

EDN: <https://elibrary.ru/osjsiq>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-8-525-530>

УДК 613.63; 57.05

© Коллектив авторов, 2024

Долгих О.В., Алексеев В.Б., Дианова Д.Г., Вдовина Н.А.

Особенности иммунного профиля работников предприятия цветной металлургии в условиях контаминации биосред редкоземельными элементами (на примере тулия)

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»

Роспотребнадзора, ул. Монастырская, 82, Пермь, 614045

Введение. Активное использование редкоземельных элементов, в том числе и тулия (Tm), в различных технологических процессах повышает риски нарушения здоровья, связанные с профессиональной деятельностью работника.**Цель исследования** — изучить особенности иммунного профиля работников предприятия цветной металлургии в условиях контаминации биосред редкоземельными элементами (на примере тулия).**Материалы и методы.** Обследованы 35 работников предприятия цветной металлургии. Группу сравнения составили работники с уровнем концентрации тулия в крови в границах референтного интервала ($n=17$), группу наблюдения — работники, в крови которых содержание тулия в 2 раза превышает верхний предел референтных значений ($n=18$). Методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой изучено содержание тулия в биосредах (кровь). Методом проточной цитометрии выполнена детекция Annexin V-FITC⁺7AAD⁺-лимфоцитов (поздний апоптоз/некроз), иммуноферментным — IL6, TNF, IgE общий, аллергосорбентным — специфический IgG к лантаноидам.**Результаты.** Установлено, что у работников группы наблюдения в 2,3 раза повышено содержание общего IgE и в 2,0 раза экспрессия специфического IgG к лантаноидам по отношению к результатам группы сравнения ($p<0,05$). Обнаружено, при избыточном содержании тулия в крови отмечается ингибирование клеточной гибели на 15% относительно значений группы сравнения.**Ограничения исследования.** Ограничения исследования связаны с ограниченностью выборки.**Этика.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике локальным этическим комитетом ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» № 2 от 22.03.2023 г. Исследование выполнено согласно требованиям, изложенным в Хельсинкской декларации ВМА «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве испытуемого» (1964 г., 2013 г.). Добровольное информированное согласие на участие в исследовании и использовании персональных данных подписано всеми участниками.**Ключевые слова:** редкоземельные элементы; тулий; иммунологический профиль; сенсibilизация; клеточная гибель**Для цитирования:** Долгих О.В., Алексеев В.Б., Дианова Д.Г., Вдовина Н.А. Особенности иммунного профиля работников предприятия цветной металлургии в условиях контаминации биосред редкоземельными элементами (на примере тулия). *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(8): 525–530. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-8-525-530> <https://elibrary.ru/osjsiq>**Для корреспонденции:** Долгих Олег Владимирович, e-mail: oleg@fcrisk.ru**Участие авторов:**

Долгих О.В. — разработка концепции исследования, интерпретация данных, редактирование рукописи;

Алексеев В.Б. — интерпретация данных, редактирование рукописи;

Дианова Д.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написания текста рукописи;

Вдовина Н.А. — сбор, обработка данных.

Финансирование. Исследование выполнялось в рамках научно-исследовательской работы НИОКТР № 121081900044-4, рег. № ИКРБС, и не имело спонсорской поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 18.06.2024 / Дата принятия к печати: 02.08.2024 / Дата публикации: 15.09.2024

Oleg V. Dolgikh, Vadim B. Alekseev, Dina G. Dianova, Nadezhda A. Vdovina

Features of the immune profile of workers of a non-ferrous metallurgy enterprise in conditions of contamination of biological media with rare earth elements (using the example of thulium)

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

Introduction. The active use of rare earth elements, including thulium (Tm), in various technological processes increases the risks of health problems associated with the professional activities of the employee.**The purpose of the study** is to study the characteristics of the immune profile of workers at a non-ferrous metallurgy enterprise under conditions of contamination of biological media with rare earth elements (using the example of thulium).**Materials and methods.** 35 employees of a non-ferrous metallurgy enterprise were examined. The comparison group consisted of workers with the level of thulium concentration in the blood within the reference interval ($n=17$), the observation group — workers whose blood thulium content was 2 times higher than the upper limit of the reference values ($n=18$). The content of thulium in biological media (blood) was studied using mass spectrometry with inductively coupled plasma. Flow cytometry was used to detect Annexin V-FITC⁺7AAD⁺-lymphocytes (late apoptosis/necrosis), enzyme immunoassay — IL6, TNF, general IgE, allergosorbent — specific IgG to lanthanides.**Results.** It was found that the workers in the observation group had a 2.3-fold increase in the content of total IgE and a 2.0-fold increase in the expression of specific IgG to lanthanides in relation to the results of the comparison group ($p<0.05$). It was found that with an excess thulium content in the blood, there is an inhibition of cell death by 15% relative to the values of the comparison group.**Limitations of the study.** Limitations of the study relate to the limited sample size.

Ethics. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the local ethical committee of the Federal Budgetary Institution "FSC MPT URZN" No. 2 dated March 22, 2023. The study was carried out in accordance with the requirements set out in the WMA Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" (1964, 2013). Voluntary informed consent to participate in the study and use of personal data was signed by all participants.

Keywords: rare earth elements; thulium; immunological profile; sensitization; cell death

For citation: Dolgikh O.V., Alekseev V.B., Dianova D.G., Vdovina N.A. Features of the immune profile of employees of a non-ferrous metallurgy enterprise in conditions of contamination of biological media with rare earth elements (using the example of thulium). *Med. truda i prom. ekol.* 2024; 64(8): 525–530. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-8-525-530> <https://elibrary.ru/osjsiq> (in Russian)

For correspondence: Oleg V. Dolgikh, e-mail: oleg@fcrisk.ru

Contribution:

Dolgikh O.V. — development of the research concept, interpretation of data, editing of the manuscript;

Alekseev V.B. — data interpretation, manuscript editing;

Dianova D.G. — development of the concept and design of research, analysis and interpretation of data, writing the text of the manuscript;

Vdovina N.A. — data collection and processing.

Funding. The research was carried out as part of the research work of R&D No. 121081900044-4, reg. No. ICRBS, and had no funding.

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

Received: 18.06.2024 / Accepted: 02.08.2024 / Published: 15.09.2024

Введение. В современных условиях редкоземельные элементы (РЗЭ), являющиеся востребованными в различных сферах жизнедеятельности человека, нашли широкое применение при производстве керамики, электроники, магнитов, полупроводников, лазеров, изготовлении контрастных реагентов для магнитно-резонансной томографии, а также для получения удобрений, кормовых добавок и т. д. [1]. К редкоземельным элементам следует относить иттрий (Y) и 15 элементов-лантаноидов [2]. Содержание лантаноидов в земной коре значительно различается. Так, содержание в земной коре лантана составляет 0,003%, церия — 0,006%, а тулия — 0,00005%. Согласно оценкам, мировые запасы тулия оцениваются примерно в 100 000 тонн, а годовая добыча по разным оценкам — около 50 тонн в год. В мировом масштабе наибольшие запасы редкоземельных элементов находятся в Китае — до 43%, в России — 17%, в США — 12% [2]. Достаточно активное использование РЗЭ, в том числе и тулия (Tm), относящегося к наименее распространённым редкоземельным металлам, в различных отраслях (медицинской, сельскохозяйственной, химической, металлургической и др.) способствует поступлению их большого количества в окружающую среду.

В современных условиях развития высокотехнологичного сектора идентификация РЗЭ возможна в различных тканях, клетках и биосредах организма: тканях головного мозга и молочной железы, волосах, молочных зубах, ногтях, костной ткани, лёгких, моче, сперме, крови, клетках моноцитарно-макрофагальной системы (микроглия, клетки Купфера в печени, альвеолярные макрофаги и др.). Обнаружена корреляция между концентрацией РЗЭ в почве, атмосферном воздухе и биологических образцах человека [3, 4]. В ряде исследований выявлена иммунотоксичность, канцерогенность, мутагенность и нейротоксичность отдельных редкоземельных металлов [5, 6]. В то же время Агентство по охране окружающей среды США (EPA) ни один из РЗЭ не относит к канцерогенам [5]. РЗЭ играют определённую роль в развитии анемии, эмфиземы, внутриутробных пороков развития; способствуют повышению уровня смертности от рака лёгких и мочевого пузыря, а также увеличивают вероятность развития гипертонии и инсульта; вызывают когнитивные расстройства, нефрогенный системный фиброз, редкоземельный пневмокониоз, лейкемию; изменения лабораторных показателей (повышают уровень холестерина, снижают содержа-

ние общего белка, глобулина, альбумина, иммуноглобулина, обуславливают дисбаланс цитокинов и отклонение от физиологической нормы количества иммунокомпетентных клеток). Избыточное воздействие РЗЭ может быть фактором риска бесплодия [1, 2, 5, 6]. У работающих в условиях воздействия РЗЭ, токсиканты проникают в организм ингаляционным путём, через желудочно-кишечный тракт или при непосредственном контакте с кожными покровами [1]. Лантаноиды, являясь биологически устойчивыми веществами, обнаруживаются в организме работников вредных профессий длительное время [3]. Однако сегодня недостаточно изучено влияния РЗЭ на организм работающих в условиях вредного производства, отсутствуют систематизированные аналитические данные об эффектах лантаноидов на биологические системы. Согласно гигиеническим нормативам Российской Федерации для ряда РЗЭ установлены только ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) в воздухе рабочей зоны. В СанПиН 1.2.3685-21 указано, что для тулия, гадолиния (Gd), тербия (Tb), лютеция (Lu), гольмия (Ho), диспрозия (Dy), эрбия (Er), иттербия (Yb) ориентировочный безопасный уровень воздействия составляет 4 мг/м³.

Первоначально свойства лантаноидов, в природе проявляющих валентность равную трём (3⁺), считались аналогичными свойствам лантана (La). Сходство цитофизиологических эффектов РЗЭ, возможно, обусловлено сходством их катионных радиусов с размерами радиусов иона Ca²⁺ [2]. Независимо от наличия у редкоземельных элементов схожих химических свойств, между тем они обладают различными парамагнитными свойствами, влияющие на их биодоступность в организме [2]. Также доказано, что отличия РЗЭ заключаются и в их токсичности (органоспецифичность, степень выраженности) [3]. Установлено, что из 14 лантаноидов максимальной токсичностью в отношении клеток ZF4 (гепатоциты *Danio rerio*) обладают Er, Tm, Yb и Lu [7]. Критическими органами для РЗЭ являются — печень, лёгкие, кровь [5], а для тулия также — костная ткань [8]. Принято считать, что основой токсичности всех РЗЭ является их влияние на механизмы окислительно-восстановительной реакции, что в итоге обуславливает гибель или выживаемость клетки. В результате воздействия РЗЭ в клетке генерируются активные формы кислорода (ROS) и запускается процесс перекисного окисления липидов, о чём свидетельствует повышение активности супероксиддисмутазы, каталазы,

глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы и липидпероксидазы [2]. Однако в опубликованных научных работах указано, что РЗЭ, по-видимому, в зависимости от дозы действуют как антиоксиданты, так и прооксиданты [3, 4, 7]. Показано, что наночастицы оксида церия имитируют активность фермента супероксиддисмутазы, а также повышают содержание восстановленного глутатиона и металлотионеина в печени мышей [9]. В системе *in vivo* Gd и La вызывали окислительный стресс в гепатоцитах [10]. Экспериментально показано, что Tm дозозависимо и с учётом времени экспозиции подавлял митохондриальный апоптоз стромальных клеток костного мозга мыши (BMSCS). Тулий в концентрации 1×10^{-3} моль/л в BMSCS способствовал избытку ROS и снижал мембранный потенциал митохондрий [1, 3]. Комплекс лантаноидов, содержащий тулий, вызывал фототоксическое разрушение опухолевых клеток [11, 12]. В некоторых линиях раковых клеток (HeLa, LLC-PK1) Tm вызывал митохондриальную дисфункцию [8]. На культуре плоскоклеточного рака кожи (cSCC) показан ингибирующий эффект наночастицы оксида тулия на выживаемость клеток [13]. Для некоторых РЗЭ доказан эффект гормезиса, характеризующийся стимулирующим или защитным действием при низких уровнях, а затем при более высоких концентрациях развитием негативных эффектов [2, 3].

Сегодня существуют разобщённые и неполные сведения о влиянии РЗЭ на здоровье человека. Значительная часть научных публикаций содержит информацию о действии на организм отдельных редкоземельных металлов, а именно: церия и лантана [2, 3]. На современном этапе развития науки накоплены данные о воздействии РЗЭ на клеточную гибель, однако практически все исследования выполнены в опухолевых моделях. Очевидно, в связи с ограниченными, а порой и противоречивыми результатами о реализации иммунологической реактивности в присутствии РЗЭ даже на уровне референтных значений актуальным является изучение и оценка механизмов иммунологической адаптации в ответ на воздействие редкоземельных элементов (на примере тулия) у работников предприятия цветной металлургии.

Цель исследования — изучить особенности иммунного профиля работников предприятия цветной металлургии в условиях контаминации биосред редкоземельными элементами (на примере тулия).

Материалы и методы. Выполнено исследование биосреды (кровь) у 35 работников предприятия цветной металлургии следующих профессий: мастер по ремонту оборудования, аппаратчик перегонки, аппаратчик нейтрализации, аппаратчик очистки, печевой. Основными производственными факторами, воздействующими на обследуемых работников, являются: химический (РЗЭ — III–IV класс опасности), физический (шум, тяжесть трудового процесса), психоэмоциональный. Критерии включения: отсутствие коморбидных состояний на момент исследования. Критерии исключения: приём в предыдущие 6 месяцев иммуностимулирующих лекарственных средств; участие в другом исследовании. Класс условий труда на рабочих местах соответствовал диапазону 3.1–3.3.

Химико-аналитическое исследование содержания тулия в крови обследуемых работников выполнено методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Измерения осуществляли на масс-спектрометре с индуктивно-связанной плазмой Agilent 7500cx (Agilent Technologies, USA). Полученные концентрации тулия

в биосредах (кровь) сравнивали с референтными значениями [14]. С учётом уровня тулия в крови сформированы две группы: группа сравнения — 17 человек ($42,00 \pm 2,89$ года), содержание тулия в крови не превышает референтный диапазон; группа наблюдения — 18 человек ($39,88 \pm 3,04$ года), содержание тулия в крови которых превышает референтные значения (**табл. 1**).

Идентификация Annexin V-FITC+7AAD⁺-клеток (Ann V-FITC+7AAD⁺, поздний апоптоз/некроз) осуществлена на проточном цитофлюориметре (прибор FACSCalibur «Becton Dickinson», USA; реагенты «Becton Dickinson», USA). Определение уровня иммуноглобулина G (IgG) специфического к лантаноидам выполнено аллергосорбентным методом, иммуноглобулина E общего (IgE) и цитокинов (IL6, TNF) — методом иммуноферментного анализа на приборе ELx808IU (BioTek), USA; тест-системы фирмы «Вектор-Бест», (г. Новосибирск).

Проведён статистический анализ полученных результатов. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова–Смирнова. Во всех случаях распределение признаков соответствовало закону нормального распределения. Количественные данные представлены в виде среднее $\pm$ ошибка среднего ($M \pm m$) и его 95%-ного доверительного интервала (95% CI). Две независимые группы сравнивались с помощью *t*-критерия Стьюдента. Для прогноза изменения ответа при контаминации крови тулием использовали однофакторный регрессионный анализ. Величину уровня значимости *p* принимали равной 0,05.

Результаты. По результатам определения выраженности специфической сенсибилизации обнаружено, что у работников группы наблюдения, в крови которых идентифицировано двукратное превышение среднегрупповой концентрации тулия относительно верхней границы регистровых значений и значений, установленных у обследуемых группы сравнения, повышено содержание IgG специфического к лантаноидам относительно референтного интервала и результатов группы сравнения, кратность превышения составила 1,4 и 2 раза соответственно ($p < 0,05$) (**табл. 2**). Оценка IgE-опосредованного иммунного ответа показала, что при избыточном содержании тулия в биосредах статистически значимо ($p < 0,05$) в 2,3 раза увеличивается уровень IgE общего в сравнении с величинами, идентифицированными в группе работников с содержанием РЗЭ в пределах референтных значений. Выявлена статистически значимая зависимость повышения продукции IgE общего ($b_0 = -2,93$; $b_1 = 1173,74$; $F = 1418,70$; $R^2 = 0,94$; $p < 0,001$) от содержания в крови тулия. Показано, что в условиях контаминации биосред тулием статистически значимо ($p < 0,05$) на 15% ингибируется клеточная

Таблица 1 / Table 1

**Содержание тулия в крови обследуемых работников
Thulium content in the blood of examined workers**

Показатель	Группа сравнения, $n=17$	Группа наблюдения, $n=18$
Референтный интервал	0,0002–0,0005	
$M \pm m$ 95% CI	$0,0005 \pm 0,0$	$0,001 \pm 0,00006$ 0,0008–0,0012
<i>p</i>	<0,001	

Примечание: *p* — при межгрупповом сравнении данных.
Note: *p* — for intergroup comparison of data.

Таблица 2 / Table 2

Показатели иммунного профиля у работников предприятия цветной металлургии
Indicators of the immune profile in workers of non-ferrous metallurgy enterprises

Показатель	Референтный диапазон	Группа сравнения n=17	Группа наблюдения n=18	p
AnnV-FITC*7AAD ⁺ -клетки, % M±m 95% CI	14–20	16,49±0,95 15,20–17,77	14,07±0,64 12,68–15,15	0,042
IL6, пг/см ³ M±m 95% CI	0–7	2,53±0,48 2,17–2,88	4,29±1,00 2,08–6,91	0,122
TNF, пг/см ³ M±m 95% CI	0–6	2,50±0,48 1,56–3,43	3,05±0,47 2,12–3,97	0,428
IgE общий, МЕ/см ³ M±m 95% CI	0–49,9	31,34±5,96 17,70–44,97	71,66±10,98 46,22–97,09	0,002
IgG к лантаноидам, усл. ед. M±m 95% CI	0–0,1	0,07±0,01 0,04–0,09	0,14±0,01 0,12–0,15	<0,001

Примечание: p — при межгрупповом сравнении данных.
Note: p — for intergroup comparison of data.

гибель по пути некроза относительно показателя группы сравнения. Результаты оценки цитокинового профиля не выявили статистически значимых различий по средним значениям между группами.

Обсуждение. В настоящее время достаточно широко обсуждается тема биологической роли тулия. Отмечено, что эффект лантаноида на живой организм зависит не только от экспозиционной дозы, времени и условий воздействия тулия, но также и от морфофункционального состояния и компенсаторно-приспособительных реакций организма, типа клетки, её стадии развития, дифференцировки и т. д. Механизм иммунологической адаптации в условиях постоянной низкоуровневой антигенной (гаптенной) нагрузки характеризуется активацией одних процессов при замедлении других [15].

На клеточной линии ВУ-2 (растительные клетки табака) показано, что все 15 лантаноидов тормозят внутриклеточный ток ионов кальция. При этом выраженность ингибирующего эффекта ассоциирована с диапазоном ионных радиусов РЗЭ [16]. Например, иттрий в клетках Сертоли, Лейдига, сперматогониях, сперматоцитах, вызывая изменения экспрессии генов, регулирующих метаболизм кальция, и митохондриальную дисфункцию с перепроизводством ROS модифицировал реализацию клеточной гибели. Повышенный уровень Ca²⁺ вызывал активацию апоптотического сигнала в каскаде CaMKII/АМРК. Аденозинмонофосфат зависима протеинкиназа (АМРК), контролирующая энергетический баланс клетки, а также Ca²⁺-кальмодулинзависимая протеинкиназа II (CaMKII), опосредующая принятие и передачу апоптотических сигналов, являются важнейшими участниками клеточной гибели (аутофагия/апоптоз/некроз) [17]. Следует отметить, что различные типы клеточной смерти очень часто реализуются независимо друг от друга. Показаны конкурентное взаимодействие лантаноидов с Mg²⁺, способность движения РЗЭ через К- и Na-каналы. Каталический потенциал лантаноидов обуславливает их использование в качестве кофакторов в некоторых биологических системах. Например, метанолдегидрогеназа (фермент микроорганизмов, в животных тканях и растениях) в присутствии Ca²⁺

и лантаноидов связывается именно с РЗЭ. Метанолдегидрогеназа, используя кальций, окисляет метанол до формальдегида, фермент, связывающийся с лантаноидом, окисляет метанол до менее токсичной муравьиной кислоты [18]. Редкоземельные металлы, заменяя Ca²⁺, способны изменять внутриклеточную передачу сигнала и, таким образом, изменять функциональную активность клетки, модифицировать клеточную гибель или вызывать необратимые структурные изменения.

Чрезмерное производство или недостаток активных форм кислорода вызывает нарушения равновесия системы ROS /антиоксиданты, опосредуя модуляцию клеточных функций. Баланс между окисленными и восстановленными молекулами является регулятором продукции цитокинов и развития клеточной гибели. Оценка фагоцитарной активности и респираторного взрыва гранулоцитов в образцах периферической крови, полученной от практически здоровых добровольцев, при экспозиции Tb, Gd, Tm, Yb, европия (Eu) и иттрия (Y) выявила дозозависимую продукцию ROS [19]. Внутриклеточное перепроизводство ROS, вызванное РЗЭ, способствовало гиперпродукции цитокинов (IL1β, IL4, IL6, TNF), при этом секреция провоспалительных цитокинов увеличивала респираторный взрыв [20]. Активация системы TNF/TNFR запускает не только апоптоз, но и гибель клетки по механизму некроза. Цитокин TNF опосредовано через p38 MAPK-активированное действие способен влиять на интенсивность клеточной гибели.

Результаты оценки показателей клеточной гибели: снижение процентного содержания Annexin V-FITC*7AAD⁺-лимфоцитов характеризуют изменения иммунорегуляторных показателей в условиях влияния тулия. Данные, полученные при выполнении настоящей работы, согласуются с информацией современных научных литературных источников по изучаемой тематике. Отсутствие статистически значимых отклонений от физиологической нормы концентрации анализируемых в работе цитокинов, возможно, обусловлено их широким диапазоном референтных значений, а также незначительной выборкой.

Гиперпродукция общего IgE не всегда свидетельствует только о развитии аллергической настроенности организма. Так, высокие уровни IgE встречаются при Т-клеточных иммунодефицитах, аутоиммунной патологии, раковых заболеваниях, паразитарных и вирусных инфекциях, у проживающих в условиях тропического климата, при злоупотреблении алкоголем [21]. Также за последние два десятилетия в когорте взрослых европейцев отмечено снижение уровня общего IgE и уменьшение специфической сенсибилизации, что обусловлено инволюцией тимуса. Полагают, что в механизмах регуляции уровня иммуноглобулина Е наряду с цитокинами Th1-профиля и Th2-профиля ключевое значение принадлежит факторам транскрипции, активирующим или ингибирующим ген IgE [21]. Однако сегодня нет достаточно точного объяснения механизмов регуляции уровня иммуноглобулина Е. Отличительной чертой гуморальной иммунной реакцией в условиях контаминации крови тулием является гиперпродукция общего IgE и специфического IgG к лантаноидам. В настоящее время отсутствуют прямые доказательства того, что лантаноиды являются аллергенами. Между тем обнаруженный переизбыток образования IgE общего и IgG к лантаноидам на фоне иммунорегуляторных изменений, возможно, предпо-

лагает наличие у РЗЭ аллергического (атопического) потенциала, который может реализоваться в зависимости от наличия каких-либо экзогенных и эндогенных факторов.

Очевидно, в условиях хронической антигенной нагрузки изменения отдельных показателей иммунограммы и профиля сенсибилизации является ответом организма на гаптенную (тулий) стимуляцию, а данные изменения носят компенсаторно-приспособительный характер.

Заключение. Особенности иммунного профиля работников предприятия цветной металлургии в условиях контаминации биосред редкоземельными элементами, а также механизма иммунной адаптации, ассоциированной с экспозицией лантаноидами (на примере тулия), является угнетение механизма клеточной гибели (Annexin V-FITC⁺7AAD⁺-клетки). Двукратное превышение содержания тулия в крови относительно референтного диапазона определяет активацию гуморального звена иммунитета, о чём свидетельствует избыточная интенсивность реактивного ответа (IgE обций) и IgG-опосредованного специфического иммунного ответа на поступление в организм лантаноидов (тулия), что сопряжено с риском развития атопии, аутоиммунных реакций, лежащих в основе формирования производственно обусловленной патологии.

Список литературы (см. пп. 1–20 References)

21. Мачарадзе Д.Ш. Современные клинические аспекты оценки уровней общего и специфических IgE. *Педиатрия*. 2017;

96(2): 121–127.

References

- Brouziotis A.A., Giarra A., Libralato G., Pagano G., Guida M., Trifuoggi M. Toxicity of rare earth elements: An overview on human health impact. *Front. Environ. Sci.* 2022; 10: 2022. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2022.948041>
- Sager M., Wiche O. Rare earth elements (REE): origins, dispersion, and environmental implications — a comprehensive review. *Environments*. 2024; 11(2): 24. <https://doi.org/10.3390/environments11020024>
- Pagano G., Guida M., Tommasi F., Oral R. Health effects and toxicity mechanisms of rare earth elements—Knowledge gaps and research prospects. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2015; 115: 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.01.030>
- Liu H., Liu H., Yang Z., Wang K. Bone mineral density in population long-term exposed to rare earth elements from a mining area of China. *Biol. Trace. Elem. Res.* 2021; 199(2): 453–464. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02165-0>
- Adeel M., Lee J.Y., Zain M., Rizwan M., Nawab A., Ahmad M.A. et al. Cryptic footprints of rare earth elements on natural resources and living organisms. *Environment. International*. 2019; 127: 785–800. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.03.022>
- Oladiipo H.J., Tajudeen Y.A., Taiwo E.O., Muili A.O., Yusuf R.O., Jimoh S.A. et al. Global environmental health impacts of rare earth metals: insights for research and policy making in Africa. *Challenges*. 2023; 14(2): 20. <https://doi.org/10.3390/challe14020020>
- Fleurbaey E., Parant M., Maul A., Cossu-Leguille C. Toxicity of lanthanides on various fish cell lines. *Ecotoxicology*. 2022; 31: 1147–1157. <https://doi.org/10.1007/s10646-022-02574-y>
- Zhang Q., O'Brien S., Grimm J. Biomedical applications of lanthanide nanomaterials, for imaging, sensing and therapy. *Nanotheranostics*. 2022; 6(2): 184–194. <https://doi.org/10.7150/ntno.65530>
- Schubert D., Dargusch R., Raitano J., Chan S.W. Cerium and yttrium oxide nanoparticles are neuroprotective. *BBRC*. 2006; 342(1): 86–91. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.01.129>
- Hanana H., Turcotte P., Pilote M., Auclair J., Gagnon C. Biomarker assessment of lanthanum on a freshwater invertebrate, *Dreissena polymorpha*. *SOJ Biochemistry*. 2017; 3: 9–17. <https://doi.org/10.15226/2376-4589/3/1/00120>
- Duosiken D., Yang R., Dai Y., Marfavi Z., Lv Q., Li H., Sun K., Tao K. Near-infrared light-excited reactive oxygen species generation by thulium oxide nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.* 2022; 144(6): 2455–2459. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c11704>
- Obitz D., Gkika K.S., Heller M., Keyes T.E., Metzler-Nolte N.A. Phototoxic thulium complex exhibiting intracellular ROS production upon 630 nm excitation in cancer cells. *ChemComm*. 2023; 59(14). <https://doi.org/10.1039/D2CC06209G>
- Perry J., Minaei E., Engels E., Ashford B.G., McAlary L., Clark J.R. et al. Thulium oxide nanoparticles as radioenhancers for the treatment of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Phys. Med. Biol.* 2020; 65(21): 215018. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/abaa5d>
- Rodushkin I., Ödman F., Olofsson R., Burman E., Axelsson M.D. Multi-element analysis of body fluids by double-focusing ICP-MS. *Recent Research Developments in Pure & Applied Analytical Chemistry*. 2001; 5: 51–66.
- Zaitseva N.V., Dolgikh O.V., Dianova D.G. Exposure to airborne nickel and phenol and features of the immune response mediated by E and G immunoglobulins. *Health Risk Analysis*. 2023; 2: 160–168.
- Lin C., Kadono T., Yoshizuka K., Furuichi T., Kawano T. Effects of fifteen rare-earth metals on Ca²⁺ influx in tobacco cells. *Z. Naturforsch., C: Biosci.* 2006; 61(1–2): 74–80. <https://doi.org/10.1515/znc-2006-1-214>
- Hou F., Huang J., Qing F., Guo T., Ouyang S., Xie L. et al. The rare-earth yttrium induces cell apoptosis and autophagy in the male reproductive system through ROS-Ca²⁺-CamkII/Ampk axis. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2023; 263: 115262. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115262>
- Sweeney K.J., Han X., Müller U.F. A ribozyme that uses lanthanides as cofactor. *Nucleic Acids Res.* 2023; 51(14): 7163–7173. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad513>

19. Sojka B., Liskova A., Kuricova M. et al. The effect of core and lanthanide ion dopants in sodium fluoride-based nanocrystals on phagocytic activity of human blood leukocytes. *J. Nanopart. Res.* 2017; (19): 68. <https://doi.org/10.1007/s11051-017-3779-9>
20. Rosa C.P., Belo T.C.A., Santos N.C.M., Silva E.N., Gasparotto J., Corsetti P.P., de Almeida L.A. Reactive oxygen species trigger inflammasome activation after intracellular microbial interaction. *Life Sci.* 2023; 331: 122076. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122076>
21. Macharadze D.S. Modern clinical aspects of assessing the levels of total and specific IgE. *Pediatrics*. 2017; 96 (2): 121–127 (in Russian).

Сведения об авторах:

- Долгих Олег Владимирович** зав. отделом иммунобиологических методов диагностики, д-р мед. наук, профессор.
E-mail: oleg@fcrisk.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>
- Алексеев Вадим Борисович** директор, д-р мед. наук.
E-mail: root@fcrisk.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5850-7232>
- Дианова Дина Гумаровна** старший научный сотрудник отдела иммунобиологических методов диагностики, д-р мед. наук.
E-mail: dianovadina@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0170-1824>
- Вдовина Надежда Алексеевна** старший лаборант отдела иммунобиологических методов диагностики.
E-mail: vdovina@fcrisk.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3366-2804>

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>
- Vadim B. Alekseev** Director, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Dr. of Sci. (Med.).
E-mail: root@fcrisk.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5850-7232>
- Dina G. Dianova** Senior Researcher, Department of Immunobiological Diagnostic Methods, Dr. of Sci. (Med.).
E-mail: dianovadina@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0170-1824>
- Nadezhda A. Vdovina** Senior Laboratory Assistant, Department of Immunobiological Diagnostic Methods.
E-mail: vdovina@fcrisk.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3366-2804>