

© Челакова Ю.А., Долгих О.В., 2020

УДК 616.1:576

Особенности иммунного статуса рабочих нефтехимического производства с патологией сердечно-сосудистой системы

Ю.А. Челакова, О.В. Долгих

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

Резюме: Цель работы – оценка особенностей иммунной регуляции у рабочих нефтехимических предприятий с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС). *Материалы и методы.* Выборка пациентов была поделена по принципу наличия заболеваний СССР (группа наблюдения – 115 человек) и их отсутствия (группа сравнения – 56 человек). Для всех пациентов производился химико-аналитический анализ биосред на содержание бензола методом газовой хроматографии. Исследование фагоцитоза клеток проводили с использованием формализированных эритроцитов барана. Содержание IgG, специфического к бензолу, определяли аллергосорбентным методом. Фенотипирование CD-лимфоцитов проводили на проточном цитометре методом мембранной иммунофлюоресценции с использованием панели меченых моноклональных антител к мембранным CD-рецепторам. Определение уровня экспрессии TNFR, p53, Bcl-2, bax проводили с использованием соответствующих МКАТ. Определение IgE общего, СА 19-9, ПСА, интерлейкина-6, VEGF проводили ИФА-методом. Статистический анализ данных проводился методами описательной статистики и сравнения выборок. Достоверность отличий между группами считали значимыми при $p \leq 0,05$. *Результаты.* По результатам химико-аналитических исследований отмечается избыточная по отношению к референтному уровню контаминация бензолом. По результатам иммунологических исследований установлено повышение фагоцитарной активности клеток. Отмечаются достоверные изменения показателей CD-иммунограммы: повышение уровня CD16+ клеток эффекторов, активация T-супрессорных лимфоцитов CD127-, увеличение показателей Annexin V-FITC+7ADD-негативных клеток, TNFR, p53, bcl-2, bax, а также дефицит уровня CD19+, CD25+, CD95+ лимфоцитов как по отношению к норме, так и группе контроля. Установлено повышение общей и специфической к бензолу сенсибилизации организма, уровня онкомаркеров СА 19-9 и ПСА, интерлейкина-6 и фактора роста эндотелия сосудов VEGF, что характеризует особенности индикаторных показателей иммунного гомеостаза и отвечает за патогенез и формирование нарушений СССР. *Выводы.* Достоверные ассоциации иммунологических показателей в виде нарушений функции программированной клеточной гибели с одновременной активацией процессов специфической сенсибилизации формируют особенности иммунологического статуса работающих на нефтехимическом производстве, имеющих в анамнезе патологию сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: иммунный статус, нефтехимическое производство, сердечно-сосудистая система, бензол, CD-иммунограмма.

Для цитирования: Челакова Ю.А., Долгих О.В. Особенности иммунного статуса рабочих нефтехимического производства с патологией сердечно-сосудистой системы // Здоровье населения и среда обитания. 2020. № 5 (326). С. 47–51 DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-326-5-47-51>

Peculiarities of the Immune Status of Petrochemical Workers with Cardiovascular Diseases

Yu.A. Chelakova, O.V. Dolgikh

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

Abstract. *Objective:* The purpose of our research was to assess characteristics of immune regulation in petrochemical workers suffering from cardiovascular diseases (CVD). *Materials and methods:* Our sample was divided into two groups: an observation group consisting of 115 people with CVD and a reference group of 56 people. Blood benzene was assayed by gas chromatography. Cellular phagocytosis was examined using formalinized sheep erythrocytes. The IgG content specific to benzene was measured using the allergosorbent test. CD-lymphocytes were phenotyped on a flow cytometer via membrane immune fluorescence and applying a panel of labeled monoclonal antibodies to membrane CD-receptors. Expression of TNFR, p53, Bcl-2, and bax was determined by applying relevant monoclonal antibodies. We used the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to determine total IgG, CA 19-9, prostate-specific antigen (PSA), interleukin-6, and VEGF. Statistical data analysis was performed using techniques of descriptive statistics and sample comparison. Inter-group differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$. *Results:* Chemical analytical tests revealed an excess benzene burden in the test group against the reference one. Immunoassays showed higher cellular phagocytic activity. We detected significant changes in CD-immunogram parameters such as increased concentrations of CD16+ effector cells, activation of T-suppressors lymphocytes CD127-, an increase in Annexin V-FITC+7ADD-negative cells, TNFR, p53, bcl-2, bax, as well as the deficiency of CD19+, CD25+, CD95+ lymphocytes both against the reference group and physiological standards. We also determined an increase in total and benzene-specific sensitization of the body, elevated concentrations of tumor markers CA 19-9 and PSA, interleukin-6, and the growth factor of vessels endothelium VEGF. All these changes characterized the features of immune homeostasis indicators and were responsible for pathogenesis and development of cardiovascular diseases. *Conclusions:* Significant associations of immunologic parameters in the form of functional disorders in programmed cells death with simultaneous activation of specific sensitization processes create specific immunologic status of petrochemical workers with cardiovascular diseases in their medical history.

Key words: immune status, petrochemical production, cardiovascular system, benzene, CD-immunogram.

For citation: Chelakova Yu.A., Dolgikh O.V. Peculiarities of the immune status of petrochemical workers with cardiovascular diseases. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2020; (5(326)):47–51. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-326-5-47-51>

Author information: Chelakova Yu.A., <https://orcid.org/0000-0002-9421-6536>; Dolgikh O.V., <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>.

Введение. Нефтехимическая отрасль относится к базовым сегментам промышленности и является достаточно опасной для здоровья ее работников [1]. Несмотря на улучшение условий труда для людей, занятых в сфере нефтедобычи, за последние 20–30 лет, тем не менее, наличие сочетанного действия производственных факторов (тяжелый физический

труд, воздействие химических веществ, повышенное нервно-эмоциональное напряжение) является главной причиной коморбидных состояний [2–7].

К основным заболеваниям у работающих в нефтедобывающей отрасли, которые могут встречаться как отдельно, так и совместно, можно отнести заболевания сердечно-сосудистой

системы (ССС), заболевания нервной системы, заболевания органов пищеварения, при этом наибольший вклад в смертность работающего населения имеют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [8, 9]. Считается, что высокая смертность от заболеваний ССС и ее полиэтиологичность могут быть обусловлены воздействием ароматических углеводородов — основных продуктов нефтехимического производства [10]. Самый токсичный из них — бензол, который в больших концентрациях действует негативно на центральную нервную систему, а при длительном воздействии в малых дозах оказывает токсичное действие на кровь и кроветворные органы [11, 12]. Влияние бензола приводит к снижению уровня циркулирующих Т- и В-лимфоцитов и торможению пролиферации лимфоцитов [13], при этом наибольшее воздействие оказывается на Т-систему иммунитета, поскольку она участвует в биотрансформации бензола [14–17].

Сохранение профессионального здоровья, профессионального долголетия при помощи современных технологий, снижения уровня заболеваемости и травматизма — одна из основных задач в системе здравоохранения, поскольку экономический подъем государства связан с трудоспособным населением¹ [18].

Целью данной работы является оценка особенностей иммунной регуляции у работников нефтехимического производства с патологией сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы. Производилось углубленное исследование состояния здоровья для 171 пациента в возрасте от 23 до 60 лет, занятого на нефтедобывающем предприятии. В выборку вошли мужчины, работающие как операторами, так и в администрации компании. Выборка пациентов была поделена по принципу наличия заболеваний ССС и их отсутствия. В группу наблюдения вошли 115 человек в возрасте $45,74 \pm 0,82$ лет, в анамнезе которых отмечалось наличие сердечно-сосудистых заболеваний. В группу контроля вошли 56 пациентов в возрасте $33,62 \pm 0,93$, условно здоровых, не имеющих в анамнезе заболеваний, связанных с патологией ССС.

Для всех пациентов производился химико-аналитический анализ биосред на содержание химических веществ, характерных для нефтехимического производства (бензол). Анализ проводился при помощи метода газохроматографического количественного определения ароматических углеводородов в биосредах (кровь) согласно МУК 4.1.765–99².

Исследование фагоцитарной активности клеток проводили с использованием в качестве объектов фагоцитоза формализированных эритроцитов барана.

Определение в сыворотке крови общего иммуноглобулина класса Е проводили при помощи иммуноферментного анализа.

Содержание специфического к поллютанту (бензолу) иммуноглобулина класса G (IgG) определяли в аллергосорбентном тесте с ферментной меткой. Идентифицировали специфические

реагины с использованием конъюгированных с пероксидазой антител.

Фенотипирование CD-лимфоцитов проводили на проточном цитометре FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson» с использованием универсальной программы CellQuest.Pro. Определение популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD16+, CD19+, CD25+, CD95+, CD127-) проводили методом мембранной иммунофлюоресценции с использованием панели меченых моноклональных антител к мембранным CD-рецепторам («Becton Dickinson», USA), при этом регистрировали суммарно не менее 10 000 событий.

Для определения уровня экспрессии к фактору некроза опухоли- α 1-го типа (TNFR-tumor necrosis factor receptor 1) использовали цитофлюориметрический метод, основанный на взаимодействии соответствующих моноклональных антител (МКАТ) с мембранным рецептором к TNF α .

Определение уровня экспрессии белков Bcl-2, bax проводили с использованием соответствующих МКАТ («BC», США) и одновременным проведением процедуры отрицательного изотопического контроля.

Определение внутриклеточного маркера апоптоза p53-протеина проводилось с помощью МКАТ против белка p53, конъюгированных с PE.

Регистрацию апоптоза лимфоцитов проводили методом, основанным на определении экспрессии на наружной мембране молекул фосфатидилсерина с помощью аннексина V, конъюгированного с FITC (Annexin V-FITC) и фрагментации ДНК с помощью витального красителя 7-AAD (7-amino-actinomycin D) («BC», USA).

Маркеры клеточной пролиферации (CA 19-9, ПСА), цитокины (интерлейкин-6) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) определяли с помощью иммуноферментного анализа (тест-системы фирмы «Вектор-Бест», г. Новосибирск) на анализаторе «Elx808IU».

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи методов математической статистики и пакета прикладных программ Statistica 6.0. Статистический анализ данных проводился с использованием t-критерия Стьюдента и U Манна — Уитни. Характер статистического распределения по выборкам устанавливали по критерию согласия — χ^2 . Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные признаки представлены как $M \pm m$ (среднее арифметическое $\pm$ ошибка среднего). Достоверность отличий между группами считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования. Разделение пациентов на выборки по принципу наличия и отсутствия патологий ССС выявило различия в таких параметрах, как возраст и стаж. Стаж работы в группе сравнения был в два раза ниже ($p \leq 0,05$), чем в группе наблюдения, при этом возраст сотрудников в данной группе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) был выше в 1.4 раза ($p \leq 0,05$), что свидетельствует о роли возрастного и «стажевого» показателей в развитии ССЗ.

¹ О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 254 с.

² МУК 4.1.763–4.1.779–99 «Определение химических соединений в биологических средах»: Сборник методических указаний. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000. 152 с.

По результатам химико-аналитических исследований на содержание углеводов, поступление в рабочую зону которых характерно для нефтехимического производства, отмечается достоверное превышение референтного уровня содержания бензола в крови как в группе наблюдения, так и в контрольной группе (у 64,8 % и 61,4 % соответственно) ($p \leq 0,05$). При этом в группе наблюдения уровень бензола в крови выше, чем в контрольной группе на 10 % ($p \leq 0,05$) (табл. 1).

По результатам иммунологических исследований в группе наблюдения установлены достоверные различия в показателях фагоцитарной активности относительно группы сравнения: увеличение процента фагоцитоза в 1,08 раза, фагоцитарного числа в 1,11 раза и абсолютного фагоцитоза в 1,13 раза ($p \leq 0,05$).

Отмечаются достоверные изменения в показателях CD-иммунограммы: абсолютное и относительное содержание рецепторных маркеров различных фенотипов лимфоцитов. Группа наблюдения имела повышенный относительно контрольной группы уровень CD16+ клеток эффекторов, абсолютных (выше в 1,1 раз) и относительных (выше в 1,2 раза) лимфоцитов, ответственных за противоопухолевый иммунитет; пониженный уровень CD19+ абсолютных (ниже в 1,2 раза) и относительных (ниже в 1,25 раз) лимфоцитов ($p \leq 0,05$). Наблюдается снижение относительно контрольной группы CD25+ абсолютных (ниже в 1,3 раза) и относительных (ниже в 1,34 раза) лимфоцитов, отвечающих за эффективность клеточного ответа, при этом у 58,2 % работников группы наблюдения отмечается снижение показателя по отношению к референтному уровню. Группы наблюдения и контроля характеризуются снижением уровня рецептора клеточной смерти абсолютных и относительных значений CD95+ Т-лимфоцитов, выходящих за пределы нижней границы диапазона нормы ($p \leq 0,05$), при этом в группе наблюдения имеется более выраженное снижение относительных (дефицит в 1,23 раз) и абсолютных (дефицит в 1,25 раз) лимфоцитов относительно контрольной группы.

Количество CD127- абсолютных и относительных Т-регуляторных лимфоцитов, обладающих супрессивной активностью, в исследуемых группах характеризовалось повышенными относительно верхней границы нормы величинами, при этом различий с группой контроля не наблюдалось.

Показатель клеточной гибели (Annexin V-FITC+7ADD-негативные клетки) в исследуемых группах имел достоверное двукратное превышение верхней границы нормы, однако в группе наблюдения с заболеваниями ССС

данный показатель был выше в 1,2 раза относительно контрольной группы, что указывает на преимущественную гибель клеток по пути апоптоза ($p \leq 0,05$).

Уровень содержания транскрипционного фактора p53 отличался в исследуемых группах многократным достоверным превышением верхней границы нормы ($p \leq 0,05$) (в 6,8 раза в группе наблюдения и в 6,7 раза в группе контроля). Отмечается экспрессия p53 в группе наблюдения более чем в 1,01 раза относительно контрольной группы ($p \leq 0,05$). Величина уровня рецептора поверхностного мембранного фактора TNFR, как и антиапоптотического фактора, контролирующего агрессию иммунного ответа Bcl-2, а также рецепции апоптоза bax в обеих группах превышала верхнюю границу нормы в 2,7 раза и в 1,3 раза соответственно ($p \leq 0,05$) без достоверности межгрупповых различий.

Уровень экспрессии фетальных белков СА 19-9 и ПСА в группе наблюдения оказался выше данных показателей в контрольной группе (в 1,15 и 1,3 раза соответственно) ($p \leq 0,05$), при этом значения показателей находились в пределах нормы.

Зафиксирован повышенный в 1,14 раз относительно контрольной группы уровень фактора роста эндотелия сосудов VEGF ($p \leq 0,05$), что указывает на преимущественное формирование сосудистых нарушений в группе работников, контактированных бензолом. Цитокиновый профиль по критерию уровня интерлейкина-6 имел достоверные ($p \leq 0,05$) различия между группами, оставаясь в пределах нормы, при этом группа контроля имела более низкий уровень показателя (в 1,3 раза) относительно группы наблюдения (табл. 2).

Отмечается более высокий уровень общей сенсибилизации (IgE общий) в группе наблюдения по отношению к группе контроля в 1,25 раз ($p \leq 0,05$).

Одновременно у 45,2 % работников группы наблюдается повышенный по сравнению с референтным уровнем специфический IgG к бензолу. При этом данный показатель достоверно повышен на 10 % по отношению к контрольной группе ($p \leq 0,05$) (табл. 3).

Достоверные изменения иммунорегуляторных показателей (CD-иммунограмма), а также показателей, отвечающих за функцию программированной клеточной гибели, с одновременной активацией уровня показателей процессов сенсибилизации и онкопролиферации формируют особенности иммунологического статуса работников с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС) в условиях нефтехимического производстве.

Таблица 1. Сравнительная оценка контаминации бензолом крови работающих, занятых на нефтехимическом производстве

Table 1. Comparative assessment of blood benzene concentrations in the petrochemical workers

Показатель / Indicator	Референтный уровень / Reference level	Группа наблюдения / Observation group (n = 115), M ± m	Контрольная группа / Control group (n = 56), M ± m
Бензол [кровь], мкг/см ³ / Benzene [blood], µg/cm ³	0,0	0,000486 ± 0,000074*/**	0,000445 ± 0,000116

Примечание: * — разница достоверна относительно референтного уровня ($p \leq 0,05$).

** — разница достоверна относительно контрольной группы ($p \leq 0,05$).

Notes: * — the difference with the reference level was statistically significant ($p \leq 0,05$);

** — the difference with the control group was statistically significant ($p \leq 0,05$).

Таблица 2. Иммунологические показатели мужчин, занятых на нефтехимическом производстве

Table 2. Immunological indicators of men employed in the petrochemical production

Показатель / Indicator	Референтный уровень / Reference level	Группа наблюдения / Observation group (n = 115) M ± m	Контрольная группа / Control group (n = 56) M ± m
Процент фагоцитоза / Percentage of phagocytosis, %	35–60	53,261 ± 1,82**	49,089 ± 2,204
Фагоцитарное число, у.е. / Phagocytic index, c.u.	0,8–1,2	1,025 ± 0,051**	0,920 ± 0,059
Абсолютный фагоцитоз, 10 ⁹ /дм ³ / Absolute phagocytosis, 10 ⁹ /dm ³	0,964–2,988	2,330 ± 0,152**	2,061 ± 0,215
CD16+CD56+-лимфоциты, отн. / CD16+CD56+-lymphocytes, relative, %	5–27	17,589 ± 1,924**	15,750 ± 2,642
CD16+CD56+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /дм ³ / CD16+CD56+-lymphocytes, absolute, 10 ⁹ /dm ³	0,09–0,59	0,387 ± 0,059**	0,348 ± 0,08
CD3+CD19+-лимфоциты, отн. / CD3+CD19+-lymphocytes, relative, %	6–25	9,661 ± 1,096**	12,083 ± 3,157
CD3+CD19+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /дм ³ / CD3+CD19+-lymphocytes, absolute, 10 ⁹ /dm ³	0,09–0,66	0,214 ± 0,032**	0,256 ± 0,066
CD3+CD127-лимфоциты, отн. / CD3+CD127-lymphocytes, relative, %	0,8–1,2	3,514 ± 1,028*/**	6,307 ± 2,112
CD3+CD127-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /дм ³ / CD3+CD127-lymphocytes, absolute, 10 ⁹ /dm ³	0,015–0,04	0,078 ± 0,025*/**	0,140 ± 0,046
CD3+CD25+-лимфоциты, отн. / CD3+CD25+-lymphocytes, relative, %	13–24	11,509 ± 2,294*/**	15,409 ± 3,879
CD3+CD25+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /дм ³ / CD3+CD25+-lymphocytes, absolute, 10 ⁹ /dm ³	0,19–0,56	0,253 ± 0,055**	0,330 ± 0,094
CD3+CD95+-лимфоциты, отн. / CD3+CD95+-lymphocytes, relative, %	39–49	21,745 ± 3,283*/**	26,727 ± 5,261
CD3+CD95+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /дм ³ / CD3+CD95+-lymphocytes, absolute, 10 ⁹ /dm ³	0,63–0,97	0,450 ± 0,07*/**	0,562 ± 0,125
Annexin V-FITC+7AAD негат.клетки / Annexin V-FITC+7AAD negative cells, %	1,5–2,5	4,912 ± 1,669*/**	4,288 ± 1,872
p53, %	1,2–1,8	12,265 ± 1,913*/**	12,095 ± 3,448
TNFR, %	1–1,5	4,099 ± 1,036*/**	4,157 ± 1,72
Bcl-2, %	1–1,5	2,469 ± 0,992*	2,955 ± 1,213
Bax, %	5–9	12,265 ± 1,913*/**	12,095 ± 3,448
CA-19-9, единиц/мл / CA-19-9, units/ml	0–35	7,289 ± 1,482**	6,331 ± 1,446
ПСА, нг/мл / PSA, ng/ml	0–3,9	0,621 ± 0,151**	0,466 ± 0,079
VEGF, пг/мл / VEGF, pg/ml	10–700	208,048 ± 35,685**	182,462 ± 49,02
Интерлейкин-6, пг/мл / Interleukin-6, pg/ml	0–10	2,511 ± 0,459**	1,888 ± 0,601

Примечание: * – разница достоверна относительно референтного уровня ($p \leq 0,05$).

** — разница достоверна относительно контрольной группы ($p \leq 0,05$).

Notes: * – the difference with the reference level was statistically significant ($p < 0.05$);

** – the difference with the control group was statistically significant ($p \leq 0.05$).

Таблица 3. Показатели гиперчувствительности взрослого населения, занятого на нефтехимическом производстве

Table 3. Indicators of hypersensitivity of the adult population employed in the petrochemical production

Показатель / Indicator	Референтный уровень / Reference level	Группа наблюдения / Observation group (n = 115) М ± m	Контрольная группа / Control group (n = 56) М ± m
IgE общий, МЕ/см ³ / IgE total, МЕ/см ³	0–149,9	143,16 ± 47,596**	114,624 ± 44,696
IgG спец. к бензолу, у.е. / IgG specific to benzene, c.u.	0–0,15	0,177 ± 0,027*/**	0,163 ± 0,036

Примечание: * – разница достоверна относительно референтного уровня ($p \leq 0,05$).

** – разница достоверна относительно контрольной группы ($p \leq 0,05$).

Notes: * – the difference with the reference level was statistically significant ($p \leq 0.05$);

** – the difference with the control group was statistically significant ($p \leq 0.05$).

Заключение. Таким образом, у работников с патологией ССС, занятых на нефтехимическом производстве, выявлено достоверное по отношению к норме и группе без патологий ССС течение процессов активации клеточного звена иммунитета, выражающееся в увеличении показателей фагоцитарной активности клеток, повышении уровня CD16+ клеток эффекторов, Т-супрессорных лимфоцитов CD127-, увеличении показателей Annexin V-FITC+7ADD-негативных клеток, TNFR, p53, bcl-2, bax с одновременным дефицитом уровня CD19+,

CD25+, CD95+ лимфоцитов. Отмечается гиперпродукция белков-маркеров общей и специфической сенсибилизации организма, а также онкомаркеров СА 19-9 и ПСА, факторов цитокинового профиля интерлейкина-6, фактора роста эндотелия сосудов VEGF, что в свою очередь характеризует изменения индикаторных показателей иммунного гомеостаза, провоцирующих развитие сценария альтерации эндотелиоцитов с формированием нарушений ССС в условиях особенностей факторной нагрузки нефтехимического производства.

Список литературы
(пп. 13, 16 см. References)

- Каримова Л.Р., Гимаева З.Ф., Капцов В.А. и др. Оценка риска здоровью работников при воздействии комплекса производственных факторов в условиях нефтехимических производств // Здоровье населения и среда обитания. 2017. № 3 (288). С. 30–35.
- Гимранова Г.Г., Бакиров А.Б., Шайхлисламова Э.Р. и др. Распространенность основных неинфекционных, производственно-обусловленных заболеваний у работников нефтедобывающей отрасли // Медицина труда и экология человека. 2016. № 1 (5). С. 5–15.
- Алексеев В.Д., Симонова Н.Н., Зуева Т.Н. Влияние производственных факторов на состояние здоровья работников нефтедобычи при вахтовой организации труда в Заполярье // Экология человека. 2009. № 6. С. 47–50.
- Устинова О.Ю., Аминова А.И., Пономарева Т.А. Ранняя диагностика патологии печени у работников предприятий нефтедобычи // Здоровье населения и среда обитания. 2012. № 9 (234). С. 23–25.
- Носов А.Е., Байдина А.С., Власова Е.М. и др. Анализ variability ритма сердца при нарушении сердечной деятельности у работников нефтедобывающего предприятия // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 1. С. 41–45.
- Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16, № 6. С. 5–56.
- Гимранова Г.Г., Бакиров А.Б., Каримова Л.К. Комплексная оценка условий труда и состояния здоровья нефтяников // Медицина труда и промышленная экология. 2009. № 8. С. 1–5.
- Фомченко Н.Е., Воропаев Е.В., Саливончик С.П. Молекулярно-генетические аспекты в изучении сердечно-сосудистой патологии // Проблемы здоровья и экологии. 2009. № 2 (20). С. 42–48.
- Шамсиахметова Г.И. Профессиональные заболевания на предприятиях нефтяной промышленности // Молодой ученый. 2016. № 16 (120). С. 460–463.
- Байдина А.С., Носов А.Е., Алексеев В.Б. Факторы риска метаболического синдрома у работников нефтедобывающего предприятия // Экология человека. 2013. № 12. С. 44–47.
- Зайцева Н.В., Землянова М.А., Тарантин А.В. Нарушения белкового состава крови человека в условиях воздействия ароматических углеводородов // Экология человека. 2013. № 7. С. 15–26.
- Оруджов Р.А., Джафарова Р.Э. Изменение состояния нервной системы и показателей периферической крови на фоне интоксикации бензолом в эксперименте // Анализ риска здоровью. 2017. № 4. С. 108–116.
- Михайлова И.В., Смолягин А.И., Красиков С.И., Караулов А.В. Влияние бензола на иммунную систему и некоторые механизмы его действия // Иммунология. 2014. Т. 35. № 1. С. 51–55.
- Гимранова Г.Г., Бакиров А.Б., Масыгутова Л.М. и др. Некоторые аспекты иммунологического статуса работников нефтедобывающей промышленности // Профессия и здоровье: Материалы VIII Всероссийского конгресса Общероссийская общественная организация «Здоровье работающего населения России», Учреждение Российской академии медицинских наук, Научно-исследовательский институт медицины труда РАМН. М., 2009. С. 117–119.
- Сибиряк С.В., Юсупова Р.Ш., Курчатова Н.Н. Иммунофенотипирование лимфоцитов в клинической практике: Краткое метод. руководство. Уфа, 1997. 26 с.
- Измеров Н.Ф. Национальная система медицины труда как основа сохранения здоровья работающего населения России // Здравоохранение Российской Федерации. 2008. № 1. С. 7–8.
- Gimranova GG, Bakirov AB, Shaikhislamova ER, et al. Prevalence of main non-infectious work-related diseases among oil extraction workers. *Meditsina Truda i Ekologiya Cheloveka*. 2016; (1(5)):5–15. (In Russian).
- Alekseenko VD, Simonova NN, Zueva TN. Influence of industrial factors on health status of oil production workers during rotations in Polar region. *Human Ecology*. 2009; (6):47–50. (In Russian).
- Ustinova OYu, Aminova AI, Ponomareva TA. Early diagnosis of liver disease in employees of oil production companies. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2012; (9(234)):23–25. (In Russian).
- Nosov AE, Baydina AS, Vlasova EM, et al. Analysis of the heart rate variability in cardiac abnormalities in workers employed in oil production. *Gigiena i Sanitariya*. 2016; 95(1): 41–45. (In Russian).
- Oganov RG, Denisov IN, Simanenkova VI, et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2017; 16(6):5–56. (In Russian).
- Gimranova GG, Bakirov AB, Karimova LK. Complex evaluation of work conditions and health state of oil industry workers. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya*. 2009; (8):1–5. (In Russian).
- Fomchenko NE, Voropaev EV, Salivonchik SP. Molecular and genetic aspects in studying of cardiovascular pathology. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii*. 2009; (2(20)):42–48. (In Russian).
- Shamsiakhmetova GI. Occupational diseases in the oil industry. *Molodoi Uchenyi*. 2016; (16(120)):460–463. (In Russian).
- Baidina AS, Nosov AE, Alekseev VB. Metabolic syndrome risk factors among oil production enterprise employees. *Human Ecology*. 2013; (12):44–47. (In Russian).
- Zaytseva NV, Zemlyanova MA, Tarantin AV. Human protein blood count disorders under impact of aromatic hydrocarbons. *Human Ecology*. 2013; (7):15–26. (In Russian).
- Orujov RA, Dzhaferova RE. Changes in the nervous system state and peripheral blood parameters under benzene intoxication during an experiment. *Health Risk Analysis*. 2017; (4):108–116. (In Russian).
- Ward JB Jr, Ammenheuser MM, Bechtold WE, et al. hprt mutant lymphocyte frequencies in workers at a 1,3-butadiene production plant. *Environ Health Perspect*. 1994; 102(Suppl 9):79–85. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.94102s979>
- Mikhaylova IV, Smolyagin AI, Krasikov SI, et al. The impact of benzene on the immune system and some of the mechanisms of its action. *Immunologiya*. 2014; 35(1):51–55. (In Russian).
- Gimranova GG, Bakirov AB, Masyagutova LM, et al. Some aspects of the immunological status of oil industry workers. In: *Profession and Health: Proceedings of the VIII Russian Congress on Workers' Health*. Moscow, 2009, pp. 117–119. (In Russian).
- Sata F, Araki S, Tanigawa T, et al. Changes in T cells subpopulations in lead workers. *Environ Res*. 1998; 76(1):61–64. DOI: <https://doi.org/10.1006/enrs.1997.3790>
- Sibiryak SV, Yusupova RSh, Kurchatova NN. Immunophenotyping of lymphocytes in clinical practice: brief guidelines. Ufa, 1997. 26 p. (In Russian).
- Izmerov NF. The national occupational medicine system as a basis for maintaining the health of Russia's working people. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*. 2008; (1):7–8. (In Russian).

Контактная информация:

Долгих Олег Владимирович доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
e-mail: oleg@fcrisk.ru

Corresponding author:

Oleg V. Dolgikh, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies
e-mail: oleg@fcrisk.ru