КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

EDN: <https://elibrary.ru/yrxtdg>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-3-193-198>

УДК 616.6.02

© Коллектив авторов, 2024

Долгих О.В., Ширинкина А.С., Аликина И.Н.

Дисбаланс кластеров клеточной дифференцировки, ассоциированный с контаминацией биосред лантаноидами, у работников цеха по восстановлению и дистилляции титана и редких металловФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
Роспотребнадзор, ул. Монастырская, 82, Пермь, 614045

Профессиональная деятельность человека, в зависимости от условий труда, модифицирует регуляцию единого гомеостатического механизма, формируя в итоге срыв адаптации, ассоциированный с дисбалансом иммунологических показателей.

Цель исследования — оценить изменение поверхностных молекул лейкоцитов иммунной системы, специфически индуцируемых присутствием лантаноидов у работников в производственной среде.

Обследованы 88 человек, работающих на металлургическом производстве. Группу наблюдения составили 24 человека со средним стажем работы 7,4±0,9 года, в группу сравнения вошли 64 человека, средний стаж работы которых составил 7,3±0,9 года. Идентификация мембранных (CD11a, CD277⁺, CD304⁺) маркеров определялась методом проточной цитометрии. Идентификация специфического IgG к лантаноидам осуществлялась методом аллергосорбентного тестирования.

У работников цеха по восстановлению и дистилляции титана и редких металлов формируются избыточные концентрации лантаноидов в крови, достоверно сопряженные с индикаторными показателями клеточной дифференцировки кластеров иммунной регуляции: угнетение экспрессии иммунологических фенотипов CD11a, CD304⁺, CD277⁺, гиперпродукция специфических реагинов класса IgG к лантаноидам. Установленный иммунологический сценарий характерен для фенотипической характеристики классических дендритных клеток, участвующих в аутоиммунных воспалительных реакциях при формировании сосудистых нарушений ЦНС у работников в данных производственных условиях.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в условиях производственной экспозиции редкоземельными металлами (лантаноидами), у работников цеха по восстановлению и дистилляции титана и редких металлов формируются дезадаптивные процессы нарушений иммунной регуляции и экспрессии медиаторов клеточной дифференцировки, к маркерам которых следует отнести угнетение показателей клеточного иммунитета, ассоциированного с нейро-сосудистыми медиаторами (CD11a, CD277⁺, CD304⁺), гиперпродукция специфического IgG к лантаноидам.

Этика. Исследование было одобрено этическим комитетом ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН». Все пациенты были проинформированы о цели проведения исследования, было получено добровольное информированное согласие.

Ключевые слова: лантаноиды; кластеры клеточной дифференцировки; поверхностные молекулы; работники цеха по восстановлению и дистилляции титана и редких металлов; IgG специфический к лантаноидам

Для цитирования: Долгих О.В., Ширинкина А.С., Аликина И.Н. Дисбаланс кластеров клеточной дифференцировки, ассоциированный с контаминацией биосред лантаноидами, у работников цеха по восстановлению и дистилляции титана и редких металлов. *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(3): 193–198. <https://elibrary.ru/yrxtdg> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-3-193-198>

Для корреспонденции: Ширинкина Алиса Сергеевна, e-mail: shirinkina.ali@yandex.ru

Участие авторов:

Долгих О.В. — концепция и дизайн исследования;

Ширинкина А.С. — сбор и обработка данных;

Аликина И.Н. — сбор и обработка данных;

Все авторы — написание текста, редактирование.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 13.02.2024 / Дата принятия к печати: 22.03.2024 / Дата публикации: 05.04.2024

Oleg V. Dolgikh, Alisa S. Shirinkina, Inga N. Alikina

Imbalance of cell differentiation clusters associated with contamination of biological media by lanthanides in workers of the titanium and rare metals recovery and distillation workshop

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82, Monastyrskaya St., Perm, 614045

The professional activity of a person, depending on the working conditions, modifies the regulation of a single homeostatic mechanism, ultimately forming a breakdown of adaptation associated with an imbalance of immunological parameters.

The study aims to evaluate changes in the surface molecules of leukocytes of the immune system specifically induced by the presence of lanthanides in workers in the production environment.

The authors examined 88 people working in the metallurgical industry. The observation group consisted of 24 people with an average work experience of 7.4±0.9 years, the comparison group included 64 people with an average work experience of 7.3±0.9 years. The scientists determined the identification of membrane markers (CD11a, CD277⁺, CD304⁺) by flow cytometry, and they also identified specific IgG to lanthanides by allergosorbent testing.

Excessive concentrations of lanthanides in the blood are formed in workers of the titanium and rare metals recovery and distillation workshop, which are reliably associated with indicator indicators of cellular differentiation of immune regulation clusters: inhibition of expression of immunological phenotypes CD11a, CD304⁺, CD277⁺, hyperproduction of specific IgG class reagents to lanthanides. The established immunological scenario is characteristic of the phenotypic characteristics of classical dendritic cells involved in autoimmune inflammatory reactions during the formation of vascular disorders of the central nervous system in workers in these production conditions.

The results obtained indicate that under conditions of industrial exposure to rare earth metals (lanthanides), workers in the workshop for the recovery and distillation of titanium and rare metals form maladaptive processes of disorders of immune regulation and expression of mediators of cellular differentiation, the markers of which include inhibition of cellular immunity associated with neurovascular mediators (CD11a, CD277⁺, CD304⁺), hyperproduction of specific IgG to lanthanides.

Ethics. The study was approved by the Ethics committee of Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies. All patients were informed about the purpose of the study, and voluntary informed consent was obtained.

Keywords: lanthanides; clusters of cellular differentiation; surface molecules; workers of the workshop for the recovery and distillation of titanium and rare metals; IgG specific to lanthanides

For citation: Dolgikh O.V., Shirinkina A.S., Alikina I.N. Imbalance of cell differentiation clusters associated with contamination of biological media by lanthanides in workers of the titanium and rare metals recovery and distillation workshop. *Med. truda i prom. ekol.* 2024; 64(3): 193–198. <https://elibrary.ru/yrxtdg> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-3-193-198> (in Russian)

For correspondence: Shirinkina Alisa Sergeevna, e-mail: shirinkina.ali@yandex.ru

Contribution:

Dolgikh O.V. — research concept and design;

Shirinkina A.S. — data collection and processing;

Alikina I.N. — data collection and processing;

All authors — writing of the text, editing.

Funding. The study had no funding.

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

Received: 13.02.2024 / Accepted: 22.03.2024 / Published: 05.04.2024

Комплекс вредных факторов, действующий на рабочих основных профессий в цветной металлургии, включает загрязнение воздуха рабочей зоны аэрозолями и отработанными газами, локальную вибрацию, производственный шум [1–4]. Основным путём поступления редкоземельных элементов (РЗЭ) в организм работника является ингаляционный, при этом РЗЭ с высокой молекулярной массой кумулируются в печени, а с более низкой молекулярной массой накапливаются в костной ткани. Часть редкоземельных элементов способна задерживаться в лёгких, что может приводить к развитию хронических неспецифических воспалительных реакций в виде бронхитов, бронхиолитов, альвеолитов, пневмонии [5]. Частично лантаноиды через альвеолы проникают в кровь, захватываются макрофагами и распределяются по всему организму. Это приводит к депонированию их в печени (до 50%), костной ткани (до 25%) и почках. Проведёнными ранее исследованиями установлено, что РЗЭ обладают слабой или умеренно выраженной токсичностью [6]. Однако имеющихся литературных данных недостаточно для полной оценки влияния лантаноидов на организм, что требует дополнительного углублённого изучения.

РЗЭ как вредные производственные факторы могут оказывать влияние на здоровье работников, вызывая стойкие функциональные изменения в организме, в первую очередь, наиболее уязвимых для данных факторов органов и систем [7]. Неспецифические иммунологические сдвиги являются неотъемлемой составляющей общей первичной реакции организма на действие вредных производственных факторов. Массовые иммунологические исследования указывают на приоритетное участие в адаптационных реакциях иммунной системы организма [8]. В условиях напряжённости труда, при работе по сменному графику, у работников титано-магниевого производства, помимо иммунной, страдает периферическая нервная система (ПНС), развивается вегетативная дисфункция и нарушения мозгового кровообращения [9–12].

В последние годы ведётся поиск критериев и информативных показателей — предвестников ранних нарушений состояния здоровья работников титано-магниевого производства в процессе длительного воздействия комплекса вредных производственных факторов для обеспечения долгосрочной адаптации и сохранения профессиональной трудоспособности [13, 14].

Цель исследования — оценка изменения поверхностных молекул лейкоцитов иммунной системы, специфически индуцируемых присутствием лантаноидов у работников в производственной среде.

Обследованы 88 человек, работающих на металлургическом комбинате (Пермский край). В группу наблюдения ($n=24$, 12 женщин и 12 мужчин) вошли работники отделения цеха по восстановлению и дистилляции титана и редких металлов: машинист насосной установки, крановщик, печевой на восстановлении и дистилляции титана и редких металлов, электрогазосварщик, слесарь-ремонтник, выбивщик титановой губки. Основными производственными факторами, воздействующими на работников данного цеха, являются химические (тетрахлорида титана, лантаноиды), физические (вибрация, шум, тяжесть трудового процесса), психоэмоциональные. Средний возраст работников группы наблюдения составил $44,7 \pm 1,0$ г, средний стаж — $7,4 \pm 0,9$ г. Класс условий труда на рабочих местах соответствовал классу 3.1–3.3. В группу сравнения вошли 64 человека (50 женщин и 14 мужчин) — инженерно-технические работники и работающие в административной части предприятия, не сталкивающиеся с негативными производственными факторами. Средний возраст в данной группе составил $43,7 \pm 1,0$ г, средний стаж $7,3 \pm 0,9$ г.

Измерение содержания лантаноидов в воздухе рабочей зоны и биосредах (кровь) проводили методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS) с помощью масс-спектрометра Agilent 7900 («Agilent Technologies Inc.», США). В РФ установлены следующие максимально разовые ПДК для содержания

РЗЭ в воздухе рабочей зоны¹: церий, самарий — 5 мг/м³, иттрий — 2 мг/м³. Для других РЗЭ установлены ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ)²: лантан, празеодим, неодим, европий — 6 мг/м³, гадолиний, тербий, диспрозий, гольмий, эрбий, тулий, иттербий, лютеций — 4 мг/м³.

Исследование иммунного статуса обследуемых включало анализ общего количества лейкоцитов и лимфоцитов с использованием унифицируемых общеклинических методов анализа на гематологическом анализаторе *Drew-3 (D3) Drew Scientific* (Великобритания, США). Для оценки уровня экспрессии *CD11a*, *CD277+* и *CD304+* применялась следующая панель моноклональных антител, конъюгированных с различными флуорохромами (все антитела производства *Becton Dickinson*, США): *CD11a-FITC/CD3-APC/CD45-PerCP-Cy5*; *CD3-APC/CD45PerCP-Cy5/CD277-PE*, *CD45PerCP-Cy5/CD19-APC/CD304-PE*. В соответствии с рекомендациями производителя антител окрашивали 100 мкл периферической крови. Удаление эритроцитов из образцов проводили по отмывочной технологии с использованием лизирующего раствора *BD FACS Lysing Solution* (*Becton Dickinson*, США). Пробы отмывали фосфатно-солевым буфером *BD CellWASH* (*Becton Dickinson*, США). Анализ проводили на проточном цитофлуориметре *BD FACSCalibur™* (*Becton Dickinson*, США), сбор и обработку цитометрических данных осуществляли с использованием программного обеспечения *CELLQuestPro*.

Идентификация специфического IgG к комбинации лантаноидов (14 химических элементов III группы 6-го периода периодической таблицы) осуществлялась с использованием конъюгированных с пероксидазой реагенов методом аллорсорбентного тестирования. Фотометрическое измерение оптической плотности было выполнено на иммуноферментном анализаторе *Sunrise «Tecan Austria GmbH»* (Австрия).

Расчёты выполнялись с использованием программы *Microsoft Excel* и многофункционального программного обеспечения *Statistica 10.0*. Для сравнения данных независимых выборок использовали *t*-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия признавались статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$. Результаты логистического моделирования представлены в виде коэффициента детерминации (R^2).

Результаты анализа разовых проб воздуха рабочей зоны на содержание РЗЭ в пересчёте на вещества (оксиды), позволили установить, что наибольшие концентрации определены для церия и лантана, что можно объяснить преобладанием их в исходном сырье для производства лопарита, а также редкоземельных элементов тантала, неодима, ниобия. Однако превышения установленных ПДК и ОБУВ концентрации РЗЭ на предприятии титано-магниевого производства не выявлено. Результаты тестирования содержания РЗЭ в крови работников цеха по восстановлению и дистилляции титана и редких металлов позволили установить многократные статистически достоверные превышения концентраций ряда элементов

по сравнению с референтным уровнем. Кратность превышения содержания РЗЭ в крови относительно группы сравнения различалась для различных лантаноидов: превышение контрольных концентраций неодима составило 1,3 раза, неодима — 2 раза, тербия — 1,3 раза, гадолиния — 1,3 раза, церия — 1,3 раза.

Результаты исследования состояния адаптивного здоровья работников цеха по восстановлению и дистилляции титана и редких металлов при тестировании врождённого и адаптивного иммунитета указывают на наличие нарушений со стороны иммунной регуляции и нервной системы.

При сравнении IgG специфического к лантаноидам с показателями физиологической нормы у 67,2% работников выявлено повышение исследуемого гаптена в крови. Также наблюдается достоверное повышение данного показателя в группе наблюдения ($0,151 \pm 0,020$) по отношению к группе сравнения ($0,108 \pm 0,009$) в 1,4 раза, при $p \leq 0,05$. Анализ отношения шансов повышения гиперчувствительности при повышении концентрации контактантов в биологических средах позволил установить достоверное ($p \leq 0,05$) повышение содержания IgG специфического к лантаноидам при возрастании концентрации иттрия в крови ($R^2=0,44$ при $p \leq 0,05$).

При сравнении показателей CD-иммунограммы с физиологической нормой и группой сравнения наблюдается сниженный уровень трансмембранного гликопротеина I типа *CD277+* (относительное и абсолютное значение) у 100 и 80% обследованных, также снижается процентное и абсолютное значение маркера *CD304+* у 100% работников группы наблюдения в отношении нормы. Что касается маркера клеточного иммунитета с фенотипом *CD11a* отн./абс., то уровень его в крови работников, подверженных производственной экспозицией редкоземельных металлов был выше при сравнении с нормой у 20%.

При межгрупповом сравнении показателей иммунитета отмечено достоверное ($p \leq 0,05$) снижение уровня маркеров клеточной дифференциации *CD304+* отн./абс. — лимфоцитов в 1,9 раза, *CD277+* отн./абс. — лимфоцитов в 1,3 и 1,5 раза и маркера *CD11a* отн./абс. — лимфоцитов в 1,2 раза у работников группы наблюдения.

Рост значимости лантаноидов для современных технологий вызывает все больший интерес. Одновременно с этим стали заметны проблемы в знаниях об эффектах взаимодействия редкоземельных элементов с живыми организмами, и появилось большое количество работ по данной теме, позволяющих оценить возросшую экологическую роль лантаноидов [15]. Согласно некоторым литературным данным, лантаноиды влияют на нервную систему. При длительном влиянии лантана на организм происходит нарушение ЦНС, также наблюдается значительное снижение содержания некоторых моноаминовых нейротрансмиттеров [16]. Доказано, что нервная система иннервирует центральные и периферические иммунокомпетентные органы, а лимфоциты и макрофаги могут даже вступать в непосредственный контакт с нервными волокнами. Установлено, что взаимодействие иммунной и нервной систем имеет комплексный характер, начиная от индуцирования их афферентных отделов на ранних этапах иммуногенеза и кончая последующей активацией эфферентных звеньев указанных систем [17]. Лантаноиды не так токсичны, как некоторые другие тяжёлые металлы и металлоиды, однако, при длительном взаимодействии с высокими дозами РЗЭ отмечается снижение уровня IQ у детей, нарушения в работе системы кровообращения и иммунной систе-

¹ ГН 2.2.5.1313–03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. М.: Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ Минздрава России; 2003.

² ГН 2.2.5.2308–07. Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2008

Средние показатели маркеров иммунитета в сравниваемых выборках работников ($M \pm m$)
Average indicators of immunity markers in the compared samples of workers ($M \pm m$)

Показатель	Физиологическая норма	Группа наблюдения, $M \pm m$	Группа сравнения, $M \pm m$	Критерий Манна-Уитни
				p
CD11a — лимфоциты, отн., %	2,05–2,95	9,447±0,603	11,086±0,358	0,01
CD11a — лимфоциты, абс., $10^9/\text{дм}^3$	0,05–0,06	0,233±0,106	0,28±0,061	0,01
CD277 ⁺ — лимфоциты, отн., %	4,6–14,36	3,176±0,949	4,178±0,228	0,01
CD277 ⁺ — лимфоциты, абс., $10^9/\text{дм}^3$	0,2–1,81	0,055±0,027	0,08±0,023	0,01
CD304 ⁺ — лимфоциты, отн., %	2,03–4,3	0,362±0,064	0,675±0,162	0,05
CD304 ⁺ — лимфоциты, абс., $10^9/\text{дм}^3$	0,4–0,7	0,007±0,003	0,013±0,008	0,01

Примечание: p — межгрупповое различие показателей группы наблюдения и группы сравнения по средним значениям.
Note: p — the intergroup difference between the indicators of the observation group and the comparison group by average values.

мы, снижение скорости проводимости нервной системы человека и увеличение заболеваемости атеросклерозом [18, 19]. В зарубежном исследовании, как вероятный ответ на хроническое поступление лантаноидов в организм человека, наблюдается угнетение иммунных маркеров, в отношении группы сравнения, ассоциированных с нервной регуляцией, CD11a (интегрин альфа), CD304⁺ (также, обозначаемый как нейропептилин NRPI), молекулы бутирофилина человека (BTN3) CD277⁺, которые экспрессируются дендритными клетками [20–22]. Известно, что при хроническом воздействии лантаноидов на организм человека они могут привести к долгосрочным побочным эффектам с развитием хронического воспаления и патологическим изменениям в организме [23]. Установленный по результатам нашего обследования работников титано-магниевого производства дисбаланс рецепторных и лигандных протеинов свидетельствует о формировании избыточного напряжения адаптационных и иммунорегуляторных процессов у работников в данных производственных условиях.

Таким образом, хроническая экспозиция и формирование контаминации биосред редкоземельными элементами способны формировать риски снижения функции нейро-

медиаторных систем, угнетения ангиогенеза в мозговых структурах, нарушения мозгового кровообращения.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у работников цеха по восстановлению и дистилляции титана и редких металлов, связанных с вредными условиями труда и загрязнением воздуха рабочей зоны лантаноидами, формируется избыточная контаминация биологических сред, сопряжённая с нарушениями нейроиммунной регуляции в виде угнетения экспрессии кластеров клеточной дифференцировки и гиперпродукции специфического IgG к лантаноидам. Установленный дисбаланс специфического иммунитета, ассоциированный с контаминацией биосред лантаноидами, у работников цеха по восстановлению и дистилляции титана и редких металлов верифицирован получением достоверной математической модели, подтверждающей ассоциацию увеличения содержания IgG специфического к лантаноидам с возрастанием концентрации иттрия в крови ($R^2=0,44$).

Ограничения исследования. Исследование выполнено с привлечением работников титано-магниевого производства со стажем работы более 5 лет. Ограничения при проведении исследований, связанные с применением выбранных методов, характеристиками объектов исследования, отсутствовали.

Список литературы

1. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Костарев В.Г., Ширинкина А.С. Генные и постгеномные технологии ранней диагностики нарушений здоровья работников, связанных с вредными условиями труда. Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2022.
2. Ракитский В.Н., Юдина Т.В., Егорова М.В., Кутакова Н.С. Неинвазивные методы исследования влияния выбросов предприятий цветной металлургии на здоровье человека. Гигиена и санитария. 2017; 96(12): 1192–1195.
3. Сюрин С.А. Состояние здоровья работников алюминиевой промышленности Европейского Севера России. Гигиена и санитария. 2015; 94 (1): 68–72
4. Долгих О.В., Дианова Д.Г., Никоношина Н.А. Врождённый и адаптивный иммунитет у работников ведущих профессий производства хлористого калия в условиях воздействия мелкодисперсной пыли. ЗНиСО. 2022; 4: 63–69. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-4-63-69>
5. Бакиров А.Б. Такаев Р.М., Кондрова Н.С., Шайхлисламова Э.Р. Факторы рабочей среды и трудового процесса на предприятиях цветной металлургии Республики Башкортостан и профессиональное здоровье работников. Мед. труда и пром. экол. 2011; 7: 4–10.
6. Черных Н.А., Баева Ю.И., Тяжелые металлы и здоровье человека. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2004; 1: 125.
7. Shelakova Yu.A., Alekseev V.B., Dolgikh O.V., Vdovina N.A. Features of immunological indicators in workers under the influence of factors of the production environment (on the example of potash production). Advances in Health Sciences Research. 2022; 42: 26–30.
8. Сетко А.Г., Егорова Е.М., Тришина С.П. Профессиональная заболеваемость рабочих предприятия цветной металлургии с позиций гигиенической оценки риска для здоровья от

- воздействия химических факторов. *ЗНиСО*. 2014; 7(256): 31–33.
9. Бушуева Т.В., Рослая Н.А., Рослый О.Ф. Сравнительный анализ иммунологического профиля рабочих металлургических предприятий. *Гигиена и санитария*. 2015; 94(2): 47–50.
 10. Хасанова А.А., Шур П.З., Шляпников Д.М. Оценка изменения функций организма под влиянием условий профессиональной деятельности. *Вестн. ПГУ. Серия: Биология*. 2014; 2: 48–51.
 11. Шляпников Д.М., Власова Е.М. Риск развития связанных с работой заболеваний системы кровообращения у работников титано-магниевого производства. *Санитарный врач*. 2015; 10: 25–36.
 12. Власова Е.М., Алексеев В.Б., Шляпников Д.М. Нарушения здоровья у рабочих титаномагниевого производства. *Гигиена и санитария*. 2015; 94(2): 50–53.
 13. Носов А.Е., Байдина А.С., Ивашова Ю.А., Власова Е.М., Алексеев В.Б. Особенности артериальной гипертензии у работников титаномагниевого производства. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(1): 62–65.
 14. Шляпников Д.М., Костарев В.Г. Оценка и прогноз профессионального риска у работников предприятия цветной металлургии. *Мед. труда и пром. экол.* 2014; 12: 16–18.
 15. Титова Е.Я., Голубь С.А. Современные проблемы охраны здоровья работников крупного промышленного предприятия, работающих в условиях профессиональных вредностей. *Анализ риска здоровью*. 2017; 4: 83–90.
 16. Маячкина Н.В., Чугунова М.В. Особенности биотестирования почв с целью их экотоксикологической оценки. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. 2009; 1: 84–93.
 17. Liuxing Feng, Haiqing Xiao, Xiao He, Zijie Li, Fuliang Li, Nianqing Liu, et al. Neurotoxicological consequence of long-term exposure to lanthanum. *Toxicol Lett*. 2006; 165(2): 112–120. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2006.02.003>
 18. Григорян А.С., Кружляков П.В. Клеточная терапия при травме головного мозга. *Клеточ. трансплантол. и тканев. Инженерия*. 2009; (1): 35–43.
 19. Weifang Z., Süqin X., Dongsen W., Pingping S., Wenjiao Y., Hui Z., et al. Investigation on arteriosclerosis among population in a rare earth area in South China. *Biol. Trace Elem. Res*. 1997; 59(1): 93–98. <https://doi.org/10.1007/BF02783234>
 20. Zhang H., Feng J., Zhu W., Liu C., Xu S., Shao P., et al. Chronic toxicity of rare-earth elements on human beings. *Biol. Trace Elem. Res*. 2000; 73(1); 1–17. <https://doi.org/10.1385/BTER:73:1:1>
 21. Kolodkin A.L., Levengood D.V., Rowe E.G., Tai Y.T., Giger R.J., Ginty D.D. Neuropilin is a semaphorin III receptor. *Cell*. 1997; 90(4): 753–762. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80535-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80535-8)
 22. He Z., Tessier-Lavigne M.: Neuropilin is a receptor for the axonal chemorepellent semaphorin III. *Cell*. 1997; 90(4): 739–751. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80534-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80534-6)
 23. Tordjman R., Lepelletier Y., Lemarchandel V., Cambot M., Gaulard P., Hermine O., et al. A neuronal receptor, neuropilin-1, is essential for the initiation of the primary immune response. *Nat Immunol*. 2002; 3(5): 477–482, <https://doi.org/10.1038/ni789>
 24. Ruijie D. Teo, John Termini, Harry B. Gray. Lanthanides. Applications in Cancer Diagnosis and Therapy. *J. Med. Chem*. 2016; 59(13): 6012–6024. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01975>

References

1. Zaitseva N.V., Dolgikh O.V., Kostarev V.G., Shirinkina A.S. *Genomic and postgenomic technologies for early diagnosis of health disorders of workers associated with harmful working conditions*. Perm: Publishing House of Perm National Research Polytechnic University; 2022. ISBN 978-5-398-02823-2 (in Russian).
2. Rakitskii V.N., Yudina T.V., Egorova M.V., Kutakova N.S. Noninvasive methods for studying the influence of nonferrous metallurgy emissions on human health. *Gigiena i sanitariya*. 2017; 96(12): 1192–1195 <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-12-1192-1195> (in Russian).
3. Syurin S.A. Health state of aluminum industry workers in the European North of Russia. *Gigiena i sanitariya*. 2015; 94(1): 68–72 (in Russian).
4. Dolgikh O.V., Dianova D.G., Nikonoshina N.A. Innate and adaptive immunity in workers of the main occupations exposed to fine particulate matter in potassium chloride production. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya*. 2022; (4): 63–69. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-4-63-69> (in Russian).
5. Bakirov A.B., Takayev R.M., Kondrova N.S., Shaykhlislamova E.R.. Factors of working environment and process on nonferrous metallurgy enterprises in Bashkortostan Republic and workers' occupational health. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2011; 7: 4–10 (in Russian).
6. Chernykh N.A., Baeva Yu.I., Heavy metals and human health. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina*. 2004; 1: 125–134 (in Russian).
7. Chelakova Yu.A., Alekseev V.B., Dolgikh O.V., Vdovina N.A. Features of immunological indicators in workers under the influence of factors of the production environment (on the example of potash production). *Advances in Health Sciences Research*. 2022; 42: 26–30.
8. Setko A.G., Egorova E.M., Trishina S.P. Occupational morbidity of non-ferrous metal industry workers in the context of hygienic assessment of health risk caused by chemical factors. *Public health and life environment*. 2014; 7(256): 31–33 (in Russian).
9. Bushueva N.V., Roslaya N.A., Rosly O.F. Comparative analysis of the immune profile of metallurgical workers exposed to different chemical factors of production environment. *Gigiena i sanitariya*. 2015; 94(2): 47–50 (in Russian).
10. Khasanova A.A., Shur P.Z., Shlyapnikov D.M. Assessment of body functions changes under working conditions impact. *Vestnik Permskogo universiteta. Seriya Biologiya*. 2014; 2: 48–51 (in Russian).
11. Shlyapnikov D.M., Vlasova E.M. The risk of developing work-related diseases of the circulatory system in workers of titanium-magnesium industries. *Sanitarnyy vrach*. 2015; 10: 25–36 (in Russian).
12. Vlasova E.M., Alekseev V.B., Shlyapnikov D.M. Deteriorations of health condition in furnace and smelter employees of the titanium and magnesium industry. *Gigiena i sanitariya*. 2015; 94(2): 50–53 (in Russian).
13. Nosov A.E., Baydina A.S., Ivashova Yu.A., Vlasova E.M., Alekseev V.B. Features of hypertension in workers of titanium and magnesium production. *Gigiena i sanitariya*. 2017; 96(1): 62–65. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-1-62-65> (in Russian).
14. Shlyapnikov D.M., Kostarev V.G. Evaluation and prognosis of occupational risk in workers of nonferrous metallurgy enterprises. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2014; 12: 16–18 (in Russian).
15. Titova E.Ya., Golub' S.A. Contemporary problems of health protection for workers employed at a large industrial enterprise and working under occupational hazards. *Analiz riska zdorov'yu*. 2017; 4: 83–90. <https://10.21668/health.risk/2017.4.09> (in Russian).
16. Mayachkina N.V., Chugunova M.V. Features of soil biotesting for the purpose of their ecotoxicological assessment. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo*. 2009; 1: 84–93 (in Russian).
17. Liuxing Feng, Haiqing Xiao, Xiao He, Zijie Li, Fuliang Li, Nianqing Liu, et al. Neurotoxicological consequence of long-term exposure to lanthanum. *Toxicol Lett*. 2006; 165(2): 112–120. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2006.02.003>
18. Grigoryan A.S., Kruglyakov P.V. Cell therapy of traumatic brain injury. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2009; (1): 35–43 (in Russian).

19. Weifang Z., Süqin X., Dongsen W., Pingping S., Wenjiao Y., Hui Z. et al. Investigation on arteriosclerosis among population in a rare earth area in South China. *Biol.Trace Elem. Res.* 1997; 59(1): 93–98. <https://doi.org/10.1007/BF02783234>
20. Zhang H., Feng J., Zhu W., Liu C., Xu S., Shao P. et al. Chronic toxicity of rare-earth elements on human beings. *Biol. Trace Elem. Res.* 2000; 73(1): 1–17. <https://doi.org/10.1385/BTER:73:1:1>
21. Kolodkin A.L., Levengood D.V., Rowe E.G., Tai Y.T., Giger R.J., Ginty D.D. Neuropilin is a semaphorin III receptor. *Cell.* 1997; 90(4): 753–762. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80535-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80535-8)
22. He Z., Tessier-Lavigne M.: Neuropilin is a receptor for the axonal chemorepellent semaphorin III. *Cell.* 1997; 90(4): 739–751. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80534-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80534-6)
23. Tordjman R., Lepelletier Y., Lemarchandel V., Cambot M., Gaulard P., Hermine O. et al. A neuronal receptor, neuropilin-1, is essential for the initiation of the primary immune response. *Nat Immunol.* 2002; 3(5): 477–482. <https://doi.org/10.1038/ni789>
24. Ruijie D. Teo, John Termini, Harry B. Gray. Lanthanides. Applications in Cancer Diagnosis and Therapy. *J. Med. Chem.* 2016; 59(13): 6012–6024. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01975>

Информация об авторах:

- Долгих Олег Владимирович* заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, д-р мед. наук, профессор.
E-mail: oleg@fcrisk.ru
- Ширинкина Алиса Сергеевна* младший научный сотрудник отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора.
E-mail: shirinkina.ali@yandex.ru
- Аликина Инга Николаевна* младший научный сотрудник отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора.
E-mail: alikina.in@mail.ru

Information about the authors:

- Oleg V. Dolgikh* Head of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Dr. of Sci. (Med.), Professor.
E-mail: oleg@fcrisk.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>
- Alisa S. Shirinkina* Junior Researcher of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies.
E-mail: shirinkina.ali@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7166-2448>
- Inga N. Alikina* Junior Researcher of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies.
E-mail: alikina.in@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2057-9828>