современной отечественной и зарубежной литературы по обозначенной тематике. Гигиенические исследования свидетельствуют, что в составе комплекса факторов рабочей среды преобладают пыли респираторного характера, химические вещества, условно-патогенные сапрофитные микроорганизмы.

В результате адсорбции на частицах пыли микроорганизмы способны запускать развитие патологических процессов, с последующим высвобождением медиаторов воспаления. В процессах формирования воспаления респираторного тракта принимают участие и иные взаимосвязанные и взаимообусловленные молекулярные механизмы.

Сохранение баланса уровней про- и противовоспалительных регуляторных белков — цитокинов является основой для поддержания адекватного равновесия и формирования антиинфекционного иммунитета.

В качестве основного органа, способного выполнить функции барьера для предотвращения распространения инфекционного агента в нижние отделы респираторного тракта являются эпителиальные клетки.

Анализ научной литературы свидетельствует о существенном вкладе микробной обсеменённости воздуха рабочей зоны сапрофитными микроорганизмами в развитие иммуноопосредованной общесоматической, производственно обусловленной и профессиональной заболеваемости. Недостаточно работ по чёткому раскрытию закономерностей иммунного реагирования, стабильности показателей эндогенных механизмов защиты, позволяющих обосновать проведение своевременных диагностических мероприятий и качественное медицинское наблюдение работников.

Ключевые слова: биологический фактор рабочей среды; работники сельского хозяйства; патогенетические механизмы развития иммунозависимой патологии

Для цитирования: Масягутова Л.М., Бакиров А.Б., Гизатуллина Л.Г., Абдрахманова Е.Р., Рафикова Л.А., Кабирова Э.Ф. Риск модификации иммунного ответа организма работников сельскохозяйственного производства от воздействия биологического фактора. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(12): 821–827. <https://elibrary.ru/clieco> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-12-821-827>

Для корреспонденции: Масягутова Ляйля Марселевна, главный научный сотрудник, заведующий отделом медицины труда ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», д-р мед. наук. E-mail: kdl.ufa@rambler.ru

Участие авторов:

Масягутова Л.М. — концепция и дизайн исследования, написание текста;

Бакиров А.Б. — концепция и дизайн исследования;

Гизатуллина Л.Г. — написание текста;

Абдрахманова Е.Р. — подбор и перевод литературы;

Рафикова Л.А. — подбор и перевод литературы;

Кабирова Э.Ф. — подбор и перевод литературы.

Все авторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 14.11.2022 / Дата принятия к печати: 01.12.2022 / Дата публикации: 23.12.2022

Lyaylya M. Masyagutova^{1,2}, Akhat B. Bakirov^{1,2}, Liliya G. Gizatullina¹, Elena R. Abdrakhmanova^{1,2}, Linara A. Rafikova¹, Elvira F. Kabirova¹

The risk of modification of the immune response of the body in agricultural workers from the effects of a biological factor

¹Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, 94, Stepana Kuvykina St., Ufa, 450106;

²Bashkir State Medical University, 3, Lenin St., Ufa, 450008

The issues of timely identification of workers in need of in-depth examination remain relevant and priority; substantiation of criteria for the formation of risk groups, taking into account the assessment of early nonspecific reactions of the body in order to timely ensure rational schemes for the organization of therapeutic and recreational activities.

The analysis of the available literature data on determining the role of the immune system in the development of pathology in workers under conditions of industrial microbiological risk seems relevant.

We have carried out a systematic search and analysis of modern domestic and foreign literature on the designated topic.

Hygienic studies indicate that respiratory dusts, chemicals, conditionally pathogenic saprophytic microorganisms prevail as part of the complex of working environment factors.

As a result of adsorption on dust particles, microorganisms are able to trigger the development of pathological processes, followed by the release of inflammatory mediators. Other interrelated and interdependent molecular mechanisms also take part in the processes of formation of inflammation of the respiratory tract. Maintaining the balance of the levels of pro- and anti-inflammatory regulatory proteins — cytokines is the basis for maintaining an adequate balance and the formation of anti-infectious immunity.

Epithelial cells are the main organ capable of performing the functions of a barrier to prevent the spread of an infectious agent to the lower respiratory tract.

The analysis of scientific literature indicates a significant contribution of microbial contamination of the air of the working area by saprophytic microorganisms to the development of immuno-mediated general somatic, production-related and occupational morbidity. There is not enough work on a clear disclosure of the patterns of immune response, the stage-by-stage indicators of endogenous protection mechanisms, which make it possible to justify timely diagnostic measures and high-quality medical supervision of employees.

Keywords: *biological factor of the working environment; agricultural workers; pathogenetic mechanisms of the development of immune-dependent pathology*

For citation: Masyagutova L.M., Bakirov A.B., Gizatullina L.G., Abdrakhmanova E.R., Rafikova L.A., Kabirova E.F. The risk of modifying the immune response of the body in agricultural workers from the effects of a biological factor. *Med. truda i prom. ekol.* 2022; 62(12): 821–827. <https://elibrary.ru/clieco> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-12-821-827> (in Russian)

For correspondence: Lyailya M. Masyagutova, the Chief Researcher, Head of the Department of Occupational Health, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Dr. of Sci. (Med.). E-mail: kdl.ufa@rambler.ru

Information about the authors: Masyagutova L.M. <https://orcid.org/0000-0003-0195-8862>

Bakirov A.B. <https://orcid.org/0000-0003-3510-2595>

Gizatullina L.G. <https://orcid.org/0000-0001-6593-2704>

Abdrakhmanova E.R. <https://orcid.org/0000-0003-2763-1358>

Rafikova L.A. <https://orcid.org/0000-0002-7355-9556>

Kabirova E.F. <https://orcid.org/0000-0002-6992-096X>

Contribution:

Masyagutova L.M. — the concept and design of the study, writing the text;

Bakirov A.B. — the concept and design of the study;

Gizatullina L.G. — writing the text;

Abdrakhmanova E.R. — selection and translation of literature;

Rafikova L.A. — selection and translation of literature;

Kabirova E.F. — selection and translation of literature.

All authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Funding. The study had no funding.

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

Received: 14.11.2022 / Accepted: 01.12.2022 / Published: 23.12.2022

Одним из основных разделов материально-технической базы государства, фактором обеспечения его продовольственной, в том числе и национальной безопасности, является сельское хозяйство [1–3].

На сегодняшнем этапе социально-экономического и политического развития России, актуальными остаются вопросы более полного охвата собственного сельскохозяйственного производства, с формированием «полного цикла». Данное концептуальное стратегическое направление неизбежно будет способствовать привлечению большого количества сотрудников трудоспособного возраста для обеспечения производственного процесса. Несомненно, в долгосрочной перспективе, наиболее значимыми и перспективными останутся вопросы повышения эффективности технического обеспечения современного производства агропромышленного комплекса (АПК) путём интеграции науки и практики в целях формирования безопасной производственной среды и сохранения трудового потенциала [4, 5]. Сохраняют актуальность и приоритетность вопросы своевременного выявления работающих, нуждающихся в углублённом обследовании; обоснования критериев формирования групп риска с учётом оценки ранних неспецифических реакций организма в целях своевременного обеспечения и рациональной организации лечебно-оздоровительных мероприятий [6–9].

В связи с вышеизложенным, анализ имеющихся литературных данных об определении роли иммунной системы и патогенетических механизмах развития иммунозависимой общесоматической, производственно обусловлен-

ной и профессиональной патологии в условиях микробного загрязнения рабочей среды представляется весьма актуальным.

Цель исследования — провести анализ библиографических данных, содержащих информацию о механизмах формирования иммунозависимой патологии организма работников сельскохозяйственного производства в условиях микробиологического загрязнения воздуха рабочей среды.

В соответствии с поставленными задачами проведён системный поиск и анализ современной отечественной и зарубежной литературы по обозначенной тематике в базах данных *Pubmed*, на сайтах международных организаций (ВОЗ, Евросоюз) и свободном доступе в сети Интернет. Основными ограничениями поиска являлись язык публикации (русский, английский) и дата публикации (не ранее 2006 года).

Проведённые гигиенические исследования на рабочих местах работников основных сельскохозяйственных производств позволили установить, что в составе комплекса факторов рабочей среды и трудового процесса преобладают пыли респираторного характера; зачастую отмечается присутствие химических веществ, обладающих сенсibilизирующими свойствами. Повышенную тяжесть труда и наличие психосоциальных факторов отмечают практически все авторы, занятые в данной области [10–12].

Кроме того, широко распространена загрязнённость ряда предприятий сельскохозяйственного производства условно-патогенными сапрофитными микроорганизмами,

что в современных нормативных документах признано в качестве самостоятельного вредного фактора¹.

Характеризуя состояние воздуха сельскохозяйственных, преимущественно животноводческих предприятий, особое значение ряд авторов уделяют содержанию пылей различного характера. Это может быть как мелкодисперсная, смешанная пыль с частицами от 20 до 60 мкм, так и органическая пыль животного и растительного происхождения. Превышение концентраций указанных аэрозолей зачастую способно обуславливать повышенный риск развития иммуноопосредованной патологии [13].

На современном этапе развития науки достоверно установлен повышенный риск развития болезней органов дыхания для большинства работников сельскохозяйственных предприятий [14, 15]. Так, по данным ряда авторов, у работников, занятых уходом за сельскохозяйственными животными, при оценке логистической регрессии, риск развития хронического бронхита составляет от 1,24% до 1,9% [16], а риск формирования необратимых деструктивных явлений достигает 7,7% [17].

Закономерно, что основная часть опубликованных работ посвящена вопросам изучения роли и значимости различных факторов в инициации пускового механизма формирования предпатологических и патологических процессов респираторного тракта.

Комплекс микроорганизмов адсорбируется на частицах пыли и запускает развитие патологических процессов на оболочках дыхательных путей, разрушение клеточных элементов, в результате чего происходит высвобождение медиаторов воспаления. В процессах формирования воспаления респираторного тракта принимают участие и иные взаимосвязанные и взаимообусловленные молекулярные механизмы [18–22].

Оценка роли различных концентраций эндотоксина в воздухе рабочей зоны, который представляет собой компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, липополисахарид/*LPS* на различных стадиях формирования воспалительного процесса респираторного тракта, остаётся дискуссионной. В ряде исследований выявлено повышенное содержание эндотоксина, при этом, симптомы заболевания болезнью органов дыхания выявлены не были, а также отсутствовала взаимосвязь доза–эффект при низкой экспозиции эндотоксина. В то же время, рядом авторов выявлено наличие взаимосвязи между содержанием эндотоксина и состоянием функциональных показателей лёгких [23, 24].

Как нам представляется, указанные разногласия связаны с измерением и анализом фракций эндотоксина разного размера, которые содержатся в воздухе. Так, содержание сельскохозяйственной птицы в стаде, на полу, способствует образованию фракций эндотоксина большего размера (более 9,8 мкм), а клеточное размещение птицы — более мелких по размерам фракций (от 1,6 до 3,5 мкм).

Поскольку для ряда производств (содержание и уход за сельскохозяйственными животными) именно биологический фактор рабочей среды является ведущим, особое внимание исследователей привлекают вопросы изучения процессов формирования иммунного ответа их специфические механизмы распознавания. Установлена инициация основного пускового момента, а именно, распознавание и

реагирование на поступивший эндотоксин сформированным комплексом, состоящим из *Toll*-подобных рецепторов (*TLR*), клеток, несущих на своей мембране маркеры *CD14* и липополисахарид-связывающего белка (*LBP*).

В экспериментах, проведённых на *TLR4*-дефицитных мышах, выявлена основная роль рецептора *TLR4* в формировании чувствительности к эндотоксину. В эксперименте с субхроническим воздействием экстракта пыли кукурузы (*CDE*) установлено, что у животных с отсутствием указанного рецептора отсутствует воспалительная реакция со стороны слизистой оболочки дыхательных путей [25].

Более поздние экспериментальные работы свидетельствуют об отсутствии достоверных различий в уровне выработки цитокинов и выраженности гиперчувствительности дыхательных путей в группе *TLR4*-дефицитных животных, относительно контроля [26].

Проведённые работы по изучению роли *TLR4*-рецептора в активации чувствительности к воздействию различных концентраций эндотоксина, позволили установить, что клинически значимые и достоверно подтвержденные инструментальными методами изменения функции лёгких начинаются лишь при воздействии значительных концентраций эндотоксина [27].

Патогенетический механизм формирования патологических изменений начинается с развития воспалительных реакций иммунокомпетентных клеток, в ответ на поступление экстрактов пыли [28–30].

Сохранение баланса уровней про- и противовоспалительных регуляторных белков — цитокинов является основой для поддержания адекватного равновесия и формирования антиинфекционного иммунитета.

При этом выброс провоспалительных цитокинов в результате блокирования эпителиальных клеток респираторного тракта признан наиболее значимым [31].

Развившаяся воспалительная реакция может несколько снизить интенсивность при субхроническом и интермиттирующем воздействии, что, несомненно, способствует формированию хронического воспалительного процесса в респираторном тракте. Данный адаптационный феномен достаточно изучен, однако не до конца изучены механизмы его развития [32, 33].

Основное внимание исследователей при изучении адаптационного ответа приковано к уровню растворимого *L*-селектина, который блокирует клеточную миграцию в результате воспалительного процесса. Параллельно происходит выброс циркулирующих нейтрофилов и моноцитов и активация выработки интерлейкинов 13 и 4 в периферическую кровь [34, 35].

В проведённых исследованиях на моделях клеточных культур моноцитов было показано формирование толерантности к воздействию таких цитокинов как *TNF-α* и *IL-6*, а также модуляция врождённой защитной иммунной защиты (макрофагов и дендритных клеток) при повторяющихся экспозициях органической пыли [36, 37].

Эффекторная фаза адекватного иммунного ответа, индуцированного поступившим антигеном, характеризуется развитием бронхоконстрикции, формированием значительного отёка слизистой и подслизистой оболочек, а также выраженной проницаемостью мелких кровеносных сосудов [38, 39].

При этом, в качестве основного органа, способного выполнить функции барьера для предотвращения распространения инфекционного агента в нижние отделы

¹ Приказ Минтруда России № 33н от 24 января 2014 г. «Об утверждении Методики проведения специальной оценки условий труда. Электронный ресурс: <http://www.rosmintrud.ru/docs/mintrud/orders/170>

респираторного тракта путём регуляции экспрессированных иммунорегуляторных мембранных рецепторов, авторы обозначают эпителиальные клетки. Исследователи отмечают, что длительное поступление в респираторный тракт пептидогликанов, условно-патогенных микроорганизмов, компонентов клеточной стенки (β -D-глюканов), а также разнообразных грибов, в сочетании с кормовыми, белковыми и витаминными компонентами, даже малых концентрациях, способствуют формированию более тяжёлого патологического процесса [40, 41].

Проведёнными исследованиями установлено, что реализация иммунного ответа опосредуется регуляторными белками — цитокинами (преимущественно ИЛ-1 β , γ -ИФ, ФНО- α) и молекулами межклеточной адгезии (ICAM-1), экспрессированными на поверхностях клеток эндотелия, эпителия и некоторых клетках периферической крови. Данный трансмембранный гликопротеин обеспечивает адгезию лейкоцитов к активированному сосудистому эндотелию, путём взаимодействия ICAM-1 и лигандов LFA-1 и MAC-1. Также исследователи отмечают значительную роль молекул межклеточной адгезии при осуществлении взаимодействия T-лимфоцитов и моноцитов, цитотоксических T-лимфоцитов и клеток-мишеней, которая происходит путём передачи внутриклеточных сигналов [42–45].

Поступление любого чужеродного антигена в респираторный тракт формирует сигнальный MyD88-зависимый ответ, при помощи которого и контролируется развитие воспалительного процесса в эпителиальных клетках дыхательного тракта [46, 47].

Врождённой функции альвеолярных макрофагов (альвеолярных АМФ) уделяется особое значение в оценке развития каскада защитных реакций при воздействии органической пыли, с формированием сложного профиля активированных цитокинов и индуцированной экспрессией генов (TLR2, NOD2). Все это позволяет частично нейтрализовать неблагоприятное микробное воздействие, способствует развитию адекватного иммунного ответа [48].

Имеются работы, свидетельствующие о наличии повышенной экспрессии генов IRAK-4 и RIPK1, регулирующих состояние врождённого иммунитета и усиление выработки регуляторных молекул IL-10, TGF- β , SOCS4 и IRAK-2 у лиц, выросших на фермах. Указанная группа лиц, при наличии полиморфизма генов TLR2/–16934 гораздо реже страдают от респираторной патологии, относительно других, с наличием аналогичного полиморфизма генов,

но не проживавших с детства в условиях фермерских хозяйств [49, 50].

Существенная роль при взаимодействии микроорганизмов и клеток иммунной системы отводится катехоламинам и ацетилхолину, которые при воздействии патоген-ассоциированных молекулярных моделей и других триггеров эфферентных холинергических путей способны влиять на процессы пролиферации клеток иммунной системы, их дифференцировку и продукцию цитокинов [51].

При этом микроорганизмы, с другой стороны, способны выступать в качестве нейротрансмиттеров и вызывать ответные реакции со стороны иммунокомпетентных клеток [52–55].

Таким образом, изучение патогенетических особенностей формирования некоторых заболеваний, с вовлечением иммунорегуляторных механизмов, развития хронического воспаления и повреждения тканей, позволило специалистам сформировать группу иммуноопосредованных воспалительных заболеваний [56].

В развитии системного воспалительного процесса основная роль принадлежит формированию клеточного стресса, которому присущи стадийность и волнообразность течения; смена фаз активного вовлечения иммунорегуляторных клеток и регуляторных молекул с процессами их торможения [57].

На сегодняшнем этапе развития науки достигнуто понимание того, что воздействие биологических агентов является фактором риска запуска модификации иммунного ответа организма, с формированием впоследствии комплекса иммуноопосредованных заболеваний, которые требуют комплексного системного подхода к диагностике, лечению и профилактике [58].

Анализ современной научной литературы свидетельствует о существенном вкладе микробной обсеменённости воздуха рабочей зоны сапрофитными микроорганизмами в развитие иммуноопосредованной общесоматической, производственно обусловленной и профессиональной заболеваемости.

В современной литературе ещё недостаточно работ по чёткому раскрытию закономерностей иммунного реагирования, стадийности показателей эндогенных механизмов защиты, позволяющих обосновать проведение своевременных диагностических мероприятий и качественное проведение медицинского наблюдения за здоровьем работников.

Список литературы (пп. 10–17, 20–27, 30–55 см. References)

1. Попова А.Ю. Проблемы и тенденции профессиональной заболеваемости работников сельского хозяйства Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания*. 2016; 9: 4–9.
2. Безрукова Г.А., Данилов А.Н., Спирин В.Ф., Новикова Т.А. Современные тренды профессиональной заболеваемости работников сельского хозяйства. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019; 27(6): 1003–7. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-6-1003-1007>
3. Онищенко Г.Г., Ракитский В.Н., Синода В.А., Трухина Г.М., Луценко А.А., Сухова А.В. Сохранение здоровья работников при внедрении здоровьесберегающей технологии. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2015; 6(59): 4–8.
4. Попова А.Ю., Гурвич В.Б., Кузьмин С.В., Мишина А.А., Ярушин С.В. Современные вопросы оценки и управления риском для здоровья. *Гигиена и Санитария*. 2017; 12(96): 1125–9. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-12-1125-1129>
5. Бухтияров И.В., Кузьмина Л.П., Головкова Н.П., Чеботарёв А.Г., Лескина Л.М., Хелковский-Сергеев Н.А., Котова Н.И. Обоснование платформы стандартов на основе оценки риска нарушения здоровья работников предприятий ведущих отраслей экономики. *Медицина труда и промышленная экология*. 2021; 61(3): 155–60.
6. Данилов А.Н., Безрукова Г.А., Спирин В.Ф. Современные аспекты профпатологической помощи работникам сельского хозяйства. *Здоровье населения и среда обитания*. 2019; 6: 19–26. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-315-6-19-25>
7. Бушуева Т.В., Рослая Н.А., Варакин А.Н., Гагарина М.С., Широкова О.В., Шастин А.С., Артеменко Е.П., Шалаумова Ю.В., Ведерникова М.С., Лабзова А.К. Иммунологический скрининг как этап формирования иммунокомпрометированной профессиональной когорты для вакцинации против пневмококковой

- инфекции. *Здоровье населения и среда обитания*. 2021; 6(339): 78–83. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-339-6-78-83>
8. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко А.В., Шиган Е.Е. Реализация глобального плана действий ВОЗ по охране здоровья работающих в Российской Федерации. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015; 9: 4–10.
 9. Масыгутова Л.М., Бакиров А.Б., Симонова Н.И., Гизатулина Л.Г. Лабораторное обоснование этапности и объема профилактических мероприятий при работе в условиях микробного загрязнения воздуха рабочей зоны. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 9: 584–7. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-9-584-587>
 18. Бабанов С.А., Байкова А.Г. Особенности иммунологического профиля при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы. *Терапевт*. 2021; 7: 19–26. <https://doi.org/10.33920/MED-12-2107-03>
 19. Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Черняк А.В., Кравченко Н.Ю., Коляскина М.М. Профессиональные факторы и роль индивидуальной восприимчивости к развитию и течению бронхолегочных заболеваний. *Пульмонология*. 2021; 31(4): 463–8. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-463-468>
 28. Федина И.Н., Панкова В.Б., Серебряков П.В. Патология верхних дыхательных путей: профессиональные риски. *Российская ринология*. 2018; 26(4): 35–39. <https://doi.org/10.17116/rostrino20182604135>
 29. Масыгутова Л.М., Бакиров А.Б. Иммунологические показатели у работников различных животноводческих производств в условиях микробной нагрузки. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(9): 972–7. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-9-972-977>
 56. Ильяина, Н.И. Клиническая иммунология и иммуноопосредованные воспалительные заболевания. *Российский аллергологический журнал*. 2010; 2: 54–7.
 57. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Черешнев В.А. Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы. *Вестник Российского фонда фундаментальных исследований*. 2017; S1: 96–119. <https://doi.org/10.22204/2410-4639-2017-094-02S-96-119>
 58. Черешнев В.А., Черешнева М.В. Экология и патология. В сборнике: *Высокие технологии, определяющие качество жизни. Материалы II Международной научной конференции*. Пермский государственный национальный исследовательский университет. 2018: 5–11.
- ### References
1. Popova A.Yu. Problems and trends of occupational morbidity in agricultural workers of the Russian Federation. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2016; 9: 4–9.
 2. Bezrukova G.A., Danilov A.N., Spirin V.F., Novikova T.A. Modern trends in occupational morbidity of agricultural workers. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2019; 27(6): 1003–7. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-6-1003-1007>
 3. Onishchenko G.G., Rakitskiy V.N., Sinoda V.A., Trukhina G.M., Lutsenko L.A., Sukhova A.V. Preserving the health of workers in the implementation of health and resource-saving technology. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2015; 6(59): 4–8.
 4. Popova A.Yu., Gurvich V.B., Kuz'min S.V., Mishina A.L., Yarushin S.V. Modern issues of health risk assessment and management. *Gigiena i sanitariya*. 2017; 12(96): 1125–9. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-12-1125-1129>
 5. Bukhtiyarov I.V., Kuz'mina L.P., Golovkova N.P., Chebotarev A.G., Leskina L.M., Khelkovskiy-Sergeev N.A., Kotova N.I. Substantiation of the platform of standards based on the assessment of the risk of health problems for employees of enterprises in leading sectors of the economy. *Med. truda i prom. ekol*. 2021; 61(3): 155–60.
 6. Danilov A.N., Bezrukova G.A., Spirin V.F. Modern aspects of occupational pathological assistance to agricultural workers. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2019; 6: 19–26. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-315-6-19-25>
 7. Bushueva T.V., Roslaya N.A., Varaksin A.N., Gagarina M.S., Shirokova O.V., Shastin A.S., Artemenko E.P., Shalaumova Yu.V., Verdernikova M.S., Labzova A.K. Immunological screening as a stage in the formation of an immunocompromised professional cohort for vaccination against pneumococcal infection. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2021; 6(339): 78–83. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-339-6-78-83>
 8. Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Prokopenko L.V., Shigan E.E. Implementation of the WHO global action plan for the health of workers in the Russian Federation. *Med. truda i prom. ekol*. 2015; 9: 4–10.
 9. Masyagutova L.M., Bakirov A.B., Simonova N.I., Gizatullina L.G. Laboratory substantiation of the stages and volume of preventive measures when working in conditions of microbial air pollution in the working area. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2018; 9: 584–7. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-9-584-587>
 10. Pornpimol Kongtip, Noppanun Nankongnab, Redeerat ahaboonpeeti, Sasivimol Bootsikeaw et al. Differences among Thai Agricultural Workers' Health, Working Conditions, and Pesticide Use by Farm. *Type Work Expo Health*. 2018; 62(2): 167–81. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxx099>
 11. Grzywacz J.G., Alterman T., Gabbard S. et al. Job control, psychological demand, and farmworker health: Evidence from the national agricultural workers survey. *J. Occup. Environ. Med*. 2014; 56(1): 66–71. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000025>
 12. Cherry N., Burstyn I., Beach J., Senthilselvan A. Mental health in Alberta grain farmers using pesticides over many years. *Occup Med (Lond)*. 2012; 62(6): 400–6. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqs136>
 13. Kirychuk S.P., Reynolds S.J., Koehncke N.K. et al. Endotoxin and dust at respirable and nonrespirable particle sizes are not consistent between cage- and floor-housed poultry operations. *Ann. Occup. Hyg*. 2010; 54: 824–32. <https://doi.org/10.1093/annhyg/meq047>
 14. Landsbergis P.A., Grzywacz J.G., LaMontagne A.D. Work organization, job insecurity, and occupational health disparities. *Am J Ind Med*. 2014; 57(S): 495–515. <https://doi.org/10.1002/ajim.22126>
 15. Eastman C., Schenker M.B., Mitchell D.C., Tancredi D.J., Bennett D.H., Mitloehner F.M. Acute pulmonary function change associated with work on large dairies in California. *J Occup Environ Med*. 2013; 55(1): 74–9. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e318270d6e4>
 16. Tual S., Lemarchand C., Boulanger M., Dalphin J.C., Rachet B., et al. Exposure to Farm Animals and Risk of Lung Cancer in the AGRICAN Cohort. *Am J Epidemiol*. 2017; 186(4): 463–72. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx125>
 17. Lamprecht B., Schirnhofner L., Kaiser B., Studnicka M., Buist A.S. Farming and the prevalence of non-reversible airways obstruction: results from a population-based study. *Am J Ind Med*. 2007; 50(6): 421–6. <https://doi.org/10.1002/ajim.20470>
 18. Babanov S.A., Baykova A.G. Features of the immunological profile in various phenotypes of occupational bronchial asthma. *Терапевт*. 2021; 7: 19–26. <https://doi.org/10.33920/MED-12-2107-03>
 19. Vasil'eva O.S., Kuz'mina L.P., Chernyak A.V., Kravchenko N.Yu., Kolyaskina M.M. Professional factors and the role of individual susceptibility to the development and course of bronchopulmonary diseases. *Pul'monologiya*. 2021; 31(4): 463–8. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-463-468>
 20. Peeters P.M., Wouters E.F., Reynaert N.L. Immune homeostasis in epithelial cells: evidence and role of in-flammasome signaling reviewed. *J. Immunol. Res*. 2015; 2015: 828264. <https://doi.org/10.1155/2015/828264>

21. Palazon-Riquelme P., Lopez-Castejon G. The inflammasomes, immune guardians at defence barrier. *Immunology*. 2018; 155(3): 320–30. <https://doi.org/10.1111/imm.12989>
22. Seo G.Y., Giles D.A., Kronenberg M. The role of innate lymphoid cells in response to microbes at mucosal surfaces. *Mucosal Immunol*. 2020; 13(3): 399–412. <https://doi.org/10.1038/s41385-020-0265-y>
23. Ye M., Beach J., Martin J.W., Senthilselvan A. Pesticide exposures and respiratory health in general populations. *J Environ Sci (China)*. 2017; 51: 361–70. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2016.11.012>
24. Senthilselvan A., Coonghe W.V.L., Beach J. Respiratory health, occupation and the healthy worker effect. *Occup Med (Lond)*. 2020; 70(3): 191–9. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa023>
25. George C.L., Jin H., Wohlford-Lenane C.L., O'Neill M.E., Phipps J.C., O'Shaughnessy P., Kline J.N., Thorne P.S., Schwartz D.A. Endotoxin responsiveness and subchronic grain dust-induced airway disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001; 280(2): L203–13. <https://doi.org/10.1152/ajplung.2001.280.2.L203>
26. Charavaryamath C., Juneau V., Suri S.S., Janardhan K.S., Townsend H., Singh B. Role of Toll-like receptor 4 in lung inflammation following exposure to swine barn air. *Exp. Lung Res*. 2008; 34: 19–35.
27. Senthilselvan A., Dosman J.A., Chénard L., Burch L.H., Predicala B.Z. et al. Toll-like receptor 4 variants reduce airway response in human subjects at high endotoxin levels in a swine facility. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123(5): 1034–1040.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.02.019>
28. Fedina I.N., Pankova V.B., Serebryakov P.V. Pathology of the upper respiratory tract: occupational risks. *Rossiyskaya rinologiya*. 2018; 26(4): 35–39. <https://doi.org/10.17116/rosrino20182604135>
29. Masyagutova L.M., Bakirov A.B. Immunological indicators in workers of various livestock industries under conditions of microbial load. *Gigiena i sanitariya*. 2019; 98(9): 972–7. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-9-972-977>
30. Alemu Basazin Mingde, Getachew Yideg Yitbarek, Mitku Mammo Taderegew BMC Chronic respiratory symptoms and pulmonary function status in Ethiopian agricultural workers: a comparative study Gashaw Garede Woldeamanuel. *Pulm Med*. 2020; 20: 86. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1120-3>
31. von Schéele L., Larsson K., Palmberg L. Interactions between alveolar epithelial cells and neutrophils under pro-inflammatory conditions. *Eur Clin Respir J*. 2014; 1. <https://doi.org/10.3402/ecrj.v1.24545>
32. Elisabeth A.J. Spierenburg, Lidwien A.M. Smit, Esmeralda J.M. Krop et al. Wouters Occupational endotoxin exposure in association with atopic sensitization and respiratory health in adults: Results of a 5-year follow-up. *PLoS One*. 2017; 12(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189097>
33. Sundblad B.M., von Scheele L., Palmberg L., Olsson M., Larsson K. Repeated exposure to organic material alters inflammatory and physiological airway responses. *Eur Respir J*. 2009; 34(1): 80–8. <https://doi.org/10.1183/09031936.00105308>
34. Girard M., Israël-Assayag E., Cormier Y. Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2011; 37(3): 632–9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00055210>
35. Ivetic A., Hoskins Green H.L., Hart S.J. L-selectin: A Major Regulator of Leukocyte Adhesion, Migration and Signaling. *Front Immunol*. 2019; 10: 1068. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01068>
36. Poole J.A., Wyatt T.A., Von Essen S.G., Hervert J., Parks C., Mathisen T., Romberger D.J. Repeat organic dust exposure-induced monocyte inflammation is associated with protein kinase C activity. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(2): 366–73. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.04.033>
37. Poole J.A., Alexis N.E., Parks C., MacInnes A.K., Gentry-Nielsen M.J., Fey P.D. et al. Repetitive organic dust exposure in vitro impairs macrophage differentiation and function. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122(2): 375–82, 382.e1–4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.05.023> Epub 2008 Jun 27.
38. Gounni A.S. The high-affinity IgE receptor (FcεRI): a critical regulator of airway smooth muscle cells? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006; 291(3): L312–21. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00005.2006>
39. Wu Y.F., Li Z.Y., Dong L.L., Li W.J., Wu Y.P., Wang J., Chen H.P., et al. Inactivation of MTOR promotes autophagy-mediated epithelial injury in particulate matter-induced airway inflammation. *Autophagy*. 2020; 16(3): 435–50. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1628536>
40. Poole Jill A., Kielian Tammy, Wyatt Todd A., Gleason Angela M., Stone Jeremy, Kelsey Palm. Et al. Romberger Organic dust augments nucleotide-binding oligomerization domain (NOD2) expression via an NF-κB pathway to negatively regulate inflammatory responses. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011; 301(3): L296–306. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00086.2011>
41. Lea S.R., Reynolds S.L., Kaur M., Simpson K.D., Hall S.R., Hessel E.M., Singh D. The effects of repeated Toll-like receptors 2 and 4 stimulation in COPD alveolar macrophages. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 771–780. <https://doi.org/10.2147/COPD.S97071>
42. Bui T.M., Wiesolek H.L., Sumagin R. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis. *J Leukoc Biol*. 2020; 108(3): 787–99. <https://doi.org/10.1002/JLB.2MR0220-549R>
43. Arthur Ataam J., Mercier O., Lamrani L., Amsellem M., Arthur Ataam J. et al. ICAM-1 promotes the abnormal endothelial cell phenotype in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2019; 38(9): 982–96. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.06.010>
44. Lv G., Fan J. Silencing ICAM-1 reduces the adhesion of vascular endothelial cells in mice with immunologic contact urticaria. *Gene*. 2020; 760: 144965. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144965>
45. Bella J., Rossmann M.G. ICAM-1 receptors and cold viruses. *Pharm Acta Helv*. 2000; 74(2–3): 291–7. [https://doi.org/10.1016/s0031-6865\(99\)00056-4](https://doi.org/10.1016/s0031-6865(99)00056-4)
46. Poole J.A., Wyatt Todd A., Debra J. Romberger, Elizabeth Staab, Samantha Simet, et al. MyD88 in lung resident cells governs airway inflammatory and pulmonary function responses to organic dust treatment. *Respir. Res*. 2015; 16: 111. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0272-9>
47. Dickinson J.D., Sweeter J.M., Staab E.B., Nelson A.J., Bailey K.L., et al. MyD88 controls airway epithelial Muc5ac expression during TLR activation conditions from agricultural organic dust exposure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019; 316(2): L334–L347. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00206.2018>
48. Soni S., Wilson M.R., O'Dea K.P., Yoshida M., Katbeh U., Woods S.J., Takata M. Alveolar macrophage-derived microvesicles mediate acute lung injury. *Thorax*. 2016; 71(11): 1020–9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208032>
49. Remo Frei, Caroline Roduit, Christian Bieli, Susanne Loeliger, Marco Waser, Annika Scheynius. Expression of genes related to anti-inflammatory pathways are modified among farmers' children. *PLoS One*. 2014; 9(3): e91097. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091097>
50. Gassner-Bachmann M., Wüthrich B. Farmers' children suffer less from hay fever and asthma. *Dtsch Med Wochenschr*. 2000; 125(31–32): 924–31. <https://doi.org/10.1055/s-2000-6778>
51. Weinstein L., Revuelta A., Pando R.H. Catecholamines and acetylcholine are key regulators of the inter-action between microbes and the immune system. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2015; 1351; 9: 39–51.

52. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*. 2007; 449(7164): 819–26. <https://doi.org/10.1038/nature06246>
53. Thaïss C.A., Zmora N., Levy M., Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature*. 2016; 535(7610): 65–74. <https://doi.org/10.1038/nature18847>
54. Hillion S., Arleevskaya M.I., Blanco P., Bordron A., Brooks W.H., Cesbron J.Y., Kaveri S., Vivier E., Renaudineau Y. The Innate Part of the Adaptive Immune System. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020; 58(2): 151–4. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08740-1>
55. Li C., Li J., Ni H. Crosstalk Between Platelets and Microbial Pathogens. *Front Immunol*. 2020; 11: 1962. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01962>
56. Il'ina N.I. Clinical immunology and immune-mediated inflammatory diseases. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2010; 2: 54–7.
57. Petrov R.V., Khaitov R.M., Chereshev V.A. Physiology of the immune system: cellular and molecular biological mechanisms. *Vestnik Rossiyskogo fonda fundamental'nykh issledovaniy*. 2017; S1: 96–119. <https://doi.org/10.22204/2410-4639-2017-094-02S-96-119>
58. Chereshev V.A., Cheresheva M.V. Ecology and pathology. In the collection: *High technologies that determine the quality of life. materials of the II International scientific conference*. Perm State National Research University. 2018; S: 5–11.