



© Коллектив авторов, 2022

УДК 614.7; 616-02

Ассоциативные связи показателей негативных эффектов со стороны органов дыхания, крови и иммунной системы с повышенным содержанием меди, никеля и хрома в крови

М.А. Землянова¹, Ю.В. Кольдибекова¹, Д.В. Горяев², В.М. Ухабов³

¹ ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, ул. Монастырская, д. 82, г. Пермь, 614045, Российская Федерация

² Управление Роспотребнадзора по Красноярскому краю, ул. Каратанова, д. 21, г. Красноярск, 660049, Российская Федерация

³ ГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, ул. Петропавловская, д. 82, г. Пермь, 614990, Российская Федерация

Резюме

Введение. Актуальной гигиенической проблемой в регионах с интенсивным промышленным освоением остается стабильное присутствие загрязняющих веществ в атмосферном воздухе и его постоянное влияние на здоровье населения, обуславливающее дополнительные случаи общесоматических заболеваний со стороны критических органов и систем, их хронизация.

Цель: обоснование ассоциативных связей биомаркерных показателей негативных эффектов со стороны органов дыхания, крови и иммунной системы с повышенным содержанием меди, никеля и хрома в крови для задач раннего выявления и профилактики негативных последствий, связанных с аэрогенным комбинированным воздействием оксидов меди, никеля и хрома (на примере взрослого экспонированного населения).

Материалы и методы. Проведена гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха селитебной застройки, анализ общей и первичной популяционной заболеваемости за период 2016–2020 гг. Выполнено исследование состояния здоровья женщин фертильного возраста, проживающих в зоне аэрогенного комбинированного воздействия оксидов никеля, хрома и меди, и сравнительно неэкспонированных (порядка 5 тыс. химико-аналитических, общеклинических и иммунобиохимических исследований, проведенных в 2022 г.).

Основные результаты. Установлены ассоциативные связи повышенного содержания меди, никеля и хрома в крови с изменением показателей негативных эффектов. Биомаркерами неспецифической и специфической сенсибилизации, хронического воспаления, сопровождающихся дисбалансом гуморального и клеточного звена иммунитета, являются гиперпродукция эозинофилов в назальном секрете, лимфоцитов в крови, IgG специфического к меди, снижение фагоцитарного индекса и числа; нарушения гомеостаза железа – снижение ферритина; индукции окислительных процессов – повышение малонового диальдегида; истощение системы антиоксидантной защиты – снижение общей антиоксидантной активности.

Выводы. Полученные результаты исследования целесообразно использовать для раннего выявления и последующего обоснования адресных мер профилактики негативных последствий со стороны органов дыхания, крови и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, этиопатогенетических связанных с аэрогенным комбинированным воздействием изучаемых оксидов.

Ключевые слова: контаминанты в биосредах, негативные эффекты, органы дыхания, система крови, иммунная система, женщины фертильного возраста.

Для цитирования: Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., Горяев Д.В. Ухабов В. М. Ассоциативные связи показателей негативных эффектов со стороны органов дыхания, крови и иммунной системы с повышенным содержанием меди, никеля и хрома в крови // Здоровье населения и среда обитания. 2022. Т. 30. № 11. С. 54–61. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-11-54-61>

Сведения об авторах:

✉ **Землянова** Марина Александровна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, заведующий отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора; e-mail: zem@fcrisk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613>.

Кольдибекова Юлия Вячеславовна – к.б.н., старший научный сотрудник, заведующий лабораторией исследования метаболизма и фармакокинетики отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора; e-mail: koldibekova@fcrisk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3924-4526>.

Горяев Дмитрий Владимирович – к.м.н., руководитель Управления Роспотребнадзора по Красноярскому краю, главный государственный санитарный врач по Красноярскому краю; e-mail: goryaev_dv@24.rspotrebnadzor.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6450-4599>.

Ухабов Виктор Максимович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей гигиены ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; e-mail: arbuзовatp@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6316-7850>.

Информация о вкладе авторов: концепция и дизайн исследования: Землянова М.А., Горяев Д.В.; редактирование: Землянова М.А., Горяев Д.В.; сбор и обработка материала: Кольдибекова Ю.В., Ухабов В.М.; анализ и интерпретация материалов: Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В.; обзор литературы: Кольдибекова Ю.В.; подготовка проекта рукописи: Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В. Все авторы ознакомились с результатами работы и одобрили окончательный вариант рукописи.

Соблюдение этических стандартов: Работа соответствует этическим принципам Хельсинкской декларации (2013 г.) проведения научных медицинских исследований с участием человека и одобрена в установленном порядке локальным этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора (протокол № 1 от 06.02.2021). От каждого пациента, включенного в выборку, получено письменное информированное согласие на добровольное участие в обследовании.

Финансирование: Работа выполнена в соответствии с Государственным заданием (госзадание № 3/029-2021-03-141 от 22.09.2021) Российской Федерации в рамках реализации программы «Обеспечение химической и биологической безопасности Российской Федерации» на период 2024–2021 гг.».

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

Статья получена: 11.10.22 / Принята к публикации: 03.11.22 / Опубликовано: 29.11.22

Associations between High Blood Levels of Copper, Nickel and Chromium and Indicators of Their Adverse Effects on Respiratory Organs, Blood and the Immune System

Marina A. Zemlyanova,¹ Yuliya V. Koldibekova,¹ Dmitry V. Goryaev,² Viktor M. Uhabov³

¹ Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies,
82 Monastyrskaya Street, Perm, 614045, Russian Federation

² Krasnoyarsk Regional Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human
Wellbeing, 21 Karatanov Street, Krasnoyarsk, 660049, Russian Federation

³ Perm State Medical University named after E.A. Wagner,
82 Petropavlovskaya Street, Perm, 614990, Russian Federation

Summary

Introduction: An urgent hygienic problem in the regions with intensive industrial development is the persistence of ambient air pollutants and their adverse health outcomes in the population leading to higher incidence rates of non-communicable diseases and their chronicity.

Objective: To substantiate the relationships between high blood levels of copper, nickel, and chromium and biomarkers of their adverse effects on blood, respiratory and immune systems for the tasks of early detection and prevention of poor health outcomes of the combined inhalation exposure to copper, nickel and chromium oxides on the example of the adult population at risk.

Materials and methods: We carried out a hygienic assessment of ambient air quality in residential areas and analyzed general population incidence and prevalence for 2016–2020. We also examined the health status of women of reproductive age environmentally exposed to nickel, chromium and copper oxides in the area of residence and of relatively unexposed controls. About 5,000 chemical, clinical, immunological, and biochemical tests were done in 2022.

Results: We established associations between higher blood levels of copper, nickel, and chromium and changes in the indicators of adverse health effects. Biomarkers of nonspecific and specific sensitization, chronic inflammation accompanied by an imbalance in the humoral and cellular immunity were hyperproduction of eosinophils in the nasal mucus, blood lymphocytes, specific IgG to copper, a decrease in the phagocytic index and number; lower ferritin marked disorders of iron homeostasis, higher malondialdehyde indicated induction of oxidative processes, and a decrease in antioxidant activity gave evidence of depletion of the total antioxidant activity.

Conclusions: It is expedient to use our findings for early detection and subsequent substantiation of targeted measures aimed at preventing disorders of the respiratory and immune systems, blood, and certain disorders involving the immune mechanism, etiopathogenetically related to the combined exposure to the metal oxides tested.

Keywords: contaminants in biological media, adverse effects, respiratory system, blood, immune system, women of reproductive age.

For citation: Zemlyanova MA, Koldibekova YuV, Goryaev DV, Uhabov VM. Associations between high blood levels of copper, nickel and chromium and indicators of their adverse effects on respiratory organs, blood and the immune system. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2022;30(11):54–61. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-11-54-61>

Author information:

✉ Marina A. **Zemlyanova**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Researcher, Head of the Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies; e-mail: zem@fcrisk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613>.

Yulia V. **Koldibekova**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Head of the Metabolism and Pharmacokinetics Research Laboratory, Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies; e-mail: koldibekova@fcrisk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3924-4526>.

Dmitry V. **Goryaev**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Krasnoyarsk Regional Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Chief State Sanitary Doctor for the Krasnoyarsk Territory; e-mail: goryaev_dv@24.rospotrebnadzor.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6450-4599>.

Viktor M. **Uhabov**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of General hygiene, Perm State Medical University named after E.A. Wagner; e-mail: arbuzovvatp@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6316-7850>.

Author contributions: study conception and design, editing: *Zemlyanova M.A., Goryaev D.V.*; data collection and processing, literature review: *Koldibekova Yu.V., Uhabov V.M.*; analysis and interpretation of results, draft manuscript preparation: *Zemlyanova M.A., Koldibekova Yu.V.* All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Compliance with ethical standards: The work complies with the ethical principles for medical research involving human subjects of the World Medical Association Declaration of Helsinki 2013. Ethics approval was provided by the Local Ethical Committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Minutes No. 1 of February 6, 2021). Written informed consent was obtained from all study participants.

Funding: The work was carried out in accordance with the State Assignment of the Russian Federation No. 3/029-2021-03-141 dated September 22, 2021 as part of the Program for Ensuring Chemical and Biological Safety of the Russian Federation for the years 2024–2021.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Received: October 11, 2022 / Accepted: November 3, 2022 / Published: November 29, 2022

Введение. Проблема стабильного присутствия загрязняющих веществ в атмосферном воздухе и его постоянного влияния на здоровье населения России, как и во всем мире, является чрезвычайно актуальной гигиенической проблемой [1]. На протяжении ряда десятилетий в городах и населенных пунктах РФ интенсивного промышленного освоения наблюдается высокая концентрация и стабильное функционирование промышленных хозяйствующих субъектов, значительные массы выбросов которых обуславливают высокое загрязнение атмосферного воздуха в жилой застройке [2]. При этом в зоне экспозиции нередко оказывается большое количество населения, в том числе из контингентов, наиболее восприимчивых к воздействию химических компонентов аэрогенной нагрузки (например, женщины фертильного возраста) [2, 3]. Спектр загрязняющих веществ, вносящих существенный вклад в загрязнение

атмосферного воздуха селитебной территории, помимо общераспространенных соединений, значительно расширяется за счет специфических примесей (включая оксиды хрома (VI), никеля и меди), характерных для конкретных видов производств, в том числе металлургического профиля¹, и относящихся к чрезвычайно и высоко опасным (1-й и 2-й класс) [4, 5]. Обобщение данных научной литературы свидетельствует, что первоочередными (центральными) мишенями токсического действия оксидов меди, никеля и хрома являются органы дыхания и система крови². Основным механизмом развития негативных эффектов со стороны данных систем является индукция свободно радикального перекисного окисления липидов клеточных мембран [6] с формированием гиперчувствительности на фоне неспецифического воспаления [7]. В ряде научных публикаций отмечается, что медь, никель и хром при поступлении в организм связываются

¹ Обзор состояния и загрязнения окружающей среды в Российской Федерации за 2021 год. М.: Росгидромет, 2022. 220 с.

² ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. 1977 Электронный фонд нормативно-правовых документов [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/5200233> (дата обращения: 26.04.2022).

с белками и выполняют функцию адъювантов, вызывая усиление иммунного ответа с последующим развитием хронического воспаления, в том числе дыхательных путей [8–10]. Вследствие реализации токсических свойств этих загрязняющих примесей при ингаляционном поступлении в организм подверженных лиц могут развиваться дополнительные случаи общесоматических заболеваний органов дыхания, иммунной системы, крови, их хронизация [11].

В связи с этим особую значимость для населения из контингента, наиболее восприимчивого к многокомпонентному воздействию изучаемых оксидов металлов, имеет разработка адекватных подходов к раннему выявлению и профилактике заболеваний органов дыхания и системы крови с вовлечением иммунных механизмов с учетом выявленных негативных эффектов.

Цель: обоснование ассоциативных связей биомаркерных показателей негативных эффектов со стороны органов дыхания, крови и иммунной системы с повышенным содержанием меди, никеля и хрома в крови для задач раннего выявления и профилактики негативных последствий, связанных с аэрогенным комбинированным воздействием оксидов меди, никеля и хрома (на примере взрослого экспонированного населения).

Материалы и методы. Объектом исследования являлось состояние здоровья экспонированных женщин фертильного возраста (83 человека, 21–48 лет), проживающих в зоне аэрогенного комбинированного воздействия оксидов никеля, хрома и меди, и сравнительно неэкспонированных (23 женщины аналогичного возраста). Исследование состояния здоровья женщин проведено в 2022 г.

Критериями формирования выборки из зоны экспозиции (группа наблюдения) являлись: постоянное проживание в селитебной застройке, находящейся в зоне влияния компонентов выбросов в атмосферный воздух от источников металлургического производства (в том числе оксидов никеля, хрома и меди); период проживания в зоне экспозиции не менее 3 лет; возраст — 21–48 лет; отсутствие воздействия вредных химических факторов производственной среды; отсутствие инфекционных заболеваний в течение 1 месяца, предстоящего углубленному обследованию, и соматических заболеваний в стадии обострения; наличие рационального питания и организации режима дня; удовлетворительный уровень материального обеспечения и гигиенических условий проживания.

Критериями формирования выборки группы сравнения являлись: проживание в селитебной застройке с отсутствием или существенно более низким уровнем аэрогенной экспозиции, формируемой изучаемыми металлами; период проживания на территории не менее 3 лет; отсутствие воздействия вредных химических факторов производственной среды; медико-биологические, социально-экономические, санитарно-бытовые критерии, аналогичные критериям формирования выборки взрослых группы наблюдения. Территория сравнения характеризуется климатогеографическими условиями, аналогичными территории наблюдения.

Гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха по содержанию оксидов меди, никеля и хрома (VI) в жилой застройке проведена по данным о средних концентрациях за период 2016–2020 гг. из среднесуточных, полученных в точках наблюдения в ходе социально-гигиенического мониторинга. Концентрации изучаемых веществ в атмосферном воздухе оценивали относительно среднесуточных предельных допустимых концентраций в соответствии ГН 2.1.6.3492–17³.

Анализ общей и первичной популяционной заболеваемости взрослого населения за период 2016–2020 гг. болезнями органов дыхания, системы крови, кроветворных органов и возникновения отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм (в случаях заболеваний на 1000 взрослого населения), осуществляли по данным государственной статистической отчетности — Форма 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации».

Концентрацию меди, никеля и хрома в крови определяли в соответствии с действующими в РФ методическими указаниями МУК 4.1.3230–14 «Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой с использованием масс-спектрометра с индуктивно связанной аргонной плазмой»⁴. С учетом ожидаемых негативных эффектов проведения исследования изменений показателей, характеризующих негативные эффекты со стороны органов дыхания (неспецифическая сенсibilизация — эозинофилы, нейтрофилы и индекс эозинофилии в назальном секрете; воспалительные процессы лимфопролиферативной природы — относительное число эозинофилов, лимфоциты, моноциты в крови, эозинофильно-лимфоцитарный индекс), системы крови (гематокрит, гемоглобин, цветной показатель, средняя концентрация гемоглобина внутри эритроцита, средний объем эритроцита и тромбоцитов, анизоцитоз эритроцитов, тромбоциты, ретикулоциты, железо, общая и ненасыщенная железосвязывающая способность (ОЖСС и НЖСС), трансферрин, ферритин), гуморальных (IgE общий, сывороточные иммуноглобулины А, М, G, специфические иммуноглобулины G и E) и клеточных механизмов (показатели фагоцитоза в крови) иммунной системы, оксидантно-антиоксидантных процессов (малоновый диальдегид (МДА) и общая антиоксидантная активность в плазме крови (АОА)). В рамках настоящего исследования проведено порядка 5000 химических, общеклинических и иммунобиохимических анализов, выполненных в 2022 г.

Статистическую обработку данных при соответствии случайных величин анализируемых показателей закону нормального распределения выполняли с использованием параметрических методов статистики, рассчитывали статистические параметры: математическое ожидание — среднее значение (M), ошибка репрезентативности (m), двухвыборочный критерий Стьюдента ($t \geq 2$) при оценке статистической достоверности (p) межгруп-

³ ГН 2.1.6.3492–17 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений». Электронный фонд нормативно-правовых документов [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/556185926> (дата обращения: 01.11.2022).

⁴ Определение химических соединений и элементов в биологических средах: Сборник методических указаний. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2015. 168 с.

повых различий и критерий Фишера ($F \geq 3,96$) при оценке различия дисперсий при заданном критерии значимости $p \leq 0,05$. Моделирование причинно-следственных связей между концентрацией химических веществ в крови и изменением лабораторного показателя выполняли методом нелинейного регрессионного анализа. Оценку достоверности параметров и адекватности модели проводили на основании однофакторного дисперсионного анализа по критерию Фишера ($F > 3,96$), коэффициенту детерминации (R^2) и t -критерию Стьюдента ($t > 2$) при заданном уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты. В атмосферном воздухе жилой застройки за анализируемый период установлено повышенное содержание относительно предельно допустимых концентраций оксида никеля (от 1,3 до 1,8 ПДКсс) и оксида меди (от 1,2 до 1,8 ПДКсс). При этом в атмосферном воздухе стабильно регистрируется присутствие хрома (VI) в диапазоне 0,01–0,03 ПДКсс.

Анализ общей и первичной заболеваемости взрослого населения территории наблюдения

относительно территории сравнения показал достоверное превышение болезней органов дыхания в 2,4–2,8 раза, в том числе в виде аллергического ринита – в 4,8–5,7 раза, хронической болезни миндалин и аденоидов – в 2,1–2,6 раза, хронического бронхита – в 3,3–6,0 раза, хронической обструктивной легочной болезни – в 1,5 раза, болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, – в 1,5–9,3 раза ($p \leq 0,05$) (см. табл. 1).

В крови женщин группы наблюдения установлены повышенные в 1,3–1,4 раза уровни никеля ($0,0052 \pm 0,0011$ мкг/см³) и хрома ($0,0075 \pm 0,0010$ мкг/см³) относительно данных показателей в группе сравнения ($p = 0,002$ – $0,047$) и в 5,0–7,5 раза относительно референтных уровней (RfL никеля и хрома в крови – $0,001$ мкг/см³)⁶. Средняя концентрация меди в крови ($1,0177 \pm 0,0475$ мкг/см³) также достоверно превысила уровень аналогичного показателя в группе сравнения и референтное значение показателя (RfL меди в крови – $0,9$ мкг/см³ [11]) ($p = 0,018$).

Таблица 1. Показатели общей и первичной заболеваемости взрослого населения болезнями органов дыхания, крови, кроветворных органов и отдельными нарушениями, вовлекающими иммунный механизм, сл./1000 (данные государственной статотчетности)

Table 1. Incidence and prevalence rates of respiratory diseases, diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism per 1,000 adult population (state statistical reporting data)

Класс болезней / Disease category	Среднее за 2016–2020 гг., сл./1000 / 2016–2020 average rates, cases per 1,000 adult population		Достоверность различий / Statistical significance (p ≤ 0.05)
	территория наблюдения / observation area	территория сравнения / comparison area	
Общая заболеваемость / Prevalence			
J00–J98 Болезни органов дыхания / Diseases of the respiratory system	316,73	132,30	≤ 0,05
J30.1 Аллергический ринит (поллиноз) / Allergic rhinitis (hay fever)	0,64	0,11	≤ 0,05
J35–J36 Хронические болезни миндалин и аденоидов / Chronic diseases of the tonsils and adenoids	12,32	4,70	≤ 0,05
J40–J43 Бронхит хронический и неуточненный, эмфизема / Chronic and unspecified bronchitis, emphysema	33,13	10,20	≤ 0,05
J44 Другая хроническая обструктивная легочная болезнь / Other chronic obstructive pulmonary disease	10,50	7,12	≤ 0,05
J45–J46 Астма, астматический статус / Asthma, status asthmaticus	11,07	11,22	0,61
D50–D89 Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм / Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism	12,87	8,88	≤ 0,05
D80–D89 Отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм / Certain disorders involving the immune mechanism	0,75	0,08	≤ 0,05
Первичная заболеваемость / Incidence			
J00–J98 Болезни органов дыхания / Diseases of the respiratory system	244,44	86,17	≤ 0,05
J30.1 Аллергический ринит (поллиноз) / Allergic rhinitis (hay fever)	0,44	0,09	≤ 0,05
J35–J36 Хронические болезни миндалин и аденоидов / Chronic diseases of the tonsils and adenoids	1,52	0,74	0,01
J40–J43 Бронхит хронический и неуточненный, эмфизема / Chronic and unspecified bronchitis, emphysema	10,99	1,83	0,01
J44 Другая хроническая обструктивная легочная болезнь / Other chronic obstructive pulmonary disease	1,45	0,77	0,09
J45–J46 Астма, астматический статус / Asthma, status asthmaticus	0,75	0,76	0,93
D50–D89 Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм / Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism	2,60	6,48	0,22
D80–D89 Отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм / Certain disorders involving the immune mechanism	0,12	–	≤ 0,05
D60–D61 Анемии апластические / Aplastic anemia	0,09	0,05	1,8

⁵ Гланц С. Медико-биологическая статистика / Под ред. Н.Е. Бузикашвили и соавт. Москва: Практика, 1998. 459 с.

⁶ Клиническое руководство по лабораторным тестам; под ред. проф. Норберта У. Тица / перевод с англ. под ред. В.В. Меньшикова. М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. 960 с.

Частота регистрации проб крови с повышенным содержанием исследуемых металлов в группе наблюдения относительно группы сравнения составила 40,7–48,2 %.

Сравнительный анализ результатов общеклинических и иммунобиохимических исследований позволил выделить у женщин группы наблюдения комплекс показателей, изменение которых достоверно отличается от физиологической нормы и аналогичных показателей в группе сравнения, и отражает развитие негативных эффектов со стороны органов дыхания, иммунной системы и системы крови. В группе наблюдения относительно физиологической нормы установлено повышение уровня эозинофилов в назальном секрете ($p = 0,001$) в 30,6 % случаев, лимфоцитов крови ($p = 0,0001$) – в 84,7 % случаев, специфического иммуноглобулина к меди ($p = 0,0001$) – в 66,3 % случаев, МДА плазмы крови ($p = 0,009$) – в 33,8 % случаев, а также снижение моноцитов крови ($p = 0,0001$) – в 96,5 % случаев, АОА в плазме крови ($p = 0,0001$) – в 79,8 % случаев. Остальные изучаемые показатели у женщин группы наблю-

дения находились в диапазоне физиологически оптимальных значений (см. табл. 2).

В группе наблюдения относительно группы сравнения выявлено достоверное повышение в 2,9 раза эозинофилов в назальном секрете ($p = 0,036$), в 1,9 раза – среднего значения индекса эозинофилии ($p = 0,033$), в 1,6 раза – относительного числа эозинофилов в крови ($p = 0,0001$), в 1,2 раза – уровня лимфоцитов в крови ($p = 0,0001$), в 1,2 раза – МДА в плазме крови ($p = 0,0001$), в 1,1 раза – ОЖСС в сыворотке крови ($p = 0,0006$), в 2,1 раза – IgG специфического к меди ($p = 0,0001$), в 1,5 раза – IgE специфического к никелю ($p = 0,027$), в 1,3 раза – IgE специфического к хрому, в 1,2–1,3 раза – иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови ($p = 0,004–0,044$). У взрослых группы наблюдения относительно группы сравнения выявлено снижение в 1,9 раза ферритина в сыворотке крови ($p = 0,0001$), в 1,3 раза – тромбоцитов в крови ($p = 0,0001$), в 1,7 раза – фагоцитарного числа ($p = 0,0001$), в 1,4 раза – индекса фагоцитоза ($p = 0,0001$) и в 1,2 раза – процента фагоцитоза в крови ($p = 0,001$).

Таблица 2. Сравнительный анализ общеклинических, иммунобиохимических показателей у обследованных женщин

Table 2. Comparative analysis of general clinical, immune, and biochemical parameters in the examined women

Показатель / Indicator	Возрастная физиологическая норма / Age norm	Среднее значение показателя / Average value of the indicator ($M \pm m$)		Достоверность различий (p) средних межгрупповых значений / Significance of intergroup differences (p)
		Группа наблюдения / Observation group	Группа сравнения / Comparison group	
Эозинофилы в назальном секрете, ед./п. зр. / Eosinophils in nasal mucus, U/FOV	0–0	$4,00 \pm 2,01^*$	$1,40 \pm 0,33$	0,036
Индекс эозинофилии в назальном секрете, % / Eosinophilia index in nasal mucus, %	0–13	$1,31 \pm 0,53$	$0,69 \pm 0,21$	0,033
Лимфоциты в крови, % / Blood lymphocytes, %	30–34	$40,65 \pm 1,37^*$	$33,65 \pm 2,31$	0,0001
Тромбоциты в крови, $10^9/\text{дм}^3$ / Blood platelets, $10^9/\text{дм}^3$	180–320	$204,42 \pm 3,06$	$259,26 \pm 3,59$	0,0001
Относительное число эозинофилов в крови, % / Relative number of blood eosinophils, %	0,5–3,0	$2,19 \pm 0,35$	$1,33 \pm 0,26$	0,0001
Антиоксидантная активность плазмы крови, % / Plasma antioxidant activity, %	36,2–38,6	$31,02 \pm 1,29^*$	$39,10 \pm 1,85$	0,0001
Малоновый диальдегид плазмы крови, $\mu\text{моль}/\text{см}^3$ / Plasma malondialdehyde, $\mu\text{моль}/\text{см}^3$	1,8–2,5	$2,61 \pm 0,08^*$	$2,19 \pm 0,02$	0,0001
Ферритин в сыворотке крови, $\text{нг}/\text{дм}^3$ / Ferritin in blood serum, $\text{нг}/\text{дм}^3$	10–120	$18,48 \pm 5,32$	$36,74 \pm 6,47$	0,0001
ОЖСС в сыворотке крови, $\mu\text{моль}/\text{дм}^3$ / Total iron binding capacity in blood serum, $\mu\text{моль}/\text{дм}^3$	49–69	$77,59 \pm 3,83^*$	$68,17 \pm 3,86$	0,0006
IgG спец. к меди в сыворотке крови, усл. ед. / Specific IgG to copper in blood serum, c.u.	0–0,1	$0,19 \pm 0,03^*$	$0,09 \pm 0,01$	0,0001
IgE спец. к никелю в сыворотке крови, $\text{МЕ}/\text{см}^3$ / Specific IgE to nickel in blood serum, $\text{МЕ}/\text{см}^3$	0–1,55	$0,197 \pm 0,045$	$0,128 \pm 0,04$	0,027
IgE спец. к хрому в сыворотке крови, $\text{МЕ}/\text{см}^3$ / Specific IgE to chromium in blood serum, $\text{МЕ}/\text{см}^3$	0–1,01	$0,28 \pm 0,06$	$0,22 \pm 0,01$	0,044
IgG в сыворотке крови, $\text{г}/\text{дм}^3$ / IgG in blood serum, $\text{г}/\text{дм}^3$	10–18	$15,69 \pm 0,94$	$13,57 \pm 1,40$	0,012
IgM в сыворотке крови, $\text{г}/\text{дм}^3$ / IgM in blood serum, $\text{г}/\text{дм}^3$	1,1–2,5	$1,68 \pm 0,103$	$1,50 \pm 0,14$	0,044
IgA в сыворотке крови, $\text{г}/\text{дм}^3$ / IgA in blood serum, $\text{г}/\text{дм}^3$	1,1–3	$2,89 \pm 0,23$	$2,29 \pm 0,35$	0,004
Фагоцитоз крови, % / Phagocytosis of blood, %	35–60	$50,18 \pm 2,37$	$60,13 \pm 5,07$	0,001
Фагоцитарное число крови, у.е. / Phagocytic number of blood, c.u.	0,8–1,2	$0,70 \pm 0,03^*$	$1,21 \pm 0,10$	0,0001
Фагоцитарный индекс крови, у.е. / Phagocytic index of blood, c.u.	1,5–2	$1,31 \pm 0,03^*$	$1,87 \pm 0,09$	0,0001

Примечание: * – показатель достоверно отличается от возрастной физиологической нормы ($p \leq 0,05$).

Notes: * the indicator is significantly different from the age norm ($p \leq 0.05$).

Анализ полученных моделей зависимости изменения исследуемых общеклинических и иммунобиохимических показателей от содержания меди, никеля и хрома в крови обследуемых лиц позволил выделить достоверные, адекватные и биологически правдоподобные причинно-следственные связи, представленные в табл. 3.

Обсуждение. В настоящем исследовании у женщин фертильного возраста, подвергающихся хроническому аэрогенному воздействию оксидов меди, никеля и хрома, доказательством факта экспозиции изучаемых токсикантов является повышенное до 1,4 раза содержание в крови меди, никеля и хрома относительно группы сравнения, до 7,5 раза относительно референтных уровней. При этом кровь является той биологической средой, которая адекватно отражает предшествующую химическую⁷ [12].

По данным экспериментальных исследований оксиды меди, никеля и хрома даже в концентрациях

ниже предельно допустимых значений в атмосферном воздухе способны выступать раздражителями слизистой оболочки верхних отделов дыхательных путей [13, 14] и опосредовать воспалительные реакции в эпителии [14]. Оксиды металлов продуцируют ряд цитокинов и интерлейкинов, способствующих искажению иммунного ответа организма [15], с последующим развитием неспецифической реактивности слизистой оболочки полости носа [16]. Установлено, что однократное ингаляционное воздействие изучаемых химических веществ приводит к снижению частоты биения ресничек респираторного тракта, следствием чего может являться нарушение мукоцилиарного клиренса [16]. В свою очередь, снижение эффективности мукоцилиарного клиренса в научной литературе рассматривается в качестве одного из ключевых механизмов формирования воспалительных и структурных изменений эпителия слизистой оболочки бронхов [17]. Выявленные в настоящем

Таблица 3. Модели зависимости изменения общеклинических и иммунобиохимических показателей от содержания меди, никеля и хрома в крови

Table 3. Models of the relationship between blood levels of copper, nickel, and chromium and changes in general clinical, immunological, and biochemical parameters

Вещество в крови / Blood metal	Показатель / Indicator	Направление изменения показателя / Direction of indicator change	Параметры модели «маркер экспозиции – биомаркер эффекта» / Parameters of the “exposure marker – effect biomarker” model			Достоверность модели / Statistical significance of the model ($p \leq 0.05$)
			b_0	b_1	R^2	
Медь / Copper	Относительное число эозинофилов / Relative number of eosinophils	↑	-2,22	1,02	0,10	0,005
	Лимфоциты / Lymphocytes	↑	-0,235	1,32	0,35	0,0001
	Тромбоциты / Platelets	↓	-4,63	2,75	0,22	0,0001
	Антиоксидантная активность / Antioxidant activity	↓	-0,66	1,65	0,15	0,0001
	Малоновый диальдегид / Malondialdehyde	↑	-3,07	1,19	0,09	0,022
	Процент фагоцитоза / Phagocytosis percentage	↓	-11,6	8,9	0,75	0,0001
	IgM	↑	-3,02	0,88	0,18	0,0001
	IgA	↑	-2,96	1,03	0,14	0,0001
	IgG спец. к меди / Specific IgG to copper	↑	-0,39	1,27	0,19	0,005
Никель / Nickel	Относительное число эозинофилов / Relative number of eosinophils	↑	-1,99	138,85	0,46	0,0001
	Лимфоциты / Lymphocytes	↑	-1,207	58,887	0,122	0,002
	Тромбоциты / Platelets	↓	-3,98	295,60	0,69	0,0001
	Малоновый диальдегид / Malondialdehyde	↑	-1,72	72,65	0,16	0,016
	Антиоксидантная активность / Antioxidant activity	↓	-2,79	340,99	0,61	0,0001
	Ферритин / Ferritin	↓	-1,63	135,33	0,29	0,0001
	Процент фагоцитоза / Phagocytosis percentage	↓	-6,28	527,79	0,92	0,0001
	IgM	↑	-2,69	111,61	0,51	0,0001
	IgG	↑	-1,92	38,05	0,18	0,0001
Хром / Chromium	Относительное число эозинофилов / Relative number of eosinophils	↑	-0,94	53,57	0,14	0,0002
	Тромбоциты / Platelets	↓	-5,26	239,44	0,37	0,0001
	Малоновый диальдегид / Malondialdehyde	↑	-7,70	877,01	0,80	0,0001
	ОЖСС / Total iron binding capacity	↑	-0,16	329,89	0,44	0,015
	Ферритин / Ferritin	↓	-3,83	416,01	0,59	0,0001
	Фагоцитарное число / Phagocytic number	↓	-1,16	68,72	0,14	0,0001
	Фагоцитарный индекс / Phagocytic index	↓	-2,74	121,24	0,41	0,0001
	IgA	↑	-1,50	15,92	0,04	0,002
	IgM	↑	-2,92	91,15	0,46	0,0001
	IgE спец. к хрому / Specific IgE to chromium	↑	-3,99	158,91	0,23	0,0001

⁷ Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Биомониторинг человека: факты и цифры. Копенгаген, 2015. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/environment-and-health/health-impact-assessment/publications/2015/human-biomonitoring-facts-and-figures> (дата обращения: 10.09.2022).

исследовании изменения общеклинических и иммуно-биохимических показателей крови могут свидетельствовать о развитии воспалительно-пролиферативных процессов слизистой верхних и нижних дыхательных путей. Процесс усиливается индукцией окислительной активности и сопровождается дисбалансом клеточного и гуморального звена иммунитета [6, 18]. Установленная достоверная связь между повышенным уровнем относительного числа эозинофилов и лимфоцитов крови, а также неспецифических и специфических иммуноглобулинов и концентрацией меди, никеля и хрома в крови подтверждается повышенной до 2,8 раза популяционной распространенностью общей и первичной заболеваемости болезнью органов дыхания в виде аллергического ринита, хронической болезни миндалин и аденоидов, хронического бронхита.

Ингаляционное воздействие изучаемых химических веществ вызывает нарушения не только со стороны органов дыхания и иммунной системы, но и может приводить к изменению ряда гематологических показателей, что представлено в настоящем исследовании. Хром, медь и никель являются проокислительными металлами. В основе повреждающего действия данных химических веществ на мембраны эритроцитов лежит индукция процессов перекисного окисления посредством генерации активных форм кислорода [18]. В свою очередь, интенсификация перекисного окисления липидов приводит к неспецифической дезорганизации структуры мембраны эритроцитов, сопровождающейся снижением осмотической и кислотной резистентности эритроцитов, [19] влекущей за собой нарушение гомеостаза железа [20, 21]. Процесс подтверждается повышенным уровнем ОЖСС и, напротив, снижением ферритина в сыворотке крови. Кроме этого, в научной литературе подчеркивается, что избыток внутриклеточных активных форм кислорода снижает дифференцировку клеток в мегакариоцитарном ростке, что может повлечь за собой нарушение продукции тромбоцитов [22–24]. Несмотря на то что уровни сывороточного ферритина и тромбоцитов крови взрослых группы наблюдения находились в диапазоне физиологических значений, обращает на себя внимание достоверная зависимость снижения уровней данных показателей от повышенного содержания меди, никеля и хрома в крови. Перечисленные факты могут свидетельствовать, что одной из возможных причин повышения уровня общей заболеваемости болезнями крови является хроническая аэрогенная экспозиция меди, никеля и хрома.

В проведенном исследовании не исключается вероятность изменения лабораторных показателей, а также показателей заболеваемости, связанная с возможным влиянием иных факторов (наследственность, половозрастные особенности, вредные привычки), не изученных в данной работе. Однако установленные модели зависимости изменения уровня отдельных изучаемых лабораторных показателей от повышенного содержания меди, никеля и хрома в крови не исключают возможного повышения частоты возникновения аллергического ринита, хронической болезни миндалин и аденоидов, хронического бронхита, болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, при повышенной концентрации изучаемых веществ в крови.

Заключение. Выполненные исследования позволили установить ассоциативные связи между изменением уровня показателей негативных эффектов со стороны органов дыхания, системы крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, и повышенным содержанием меди, никеля и хрома в крови. Биомаркерами негативных эффектов в виде формирования неспецифической и специфической сенсibilизации, хронического воспаления, сопровождающихся дисбалансом гуморального и клеточного звена иммунитета, являются гиперпродукция эозинофилов в назальном секрете, лимфоцитов в крови, IgG специфического к меди, снижение фагоцитарного индекса и числа; нарушения гомеостаза железа — повышение ОЖСС и снижение ферритина в сыворотке крови; индукции окислительных процессов — повышение МДА в плазме крови; истощение общей антиоксидантной активности организма — снижение АОА в плазме крови. Полученные результаты целесообразно использовать для раннего выявления и последующего обоснования адресных мер профилактики негативных последствий со стороны органов дыхания, системы крови и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, этиопатогенетически связанных с аэрогенным комбинированным воздействием оксидов никеля, хрома и меди.

Список литературы

1. Попова А.Ю. Стратегические приоритеты Российской Федерации в области экологии с позиции сохранения здоровья нации // Здоровье населения и среда обитания. 2014. № 2 (251). С. 4–7.
2. Ключев Н.Н., Яковенко Л.М. «Грязные» города России: факторы, определяющие загрязнение атмосферного воздуха // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. 2018. Т. 26. № 2. С. 237–250. doi: 10.22363/2313-2310-2018-26-2-237-250
3. Beelen R, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M, et al. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet*. 2014;383(9919):785–95. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62158-3
4. Зайцева Н.В., Жданова-Заплесвичко И.Г., Землянова М.А., Пережогин А.Н., Савиных Д.Ф. Опыт организации и проведения санитарно-эпидемиологических исследований по выявлению и доказательству связи нарушений здоровья населения с качеством атмосферного воздуха в зонах влияния хозяйствующих субъектов // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 1 (334). С. 4–15. doi: 10.35627/2219-5238/2021-334-1-4-15
5. Май И.В., Зайцева Н.В. Показатели риска и вреда здоровью населения в системе новых механизмов мониторинга и управления качеством воздуха // Здоровье населения и среда обитания. 2022. Т. 30. № 10. С. 7–15. doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-10-7-15
6. Marsili R. Flavors and off-flavors in dairy foods. In: McSweeney PLH, McNamara JP, eds. *Encyclopedia of Dairy Sciences (Third Edition)*. Academic Press; 2022:560–578. doi: 10.1016/B978-0-12-818766-1.00301-9
7. Engwa GA, Ferdinand PU, Nwalo FN, Unachukwu MN. Mechanism and health effects of heavy metal toxicity in humans. In: Karcioğlu O, Arslan B, eds. *Poisoning in the Modern World — New Tricks for an Old Dog?* London: IntechOpen; 2019. doi: 10.5772/intechopen.82511
8. Аликина И.Н., Долгих О.В. Иммунологические маркеры формирования бронхиальной астмы у детей в условиях контаминации биосред техногенными химическими факторами // Гигиена и санитария. 2022. Т. 101. № 6. С. 670–674. doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-6-670-674
9. Skalny AV, Lima TRR, Ke T, et al. Toxic metal exposure as a possible risk factor for COVID-19 and other respiratory infectious diseases. *Food Chem Toxicol*. 2020;146:111809. doi: 10.1016/j.fct.2020.111809
10. Газимова В.Г., Шастин А.С., Малых О.Л., Цепилова Т.М., Устюгова Т.С. Некоторые региональные аспекты заболеваемости трудоспособного населения Уральского

- федерального округа // Здоровье населения и среда обитания. 2021. Т. 29. № 11. С. 7–15. doi: 10.35627/2219-5238/2021-29-11-7-15
11. Тихонова И.В., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., Пескова Е.В., Игнатова А.М. Гигиеническая оценка аэрогенного воздействия взвешенных веществ на заболеваемость детей болезнями органов дыхания в зоне влияния источников выбросов металлургического производства // Анализ риска здоровью. 2020. № 3. С. 61–69. doi: 10.21668/health.risk/2020.3.07
 12. Willey JB, Pollock T, Thomson EM, et al. Exposure Load: Using biomonitoring data to quantify multi-chemical exposure burden in a population. *Int J Hyg Environ Health*. 2021;234:113704. doi: 10.1016/j.ijheh.2021.113704
 13. Roudier J, Balandraud N, Auger I. How RA associated HLA-DR molecules contribute to the development of antibodies to citrullinated proteins: The hapten carrier model. *Front Immunol*. 2022;13:930112. doi: 10.3389/fimmu.2022.930112
 14. Auger I, Balandraud N, Massy E, et al. Peptidylarginine deiminase autoimmunity and the development of anti-citrullinated protein antibody in rheumatoid arthritis: The hapten-carrier model. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(6):903–911. doi: 10.1002/art.41189
 15. Ban M, Langonné I, Goutet M, Hugué N, Pépin E. Simultaneous analysis of the local and systemic immune responses in mice to study the occupational asthma mechanisms induced by chromium and platinum. *Toxicology*. 2010;277(1–3):29–37. doi: 10.1016/j.tox.2010.08.010
 16. Меркулова Е.П., Колесникова С.Н. Хроническая назальная гиперреактивность // Медицинский совет. 2017. № 9. С. 60–64. doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-60-64
 17. Оди́рев А.Н., Чжоу С.Д., Ли Ц., Колосов В.П., Луценко М.Т. Нарушения мукоцилиарного клиренса при бронхиальной астме // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2010. № 37. С. 15–21.
 18. Садрисламова А.Р., Гусева П.М., Корнеева П.М. Иммунодефицитные состояния: патогенез, виды // Молодой ученый. 2022. № 1 (396). С. 39–41.
 19. Рыспекова Н.Н., Нурмухамбетов А.Н., Аскарлова А.Е., Аканов А.А. Роль тяжелых металлов в развитии анемий (обзор литературы) // Вестник КазНМУ. 2013. № 3 (2). С. 46–51.
 20. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Ночная Ю.А., Руднов В.А. Анемия воспаления: особенности, необходимость и возможность коррекции. Обзор литературы // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019. № 1. С. 20–35. doi: 10.21320/1818-474X-2019-1-20-35
 21. Потемина Т.Е., Волкова С.А., Кузнецова С.В., Перешейн А.В. Общие вопросы метаболизма железа и патогенеза железодефицитной анемии // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2020. № 3 (45). С. 125–137.
 22. Shinohara A, Imai Y, Nakagawa M, Takahashi T, Ichikawa M, Kurokawa M. Intracellular reactive oxygen species mark and influence the megakaryocyte-erythrocyte progenitor fate of common myeloid progenitors. *Stem Cells*. 2014;32(2):548–557. doi: 10.1002/stem.1588
 23. Mazzi S, Lordier L, Debili N, Raslova H, Vainchenker W. Megakaryocyte and polyploidization. *Exp Hematol*. 2018;57:1–13. doi: 10.1016/j.exphem.2017.10.001
 24. Mann Z, Sengar M, Verma YK, Rajalingam R, Raghav PK. Hematopoietic stem cell factors: Their functional role in self-renewal and clinical aspects. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:664261. doi: 10.3389/fcell.2022.664261
- ### References
1. Popova AY. Strategic priorities of the Russian Federation in the field of ecology from the position of preservation of health of the nation. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2014;(2(251)):4–7. (In Russ.)
 2. Klyuev NN, Yakovenko LM. “Dirty” cities in Russia: factors determining air pollution. *Vestnik Rossiyskogo Universiteta Druzhby Narodov. Seriya: Ekologiya i Bezopasnost' Zhiznedeystel'nosti*. 2018;26(2):237–250. doi: 10.22363/2313-2310-2018-26-2-237-250
 3. Beelen R, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M, et al. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet*. 2014;383(9919):785–95. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62158-3
 4. Zaitseva NV, Zhdanova-Zaplesvichko IG, Zemlyanova MA, Perezhogin AN, Savinykh DF. Experience in organizing and conducting epidemiological studies to detect and prove the causal relationship between ambient air quality and health disorders in the population of industrially contaminated sites. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021;(1(334)):4–15. (In Russ.) doi: 10.35627/2219-5238/2021-334-1-4-15
 5. May IV, Zaitseva NV. Population health risk and harm indicators in the system of new mechanisms for air quality monitoring and management. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2022;30(10):7–15. (In Russ.) doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-10-7-15
 6. Marsili R. Flavors and off-flavors in dairy foods. In: McSweeney PLH, McNamara JP, eds. *Encyclopedia of Dairy Sciences (Third Edition)*. Academic Press; 2022:560–578. doi: 10.1016/B978-0-12-818766-1.00301-9
 7. Engwa GA, Ferdinand PU, Nwalo FN, Unachukwu MN. Mechanism and health effects of heavy metal toxicity in humans. In: Karciglu O, Arslan B, eds. *Poisoning in the Modern World – New Tricks for an Old Dog?* London: IntechOpen; 2019. doi: 10.5772/intechopen.82511
 8. Alikina IN, Dolgikh OV. Immunological markers of the development of bronchial asthma under conditions of contamination by bio-mediated technogenic chemical factors in children. *Gigiena i Sanitariya*. 2022;101(6):670–674. (In Russ.) doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-6-670-674
 9. Skalny AV, Lima TRR, Ke T, et al. Toxic metal exposure as a possible risk factor for COVID-19 and other respiratory infectious diseases. *Food Chem Toxicol*. 2020;146:111809. doi: 10.1016/j.fct.2020.111809
 10. Gazimova VG, Shastin AS, Malykh OL, Tsepilova TM, Ustyugova TS. Some regional aspects of disease incidence in the working-age population of the Ural Federal District. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021;29(11):7–15. (In Russ.) doi: 10.35627/2219-5238/2021-29-11-7-15
 11. Tikhonova IV, Zemlyanova MA, Kol'dibekova YuV, Peskova EV, Ignatova AM. Hygienic assessment of aerogenic exposure to particulate matter and its impacts on morbidity with respiratory diseases among children living in a zone influenced by emissions from metallurgical production. *Health Risk Analysis*. 2020;(3):60–68. doi: 10.21668/health.risk/2020.3.07.eng
 12. Willey JB, Pollock T, Thomson EM, et al. Exposure Load: Using biomonitoring data to quantify multi-chemical exposure burden in a population. *Int J Hyg Environ Health*. 2021;234:113704. doi: 10.1016/j.ijheh.2021.113704
 13. Roudier J, Balandraud N, Auger I. How RA associated HLA-DR molecules contribute to the development of antibodies to citrullinated proteins: The hapten carrier model. *Front Immunol*. 2022;13:930112. doi: 10.3389/fimmu.2022.930112
 14. Auger I, Balandraud N, Massy E, et al. Peptidylarginine deiminase autoimmunity and the development of anti-citrullinated protein antibody in rheumatoid arthritis: The hapten-carrier model. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(6):903–911. doi: 10.1002/art.41189
 15. Ban M, Langonné I, Goutet M, Hugué N, Pépin E. Simultaneous analysis of the local and systemic immune responses in mice to study the occupational asthma mechanisms induced by chromium and platinum. *Toxicology*. 2010;277(1–3):29–37. doi: 10.1016/j.tox.2010.08.010
 16. Merkulova EP, Kolesnikova SN. Chronic nasal hyper-reactivity (current classifications, clinical pattern, diagnosis). *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(9):60–64. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-60-64
 17. Odireev AN, Zhou XD, Li Q, Kolosov VP, Lutsenko MT. Mucociliary clearance disturbances in bronchial asthma. *Bulleten' Fiziolonii i Patologii Dykhaniya*. 2010;(37):15–21. (In Russ.)
 18. Sadrislamova AR, Guseva PM, Korneeva VM. [Immunodeficiency states: pathogenesis, types.] *Molodoy Uchenyy*. 2022;(1(396)):39–41. (In Russ.)
 19. Ryspekova NN, Nurmukhambetov AN, Askarova AE, Akanov AA. Role of heavy metals in anemia (Review). *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo Meditsinskogo Universiteta*. 2013;(3-2):46–51. (In Russ.)
 20. Orlov YuP, Govorova NV, Nochnaja YuA, Rudnov VA. Anemia of inflammation: features, the necessity for and possibility of correction (literature review). *Vestnik Intensivey Terapii imeni A.I. Saltanova*. 2019;(1):20–35. (In Russ.) doi: 10.21320/1818-474X-2019-1-20-35
 21. Potemina TE, Volkova CA, Kuznetsova SV, Pereshein AV. General issues of iron metabolism and pathogenesis of iron deficiency anemia. *Vestnik Meditsinskogo Instituta "REAVIZ": Reabilitatsiya, Vrach i Zdorov'e*. 2020;(3(45)):125–137. (In Russ.)
 22. Shinohara A, Imai Y, Nakagawa M, Takahashi T, Ichikawa M, Kurokawa M. Intracellular reactive oxygen species mark and influence the megakaryocyte-erythrocyte progenitor fate of common myeloid progenitors. *Stem Cells*. 2014;32(2):548–557. doi: 10.1002/stem.1588
 23. Mazzi S, Lordier L, Debili N, Raslova H, Vainchenker W. Megakaryocyte and polyploidization. *Exp Hematol*. 2018;57:1–13. doi: 10.1016/j.exphem.2017.10.001
 24. Mann Z, Sengar M, Verma YK, Rajalingam R, Raghav PK. Hematopoietic stem cell factors: Their functional role in self-renewal and clinical aspects. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:664261. doi: 10.3389/fcell.2022.664261

