

Боклаженко Е.В., Бодиенкова Г.М.

## Сравнительная оценка фенотипического состава лимфоцитов у пациентов с профессиональной патологией различного генеза

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»,  
665827, Ангарск

**Введение.** Одним из важных аспектов в современных исследованиях является изучение роли фенотипического состава лимфоцитов в развитии разнообразных патологических процессов.

**Цель исследования** заключалась в сравнительной оценке фенотипического состава лимфоцитов и их межклеточной кооперации у пациентов с нейросенсорной тугоухостью (НСТ), с вибрационной болезнью (ВБ) от воздействия локальной вибрации, с ВБ от сочетанного воздействия общей и локальной вибрации, хронической ртутной интоксикации (ХРИ).

**Материал и методы.** Фенотипический состав лимфоцитов оценивали методом непрямой иммунофлуоресценции с помощью моноклональных антител к молекулам CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>.

**Результаты.** Установлено, что общей закономерностью изменений иммунофенотипа лимфоцитов у пациентов с профессиональной патологией, индуцированной воздействием физических и химических факторов, является гиперактивация иммунных реакций, характеризующаяся возрастанием численности лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>) различной степени выраженности. Различия между сравниваемыми группами характеризовались увеличением количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) у лиц с НСТ относительно пациентов с ВБ от сочетанного воздействия общей и локальной вибрации, возрастанием натуральных киллеров (CD16<sup>+</sup>) по сравнению с ВБ от воздействия локальной вибрации. У последних зарегистрированы более низкие показатели маркеров ранней стадии активации лимфоцитов (CD25<sup>+</sup>), чем при ВБ, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации и ХРИ. Выявлены особенности патогенетически значимых межклеточных взаимодействий, проявляющиеся различием в количестве и составе корреляционных пар.

**Заключение.** Выявленные изменения фенотипического состава лимфоцитов и их кооперации у пациентов с профессиональной патологией, сформировавшейся при воздействии физических и химических факторов, по-видимому, могут быть обусловлены специфической воздействующих производственных факторов и, как следствие, степенью выраженности патологического процесса.

**Ключевые слова:** вибрационная болезнь; профессиональная нейросенсорная тугоухость; хроническая ртутная интоксикация; лимфоциты; иммунореактивность

**Для цитирования:** Боклаженко Е.В., Бодиенкова Г.М. Сравнительная оценка фенотипического состава лимфоцитов у пациентов с профессиональной патологией различного генеза. Гигиена и санитария. 2020; 99 (10): 1067-1072. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-10-1067-1072>

**Для корреспонденции:** Боклаженко Елена Валерьевна, канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск. E-mail: immun11@yandex.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках средств, выделяемых для выполнения государственного задания ФГБНУ ВСИМЭИ.

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В.; сбор и обработка материала – Боклаженко Е.В., Бодиенкова Г.М.; статистическая обработка – Боклаженко Е.В.; написание текста – Боклаженко Е.В., Бодиенкова Г.М.; редактирование – Бодиенкова Г.М.

Поступила 10.07.2020

Принята к печати 18.09.2020

Опубликована 30.11.2020

Elena V. Boklazhenko, Galina M. Bodienkova

## Comparative evaluation of the phenotypic composition of lymphocytes in patients with occupational pathology of various genesis

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation

**Introduction.** One important aspect of modern research is the study of the role of the phenotypic composition of lymphocytes in the development of a variety of pathological processes.

**The aim of the study** was to compare the phenotypic composition of lymphocytes and their intercellular cooperation in patients with sensorineural hearing loss (SNHL), with vibration disease (VD) from exposure to local vibration, with VD from combined exposure to general and local vibration, chronic mercury intoxication (CMI).

**Material and methods.** The phenotypical structure of lymphocytes was estimated by the method of indirect immunofluorescence using monoclonal antibodies to molecules CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>.

**Results.** The general regularity of changes of an immunophenotype of lymphocytes in patients with the occupational pathology induced by the influence of physical and chemical factors was established to be the hyperactivation of immune responses characterized by an increase in the number of lymphocytes (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>) of the various degree of expressiveness. Differences between the compared groups were characterized by an elevation increase in the number of mature T-lymphocytes (CD3<sup>+</sup>) in persons with SNHL concerning patients with the VD from the combined impact of the general and local vibration, increase of natural killers (CD16<sup>+</sup>) in comparison with the VD due to a local vibration. The latter showed lower levels of early lymphocyte activation markers (CD25<sup>+</sup>) than BB due to combined exposure to local and general vibration and CMI. Features of pathogenetically significant intercellular interactions, manifested by a difference in number and composition of correlation pairs, are revealed.

**Discussion.** The results show a different degree of expression of immune responses, which can be due to many factors (severity of the disease course, an initial background of immunoreactivity before starting work in harmful working conditions, work experience, etc.).

**Conclusion.** The detected changes in the phenotypic composition of lymphocytes and their cooperation in patients with occupational pathology formed under the influence of physical and chemical factors seem to be due to the specificity of the affecting occupational factors and, as a result, the degree of expression of the pathological process.

**Key words:** vibration disease; occupational sensorineural hearing loss; chronic mercury intoxication; lymphocytes; immunoreactivity

**For citation:** Boklazhenko E.V., Bodienkova G.M. Comparative evaluation of the phenotypic composition of lymphocytes in patients with occupational pathology of various genesis. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2020; 99 (10): 1067-1072. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-10-1067-1072> (In Russ.)

**For correspondence:** Elena V. Boklazhenko, MD, Ph.D., Researcher, Laboratory of immunological, biochemical, molecular and genetic research of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation. E-mail: [immun11@yandex.ru](mailto:immun11@yandex.ru)

**Information about the authors:**

Boklazhenko E.V., <https://orcid.org/0000-0002-2025-8303>; Bodienkova G.M., <https://orcid.org/0000-0003-0428-3063>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The work was performed within the framework of funds allocated for the implementation of the state task East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research.

**Contribution:** Research concept and design—Bodienkova G.M., Boklazhenko E.V. Collection and processing of material—Boklazhenko E.V., Bodienkova G.M. Statistical processing—Boklazhenko E.V. Writing text—Boklazhenko E.V., Bodienkova G.M. Editing—G.M. Bodienkova. All coauthors—approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Received: July 01, 2020

Accepted: September 18, 2020

Published: November 30, 2020

## Введение

Сохранение и укрепление здоровья экономически активного населения является одним из наиболее значимых приоритетов государства, направленных на обеспечение модернизации производства, стабильного экономического развития страны [1]. Состояние условий и охраны труда продолжает оставаться напряжённым. Постоянно сохраняется приоритет заболеваний, вызванных воздействием таких физических факторов, как вибрация и шум в авиастроительной промышленности, гражданской авиации, а основным фактором риска для здоровья персонала химически опасных предприятий определена ртуть — в производстве каустика [2–6]. При этом основными мишенями комплексного воздействия неблагоприятных производственных факторов разнородной природы являются прежде всего системы обеспечения гомеостаза, в первую очередь — иммунная система [7, 8]. В литературе достаточно широко представлены данные о функциональном состоянии различных звеньев иммунной системы при длительном воздействии на организм вредных производственных факторов [9–14]. Высокая чувствительность многих показателей иммунного статуса к неблагоприятным факторам приводит к срыву адаптационных механизмов, развитию нарушений иммунитета и возникновению заболеваний [15–17]. Патфизиологические механизмы дисрегуляции иммунных воспалительных процессов сложны и недостаточно изучены, они динамично изменяются во время прогрессирования заболевания и представляют собой гетерогенный иммунологический статус, специфичный для каждого пациента. Вместе с тем остаются нерешёнными многие вопросы, связанные с оценкой иммунной системы при развитии профпатологии, а также противоречивы сведения о значимости иммунологических сдвигов при воздействии различных негативных производственных факторов [18].

Цель работы — дать сравнительную оценку фенотипического состава лимфоцитов и их межклеточной кооперации у пациентов с нейросенсорной тугоухостью (НСТ), с вибрационной болезнью (ВБ) от воздействия локальной вибрации, с ВБ от сочетанного воздействия общей и локальной вибрации, с хронической ртутной интоксикацией (ХРИ) у мужчин.

## Материал и методы

Проведено обследование 111 пациентов. В том числе: 30 пациентов с НСТ от воздействия производственного шума (средний возраст — 54,09 ± 0,1 года) (1-я группа), 26 мужчин с ВБ, вызванной воздействием локальной вибрации (сред-

ний возраст — 49,61 ± 1,44 года) (2-я группа), 28 мужчин — с ВБ, связанной с сочетанным воздействием локальной и общей вибрации (в возрасте 51,45 ± 0,83 года) (3-я группа), и 27 пациентов с ХРИ в отдалённом периоде (через десять лет после прекращения контакта с парами металлической ртути в условиях производства) (средний возраст составил 53,3 ± 0,82 года) (4-я группа). Все пациенты находились на обследовании и лечении в клинике ФГБНУ ВСИМЭИ. Группу сравнения составили 27 условно здоровых мужчин в возрасте 50,23 ± 2,04 года, которые по специфике профессиональной деятельности не подвергались воздействию вредных производственных факторов (вибрации, шума, паров металлической ртути, комплекса токсических веществ). Исследования выполнены с информированного согласия пациентов в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования».

Фенотипирование лимфоцитов проводили с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител, специфичных к дифференцировочным антигенам (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>) («Клоноспектр», Москва). Подсчёт лейкоцитов, общего количества лимфоцитов, относительного количества CD-позитивных клеток от общего числа лимфоцитов проводили на микроскопе «Olympus CX-41» (Япония). Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 в среде Windows.

Для количественных показателей рассчитывали медиану (*Me*) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). Достоверность различий оценивали с использованием непараметрических критериев — тест Краскелла—Уолиса и Манна—Уитни с учётом поправки Бонферрони. Для оценки взаимосвязи количественных признаков проводили корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (*r*). Уровень значимости различий принимали *p* < 0,05.

## Результаты

Предыдущими исследованиями показано, что формирование и течение заболеваний у пациентов с ВБ и ХРИ сопровождается нарушениями в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, дисбалансом цитокинов, развитием аутоиммунных реакций относительно белков нервной ткани [12, 19]. На следующем этапе исследований представляло определённый

Таблица 1

Сравнительная оценка иммунофенотипа лимфоцитов у пациентов с профессиональной патологией различного генеза, *Me* (Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>)

Показатель	Ед. изм.	Группа				
		сравнения, <i>n</i> = 27	1-я (НСТ), <i>n</i> = 30	2-я (ВБ от локальной вибрации), <i>n</i> = 26	3-я (ВБ от локальной и общей вибрации), <i>n</i> = 27	4-я (ХРИ), <i>n</i> = 27
Лейкоциты	10 <sup>9</sup> /л	7,0 (5,2–8,2)	8,8 (6,7–10,8)*	8,3 (7,4–9,4)*	8,6 (7,4–10,9)*	8,7 (6,5–11,5)*
Лимфоциты	%	39,0 (33,0–56,0)	50,5 (44, 60,0)*	47,5 (39,0–62,0)*	49,5 (38,0–58,0)	44,0 (37,0–55,0)
Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> )	%	40,5 (38,5–42,5)	43,5 (40,0–50,0)*	39,0 (38,0–40,0)	39 (38,0–42,0) <sup>1–3</sup>	40,0 (39,0–43,0)
Т-хелперы (CD4 <sup>+</sup> )	10 <sup>9</sup> /л	1,1 (0,92–1,4)	1,8 (1,3–2,4)*	1,66 (1,19–2,14)*	1,75 (1,27–2,23)*	1,8 (1,1–2,06)*
Т-хелперы (CD4 <sup>+</sup> )	%	28,5 (22,0–30,5)	25,0 (21,0–33,0)	23,5 (19,0–29,0)	26 (20,0–33)	35,0 (25,0–38,0)*
Т-киллеры/супрессоры (CD8 <sup>+</sup> )	10 <sup>9</sup> /л	0,80 (0,63–1,07)	1,1 (0,79–1,8)*	1,05 (0,67–1,82)*	1,09 (0,75–1,68)*	1,2 (0,65–1,7)*
Т-киллеры/супрессоры (CD8 <sup>+</sup> )	%	21,0 (16,0–28,0)	28,0 (21,0–34,0)*	23,5 (17–30)	23,5 (18–28,5)	20,0 (16,0–36,0)
Натуральные киллеры (CD16 <sup>+</sup> )	10 <sup>9</sup> /л	0,58 (0,41–0,76)	1,04 (0,84–1,6)*	0,86 (0,75–1,09)*	1,03 (0,68–1,43)*	0,82 (0,72–1,1)
Натуральные киллеры (CD16 <sup>+</sup> )	%	16,0 (11,0–19,0)	22,0 (17,0–29,0)*	13,5 (10,0–20,0) <sup>1–2</sup>	20,0 (13,0–26,0)	22,0 (14,0–27,0)*
В-лимфоциты (CD20 <sup>+</sup> )	10 <sup>9</sup> /л	0,38 (0,33–0,62)	0,85 (0,66–1,3)*	0,51 (0,44–1,16)	0,94 (0,43–1,39)*	0,73 (0,52–1,34)*
В-лимфоциты (CD20 <sup>+</sup> )	%	19,0 (15,0–25,0)	17,5 (12,0–24,0)	13,0 (11,0–16,0)*	17,5 (14,0–25,0)	23,0 (15,0–27,0)
Активированные лимфоциты (CD25 <sup>+</sup> )	10 <sup>9</sup> /л	0,48 (0,34–0,69)	0,75 (0,56–1,04)*	0,56 (0,46–0,78)	0,84 (0,46–1,27)*	0,67 (0,45–1,2)*
Активированные лимфоциты (CD25 <sup>+</sup> )	%	15,0 (10,0–20,0)	14,5 (10,0–18,0)	10,0 (9,0–12,0)*	16,5 (11–23) <sup>2–3</sup>	14,0 (10,0–18,0) <sup>2–4</sup>
Активированные лимфоциты (CD25 <sup>+</sup> )	10 <sup>9</sup> /л	0,38 (0,29–0,52)	0,57 (0,45–0,95)*	0,41 (0,33–0,60)	0,69 (0,43–1,25)*	0,46 (0,34–0,73)
FAS-антиген, опосредующий апоптоз (CD95 <sup>+</sup> )	%	11,0 (9,0–17,0)	12,5 (9,0–18,0)	10,0 (7,5–12,5)	16,0 (9,0–18,0)	18,5 (11,5–22,0)*
FAS-антиген, опосредующий апоптоз (CD95 <sup>+</sup> )	10 <sup>9</sup> /л	0,34 (0,24–0,42)	0,59 (0,33–0,81)*	0,37 (0,31–0,67)	0,67 (0,49–1,01)*	0,52 (0,43–0,83)*
Иммунорегуляторный индекс (CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> )	ед.	1,2 (1,03–1,6)	1,08 (0,81–1,4)	1,22 (0,86–1,40)	1,09 (0,81–1,62)	1,3 (0,84–1,9)

Примечание. \* – Различия статистически значимы с группой сравнения при  $p < 0,05$ ; <sup>1–2</sup>, <sup>1–3</sup> и <sup>1–4</sup> – различия статистически значимы между 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группами соответственно, при  $p < 0,0085$  (с учётом поправки Бонферрони).

интерес проанализировать и оценить в сравнительном плане изменения в популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов у пациентов с НСТ, ВБ и ХРИ. Сравнительная оценка фенотипического состава лимфоцитов у пациентов с профессиональной патологией представлена в табл. 1.

Как следует из данных, представленных в табл. 1, у пациентов с профессиональной патологией, сформировавшейся от воздействия физических и химических факторов, установлены различия в фенотипическом составе лимфоцитов как относительно группы сравнения, так и между группами. При сопоставлении показателей с группой сравнения обнаружено статистически значимое возрастание общего количества лейкоцитов во всех обследуемых группах ( $p = 0,003$ ,  $p = 0,022$ ,  $p = 0,001$ ,  $p = 0,01$  для 1–4-й групп соответственно) и лимфоцитов у пациентов 1-й группы ( $p = 0,009$ ) и 2-й группы ( $p = 0,003$ ). Во всех группах выявлено увеличение численности зрелых Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,001$ ,  $p = 0,002$ ,  $p = 0,005$ ), Т-лимфоцитов-хелперов (CD4<sup>+</sup>) ( $p = 0,010$ ,  $p = 0,040$ ,  $p = 0,020$ ,  $p = 0,030$ ) и Т-киллеров/супрессоров (CD8<sup>+</sup>) в 1-й, 2-й и 3-й группах ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) в сравнении с условно здоровыми лицами. Количество натуральных киллеров (CD16<sup>+</sup>) статистически значимо увеличивалось у лиц с НСТ, ВБ, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации, и ХРИ ( $p = 0,00008$ ,  $p = 0,002$ ,  $p = 0,001$ ) по отношению к группе сравнения. Численность активированных лимфоцитов (CD25<sup>+</sup>) возрастала у пациентов 1-й и 3-й групп ( $p = 0,006$ ,  $p = 0,001$ ), а у лиц 4-й группы увеличивалось ещё и количество лимфоцитов, опосредующих апоптоз (CD95<sup>+</sup>) ( $p = 0,02$ ,  $p = 0,01$ ,  $p = 0,0002$ ). При этом у пациентов с НСТ, с ВБ, вызванной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации, и в группе с ХРИ картина изменений в фенотипическом составе лимфоцитов дополнялась повышением

В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) ( $p = 0,007$ ,  $p = 0,005$  и  $p = 0,007$  относительно лиц группы сравнения соответственно).

Сопоставляя популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов между группами, следует отметить, что у лиц 1-й группы количество зрелых Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) было выше, чем в 3-й группе ( $p = 0,003$ ), а относительное содержание натуральных киллеров (CD16<sup>+</sup>) превышало значения указанного показателя у пациентов 2-й группы ( $p = 0,0006$ ). Что касается маркеров ранней стадии активации лимфоцитов (CD25<sup>+</sup>), то при ВБ от воздействия локальной вибрации их относительное количество снижалось по сравнению с таковыми у пациентов с ВБ от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации ( $p = 0,001$ ) и пациентов с ХРИ ( $p = 0,0004$ ).

В результате корреляционного анализа между популяциями и субпопуляциями лимфоцитов у пациентов с НСТ, ВБ и ХРИ выявлены различия в количестве корреляционных пар (1-я группа – 17, 2-я – 14, 3-я – 14, 4-я – 21, группа сравнения – 8), а также в их составе (табл. 2). В группе сравнения всего установлено 8 корреляционных зависимостей, в том числе 2 сильные положительные (CD3<sup>+</sup>-лимфоциты с CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>), 2 умеренные положительные (между CD3<sup>+</sup> и CD9<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD21<sup>+</sup>) и 4 умеренные отрицательные связи (CD8<sup>+</sup>-лимфоциты с CD9<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> с CD21<sup>+</sup>, а также CD25<sup>+</sup> с CD23<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup>).

У лиц с НСТ сохранялись только 2 общие с контролем положительные корреляции количества CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов с CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>-клетками. Заслуживает внимания тот факт, что у пациентов 1-й группы зарегистрированы новые патогенетически значимые прямые зависимости между показателями, которые не характерны для лиц группы сравнения (CD3<sup>+</sup>-лимфоциты с CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup>-лимфоцитами; CD8<sup>+</sup>-клетки с CD8<sup>+</sup>, CD9<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup>-лимфоцитами;

Таблица 2

Характер корреляционных взаимосвязей ( $r$ ) между иммунологическими показателями у пациентов с профессиональной патологией различной этиологии и лиц группы сравнения

Корреляционная пара лимфоцитов	Группа				
	сравнения	1-я	2-я	3-я	4-я
CD3 <sup>+</sup> –CD4 <sup>+</sup>	<b>0,82</b>	<b>0,76</b>	0,66	<b>0,70</b>	<b>0,84</b>
CD3 <sup>+</sup> –CD8 <sup>+</sup>	<b>0,71</b>	0,62	0,67	<b>0,79</b>	0,54
CD3 <sup>+</sup> –CD9 <sup>+</sup>	0,68	–	–	–	<b>0,73</b>
CD3 <sup>+</sup> –CD16 <sup>+</sup>	–	0,57	<b>0,83</b>	0,68	<b>0,71</b>
CD3 <sup>+</sup> –CD20 <sup>+</sup>	–	0,63	0,60	0,62	0,67
CD3 <sup>+</sup> –CD23 <sup>+</sup>	–	0,66	–	–	–
CD3 <sup>+</sup> –CD25 <sup>+</sup>	–	0,59	<b>0,75</b>	<b>0,70</b>	0,45
CD3 <sup>+</sup> –CD95 <sup>+</sup>	–	–	–	<b>–0,89</b>	–
CD4 <sup>+</sup> –CD8 <sup>+</sup>	–	<b>0,74</b>	0,66	0,67	–
CD4 <sup>+</sup> –CD9 <sup>+</sup>	–	0,66	–	–	<b>0,76</b>
CD4 <sup>+</sup> –CD16 <sup>+</sup>	–	0,65	0,64	0,69	0,56
CD4 <sup>+</sup> –CD20 <sup>+</sup>	–	–	0,47	0,53	0,57
CD4 <sup>+</sup> –CD21 <sup>+</sup>	0,55	–	–	–	–
CD4 <sup>+</sup> –CD25 <sup>+</sup>	–	<b>0,73</b>	0,60	0,61	0,57
CD4 <sup>+</sup> –CD95 <sup>+</sup>	–	–	0,54	–	0,58
CD8 <sup>+</sup> –CD9 <sup>+</sup>	<b>–0,54</b>	–	–	–	–
CD8 <sup>+</sup> –CD16 <sup>+</sup>	–	0,51	–	–	0,51
CD8 <sup>+</sup> –CD20 <sup>+</sup>	–	0,53	–	–	0,56
CD8 <sup>+</sup> –CD23 <sup>+</sup>	–	–	–	–	<b>0,74</b>
CD8 <sup>+</sup> –CD25 <sup>+</sup>	–	0,48	0,59	<b>0,75</b>	–
CD9 <sup>+</sup> –CD21 <sup>+</sup>	–	0,61	–	–	–
CD16 <sup>+</sup> –CD20 <sup>+</sup>	–	0,46	0,63	0,42	<b>0,70</b>
CD16 <sup>+</sup> –CD21 <sup>+</sup>	<b>–0,56</b>	–	–	–	–
CD16 <sup>+</sup> –CD23 <sup>+</sup>	–	–	–	–	0,75
CD16 <sup>+</sup> –CD25 <sup>+</sup>	–	0,49	<b>0,71</b>	<b>0,70</b>	0,57
CD16 <sup>+</sup> –CD95 <sup>+</sup>	–	0,53	–	–	–
CD20 <sup>+</sup> –CD25 <sup>+</sup>	–	–	<b>0,76</b>	<b>0,72</b>	–
CD20 <sup>+</sup> –CD95 <sup>+</sup>	–	–	–	–	0,63
CD21 <sup>+</sup> –CD23 <sup>+</sup>	–	–	–	–	0,65
CD23 <sup>+</sup> –CD25 <sup>+</sup>	–	–	–	–	0,77
CD25 <sup>+</sup> –CD23 <sup>+</sup>	<b>–0,45</b>	–	–	–	–
CD25 <sup>+</sup> –CD95 <sup>+</sup>	<b>–0,39</b>	–	–	–	<b>–0,56</b>

Примечание. Представленные значения  $r$  соответствуют  $p < 0,05$ ; прочерки означают значения  $r$ , соответствующие  $p > 0,05$ .

CD8<sup>+</sup> с CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup>-лимфоцитами; CD9<sup>+</sup>-клетки с CD21<sup>+</sup>-лимфоцитами; CD16<sup>+</sup> с CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>-лимфоцитами).

При исследовании корреляционных связей между иммунологическими показателями у лиц с ВБ как от воздействия локального, так и сочетанного воздействия локальной и общей вибрации также были установлены сохраняющиеся 2 положительные взаимосвязи: CD3<sup>+</sup> с CD4<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup> с CD8<sup>+</sup>. Кроме того, отмечено появление нехарактерных для лиц группы сравнения 11 положительных корреляционных связей различной интенсивности (CD3<sup>+</sup>-клеток с CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup>; CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов с CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup>;

CD8<sup>+</sup> с CD25<sup>+</sup>; CD16<sup>+</sup> с CD20<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup>; CD20<sup>+</sup> с CD25<sup>+</sup>). При этом обращают на себя внимание отличия в системе «активационного» апоптоза при ВБ различной этиологии. Так, прямая корреляционная зависимость была обнаружена между CD95<sup>+</sup>-клетками и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитами только у пациентов 2-й группы, а у лиц 3-й группы выявлена отрицательная взаимосвязь между CD95<sup>+</sup>-клетками с количеством CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов.

Полученные авторами данные корреляционного анализа демонстрируют наличие положительных связей между количеством CD25<sup>+</sup>-лимфоцитов и основных субпопуляций лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>) в 1-й, 2-й и 3-й группах. Следует также подчеркнуть, что у пациентов с НСТ, ВБ (2-я и 3-я группы), так же как и у лиц группы сравнения, нерассогласованными остаются две положительные зависимости (CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов с CD4<sup>+</sup> и с CD8<sup>+</sup>-клетками).

У пациентов с ХРИ в отдалённом периоде также происходит рассогласование большинства зависимостей и появление новых 17 прямых связей, отличающихся от группы сравнения. Среди них 6 сильных связей (между CD3<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD9<sup>+</sup>-лимфоцитами, CD8<sup>+</sup> и CD23<sup>+</sup>-лимфоцитами, CD16<sup>+</sup> и CD20<sup>+</sup>-клетками, CD16<sup>+</sup> и CD23<sup>+</sup>-лимфоцитами, CD23<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup>-лимфоцитами) и 11 умеренной силы (между CD3<sup>+</sup> и CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>-лимфоцитами; между CD4<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>-лимфоцитами; между CD8<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>-лимфоцитами; между CD16<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup>-лимфоцитами; между CD20<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup>-лимфоцитами; CD21<sup>+</sup> и CD23<sup>+</sup>-лимфоцитами). Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с ХРИ в отдалённом периоде отмечается большее количество положительных корреляционных зависимостей, общих с группой сравнения (CD3<sup>+</sup> с CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD9<sup>+</sup>) и 1 отрицательная умеренной силы корреляция между CD25<sup>+</sup>-клетками и CD95<sup>+</sup>-лимфоцитами. Частичное восстановление межклеточных взаимодействий, возможно, происходит за счёт того, что лица с ХРИ обследованы в постконтактном периоде и не подвергаются воздействию паров металлической ртути. В то же время наибольший процент пар с коэффициентом корреляции более 0,7 выявлялся в группе пациентов с ХРИ в отдалённом периоде.

## Обсуждение

Одним из важных аспектов в современных исследованиях является изучение фенотипического состава лимфоцитов, сдвиги в котором могут вызывать развитие разнообразных патологических процессов [7, 17, 20, 21]. Проведённая сравнительная оценка иммунофенотипов позволила установить, что общей закономерностью изменений фенотипического состава лимфоцитов у пациентов с профессиональной патологией разного генеза является гиперактивация иммунных реакций различной степени выраженности как в Т-, так и в В-звеньях иммунитета, связанная с возрастанием численности CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов. Наиболее выраженная активация выявлена у пациентов с НСТ (повышение CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>). Также установлены отличительные особенности между группами, а именно, у пациентов с НСТ наблюдалось повышение количества зрелых Т-клеток (CD3<sup>+</sup>) относительно пациентов с ВБ от воздействия сочетанной вибрации и натуральных киллеров (CD16<sup>+</sup>) по сравнению с группой ВБ от воздействия локальной вибрации. Содержание маркеров ранней стадии активации лимфоцитов (CD25<sup>+</sup>) при ВБ от воздействия локальной вибрации снижалось по сравнению с таковыми у пациентов с ВБ, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации, и пациентов с ХРИ. Полученные результаты свидетельствуют о различной степени выраженности иммунных реакций, которые могут быть обусловлены многими факторами (тяжестью течения заболевания, исходным фоном иммунореактивности до начала работы во вредных условиях труда, стажем работы и др.). Вместе с тем важную

роль в особенностях субпопуляционного состава лимфоцитов играет специфика производственных факторов.

Межклеточные контактные взаимодействия играют ключевую роль на разных этапах становления и функционирования иммунной системы — они определяют развитие иммуноцитов, направление их миграции, осуществление многих эффекторных функций. Однако наибольшим своеобразием и специфичностью обладают межклеточные взаимодействия, реализуемые в процессе развития иммунного ответа [22, 23]. Интересны в связи с этим полученные авторами данные корреляционного анализа, демонстрирующие наличие положительных связей между количеством CD25<sup>+</sup>-лимфоцитов и количеством основных субпопуляций лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>) как у пациентов с НСТ, так и у пациентов с ВБ обеих групп. Установленный факт может свидетельствовать о том, что лимфоциты, являясь основными клетками-продуцентами CD25, влияют на изменение содержания последних преимущественно за счёт своей численности, а не за счёт изменения плотности экспрессии на мембране CD25<sup>+</sup> рецептора. Полученные данные подтверждают результаты других авторов о том, что молекула CD25<sup>+</sup> экспрессируется на клетках лимфоидного ряда, причём уровень экспрессии увеличивается при развитии активационных процессов [24–26].

У пациентов с НСТ и с ВБ от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации зарегистрировано возрастание количества активированных CD25<sup>+</sup>- и CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов в периферической крови относительно аналогичных параметров группы сравнения. Важно отметить, что экспрессия рецепторов для IL-2 (CD25<sup>+</sup>) происходит параллельно с активацией клетки, и если лимфоциты не получили достаточное количество активирующих сигналов при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды, то они подвергаются «активационному» апоптозу, развивающемуся вследствие дисбаланса активационных сигналов [27]. Установленное в ранее проведенных собственных исследованиях возрастание числа лимфоцитов, презентующих CD95<sup>+</sup>, является закономерным проявлением их активации, что обуславливает их высокую чувствительность к FasL-индуцированному апоптозу и характерно для иммуносупрессивного процесса [19].

Необходимо отметить отличия в системе «активационного» апоптоза при ВБ различной этиологии. Так, только у пациентов с ВБ от воздействия локальной вибрации обнаружена прямая корреляционная зависимость между CD95<sup>+</sup>-лимфоцитами и CD4<sup>+</sup>-клетками. У пациентов с ВБ, вызванной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации, выявлена отрицательная взаимосвязь между количеством CD95<sup>+</sup>-клеток и CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов. Установ-

ленная положительная зависимость между лимфоцитами, несущими на своей поверхности CD95-рецепторы, и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитами у пациентов с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, свидетельствует о том, что клетки Т-хелперы являются основными продуцентами молекул CD95<sup>+</sup>. Высокая чувствительность CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов к Fas-зависимому апоптозу позволяет предположить, что одной из стратегий выживания Т-хелперов является усиление синтеза ими молекул CD95<sup>+</sup>, предотвращая механизм гибели как самих Т-хелперов, так и других иммунокомпетентных клеток [28, 29]. В то же время у пациентов с ВБ при сочетанном воздействии локальной и общей вибрации получена обратная сильная связь между CD95<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>-лимфоцитами. Такая корреляционная зависимость позволяет предположить, что возрастание молекул CD95<sup>+</sup> обусловлено увеличением их плотности на зрелых Т-лимфоцитах.

Корреляционный анализ позволил выявить различия в количестве и составе связей между популяциями и субпопуляциями лимфоцитов у пациентов с НСТ, ВБ и ХРИ в отдалённом периоде. Сохраняющиеся сильные положительные зависимости между зрелыми Т-клетками (CD3<sup>+</sup>) с Т-хелперами (CD4<sup>+</sup>) и Т-супрессорами (CD8<sup>+</sup>) во всех обследуемых группах и группе сравнения, вероятно, являются необходимым для функционирования иммунной системы. На этапе количественного анализа корреляций можно сделать ряд существенных заключений.

Во-первых, структурные компоненты иммунной системы не функционируют все одновременно: чем выше нагрузка на иммунную систему, тем большее число её компонентов подключается для реализации защитных функций. Следует также отметить, что в зависимости от ситуаций происходит отбор структур компонентов, наиболее оптимальных для выполнения функций в данных конкретных условиях [30].

Во-вторых, обращает на себя внимание наличие наибольшего количества сильных взаимосвязей (коэффициент корреляции более 0,7) в группе пациентов с ХРИ в отдалённом периоде, что свидетельствует об устойчивом патологическом состоянии иммунной системы.

## Заключение

Выявленные изменения фенотипического состава лимфоцитов и их кооперации у пациентов с профессиональной патологией, сформировавшейся при воздействии физических и химических факторов, по-видимому, могут быть обусловлены спецификой воздействующих производственных факторов и, как следствие, степенью выраженности патологического процесса.

## Литература

(п.п. 8, 13, 23, 25, 29 см. References)

- Онищенко Г.Г. Гигиенические проблемы здоровья населения. *Гигиена и санитария*. 2010; 89(1): 87–90.
- Мешакова Н.М., Шаяхметов С.Ф., Дьякович М.П. Совершенствование методических подходов к оценке риска нарушений здоровья у работающих при воздействии химического фактора. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(3): 270–4. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-3-270-274>
- Тараненко Н.А., Мешакова Н.М., Журба О.М., Тележкин В.В. Загрязнение воздушной среды хлороорганическими углеводородами в производствах поливинилхлорида и эпихлоргидрина. *Гигиена и санитария*. 2014; 93(4): 47–51.
- Мешакова Н.М., Дьякович М.П., Шаяхметов С.Ф., Лисецкая Л.Г. Формирование рисков нарушения здоровья у работников, экспонируемых ртутью. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(10): 945–50. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-945-50>
- Трошин В.В. Вопросы патогенеза и классификации хронических энцефалопатий от воздействия производственных нейротоксикантов (обзор литературы). *Медицина труда и промышленная экология*. 2009; (7): 21–6.
- Рукавишников В.С., Лахман О.Л., Соседова Л.М., Шаяхметов С.Ф., Кудяева И.В., Бодиенкова Г.М. и соавт. Токсические энцефалопатии в отдалённом постконтактном периоде профессиональных нейротоксикаций (клинико-экспериментальные исследования). *Медицина труда и промышленная экология*. 2010; (10): 22–30.
- Долгих О.В., Старкова К.Г., Кривцов А.В., Бубнова О.А. Вариативность иммунорегуляторных и генетических маркеров в условиях комбинированного воздействия факторов производственной среды. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(1): 45–8. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-1-45-48>
- Дранник Г.Н. *Клиническая иммунология и аллергология*. М.: МИА; 2003.
- Бодиенкова Г.М., Колесникова Л.И., Тимофеева С.С. *Иммуноактивность населения и качество окружающей среды Прибайкалья: монография*. Иркутск; 2006.
- Ефимова Н.В., Рукавишников В.С. Медико-экологическая оценка ртутной опасности для населения Иркутской области. *Гигиена и санитария*. 2001; 80(3): 19–21.
- Бодиенкова Г.М., Рукавишников В.С., Курчаченко С.И. Адаптационные возможности организма работающих в условиях воздействия различных нейротоксикантов. *Сибирский Консилиум*. 2007; (7): 161.
- Мешакова Н.М., Бодиенкова Г.М. Особенности изменений иммунной реактивности у работников современного производства сульфатной целлюлозы. *Гигиена и санитария*. 2015; 94(5): 72–5.

15. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Дианова Д.Г. Особенности иммунных нарушений в условиях производства активированных углей. *Медицина труда и промышленная экология*. 2011; (2): 21–3.
16. Савченко А.А., Здзитовский Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета и уровни концентрации цитокинов у больных с распространенным гнойным перитонитом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013; (1): 24–8.
17. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Черешнев Р.М. Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы. *Вестник Российского фонда фундаментальных исследований*. 2017; (S1): 96–119. <https://doi.org/10.22204/2410-4639-2017-094-02S-96-119>
18. Захаренков В.В., Казидкая А.С., Михайлова Н.Н., Романенко Д.В., Жданова Н.Н., Жукова А.Г. Влияние вредных производственных факторов на иммунный статус организма. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; (12): 19–23.
19. Курчевенко С.И., Бодиенкова Г.М., Лакман О.Л. Сравнительная характеристика субпопуляционного состава лимфоцитов и белка теплового шока у пациентов с вибрационной болезнью. *Российский иммунологический журнал*. 2019; 13(2): 846–8.
20. Самотыя Е. Двойные негативные (ДН) и двойные позитивные (ДП) Т-лимфоциты при раке и неопухлевых заболеваниях. *Онкологический журнал (Республика Беларусь)*. 2011; 5(3): 145–6.
21. Злотникова М.В., Новикова И.А. Субпопуляционный состав лимфоцитов у больных герпетической инфекцией тяжелого течения. *Медицинская иммунология*. 2010; 12(4–5): 331–6.
22. Ярилин А.А. Контактные межклеточные взаимодействия при иммунном ответе. *Медицинская иммунология*. 1999; 1(1–2): 37–46.
24. Лебедев М.Ю., Шолкина М.Н., Новиков Д.В., Шумилова С.В., Новиков В.В., Караулова А.В. Сывороточное содержание растворимых молекул CD25 и CD95 у ожоговых больных. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017; 72(4): 276–81. <https://doi.org/10.15690/vramn772>
26. Бодиенкова Г.М., Курчевенко С.И. Влияние промышленной вибрации на уровень антител к регуляторным белкам нервной ткани. *Физиология человека*. 2016; 42(5): 97–101. <https://doi.org/10.7868/S0131164616050039>
27. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Хорева М.В. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа. М.: 2001.
28. Акимова В.Н. Экспрессия CD95 на лимфоцитах периферической крови при острых и хронических абдоминальных заболеваниях. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; (1). Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=11927>
30. Саркисов Д.С. Общие закономерности структурного обеспечения адаптации и компенсации нарушенных функций. В кн.: Саркисов Д.С. *Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций*. М.: Медицина; 1986: 10–68.

## References

1. Onishchenko G.G. Hygienic problems of population health. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2010; 89(1): 87–90. (in Russian)
2. Meshchakova N.M., Shayakhmetov S.F., D'yakovich M.P. The improvement of methodical approaches to the health risk assessment in workers exposed to the chemical factor. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2017; 96(3): 270–4. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-3-270-274> (in Russian)
3. Taranenko N.A., Meshchakova N.M., Zhurba O.M., Telezhkin V.V. On the problem of the study of the chemical air pollution with chlororganic hydrocarbons at productions of polyvinyl chloride and epichlorohydrin. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2014; 93(4): 47–51. (in Russian)
4. Meshchakova N.M., D'yakovich M.P., Shayakhmetov S.F., Lisetskaya L.G. Formation of risks for a health disaster in workers, exposed to mercury. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2018; 97(10): 945–50. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-945-50> (in Russian)
5. Troshin V.V. Pathogenesis and classification of chronic encephalopathy due to occupational neurotoxic chemicals (review of literature). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2009; (7): 21–6. (in Russian)
6. Rukavishnikov V.S., Lakhman O.L., Sosedova L.M., Shayakhmetov S.F., Kudaeva I.V., Bodiенkova G.M., et al. Toxic encephalopathies in distant post-contact period of occupational neurotoxications (clinical and experimental studies). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2010; (10): 22–30. (in Russian)
7. Dolgikh O.V., Starkova K.G., Krivtsov A.V., Bubnova O.A. Variability of immunoregulatory and genetic markers in conditions of the combined effects of industrial environmental factors. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2016; 95(1): 45–8. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-1-45-48> (in Russian)
8. Aksu I., Topcu A., Camsari U.M., Acikgoz O. Effect of acute and chronic exercise on oxidant-antioxidant equilibrium in rat hippocampus, prefrontal cortex and striatum. *Neurosci. Lett*. 2009; 452(3): 281–5. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.09.029
9. Drannik G.N. *Clinical Immunology and Allergology [Klinicheskaya immunologiya i allergologiya]*. Moscow: MIA; 2003. (in Russian)
10. Bodiенkova G.M., Kolesnikova L.L., Timofeeva S.S. *Immunoreactivity of the Population and Environmental Quality of the Baikal Region: Monograph [Immunoreaktivnost' naseleniya i kachestvo okruzhayushchey sredy Pribaykalya: monografiya]*. Irkutsk; 2006. (in Russian)
11. Efimova N.V., Rukavishnikov V.S. Medico-ecological assessment of mercury hazard for the population of Irkutsk region. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2001; 80(3): 19–21. (in Russian)
12. Bodiенkova G.M., Rukavishnikov V.S., Kurchevko S.I. Adaptive capabilities of the organism working under conditions of exposure to various neurotoxicants. *Sibirskiy Konsilium*. 2007; (7): 161. (in Russian)
13. Cousins W.S., Espinosa-Heidmann D.G., Miller D.M., Pereira-Simon S., Hernandez E.P., Chien H., et al. Macrophage activation associated with chronic murine cytomegalovirus infection results in more severe experimental choroidal neovascularisation. *PLoS Pathog*. 2012; 8(4): e1002671. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002671>
14. Meshchakova N.M., Bodiенkova G.M. Features of changes in the immune reactivity in employees in modern production of sulphate cellulose. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2015; 94(5): 72–5. (in Russian)
15. Zaytseva N.V., Dolgikh O.V., Dianova D.G. Peculiarities of immune disorders in workers of activated carbons production. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2011; (2): 21–3. (in Russian)
16. Savchenko A.A., Zdzitovetskiy D.E., Borisov A.G., Luzan N.A. Peculiarities of the cellular and humoral immunity status and the levels of concentrations of cytokines in patients with extensive purulent peritonitis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2013; (1): 24–8. (in Russian)
17. Petrov R.V., Khaitov R.M., Chereshev R.M. Physiology of the immune system: cellular and molecular-biological mechanisms. *Vestnik Rossiyskogo fonda fundamental'nykh issledovaniy*. 2017; (S1): 96–119. <https://doi.org/10.22204/2410-4639-2017-094-02S-96-119> (in Russian)
18. Zakharenkov V.V., Kazitskaya A.S., Mikhaylova N.N., Romanenko D.V., Zhdanova N.N., Zhukova A.G. Influence of occupational hazards on human immune state. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2017; (12): 19–23. (in Russian)
19. Kurchevko S.I., Bodiенkova G.M., Lakhman O.L. Comparative characteristics of the subpopulation composition of lymphocytes and heat shock protein in patients with vibration disease. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2019; 13(2): 846–8. (in Russian)
20. Samotyia E. Double negative (DN) and double positive (DP) T-lymphocytes in cancer and non-neoplastic diseases. *Onkologicheskiy zhurnal (Respublika Belarus')*. 2011; 5(3): 145–6. (in Russian)
21. Zlotnikova M.V., Novikova I.A. Composition of lymphocyte subsets in the patients with severe forms of herpetic infection. *Meditsinskaya immunologiya*. 2010; 12(4–5): 331–6. (in Russian)
22. Yarilin A.A. Contact intercellular interactions in the immune response. *Meditsinskaya immunologiya*. 1999; 1(1–2): 37–46. (in Russian)
23. Jiménez E., Sacedón R., Vicente A., Hernández-López C., Zapata A.G., Varas A. Rat peripheral CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T-lymphocytes are partially immunocompetent thymus-derived cells that undergo postthymic maturation to become functionally mature CD4<sup>+</sup> T lymphocytes. *J. Immunol*. 2002; 168(10): 5005–13. <https://doi.org/10.1049/jimmunol.168.10.5005>
24. Lebedev M.Yu., Sholkina M.N., Novikov D.V., Shumilova S.V., Novikov V.V., Karaulova A.V. Soluble CD25 and CD95 molecules level at burns. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2017; 72(4): 276–81. <https://doi.org/10.15690/vramn772> (in Russian)
25. Eivazi S., Bagheri S., Hashemzadeh M.S., Ghalavand M., Qamsari E.S., Dorodtkar R., et al. Development of T follicular helper cells and their role in disease and immune system. *Biomed. Pharmacother*. 2016; 84: 1668–78. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.10.083>
26. Bodiенkova G.M., Kurchevko S.I. Influence of industrial vibration on the level of antibodies against regulatory proteins of the nervous tissue. *Fiziologiya cheloveka*. 2016; 42(5): 97–101. <https://doi.org/10.7868/S0131164616050039> (in Russian)
27. Koval'chuk L.V., Gankovskaya L.V., Khoreva M.V. *System of Cytokines, Complement and Modern Methods of Immune Analysis [Sistema tsitokinov, komplementa i sovremennye metody immunnogo analiza]*. Moscow; 2001. (in Russian)
28. Akimova V.N. CD95 expression on peripheral blood lymphocytes in acute and chronic abdominal diseases. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; (1). Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=11927> (in Russian)
29. Kim J.H., Kim G.E., Cho G.S., Kwon H.J., Joo C.H., Kim H.S., et al. Natural killer cells from patients with chronic rhinosinusitis have impaired effector functions. *PLoS One*. 2013; 8(10): e71777. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077177>
30. Sarkisov D.S. General patterns of structural provision of adaptation and compensation of disturbed functions. In: Sarkisov D.S. *Structural Bases of Adaptation and Compensation of Impaired Functions [Strukturnye osnovy adaptatsii i kompensatsii narushennykh funktsiy]*. Moscow: Meditsina; 1986: 10–68. (in Russian)