

Долгих О.В.^{1,2,3}, Старкова К.Г.¹, Кривцов А.В.^{1,2}, Челакова Ю.А.¹, Чигвинцев В.М.^{1,3}, Аликина И.Н.¹, Ланин Д.В.^{1,2}

МОДЕЛИРОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ (АЛЮМИНИЙ) И РЕГУЛЯТОРНЫХ ИММУННЫХ И ЭНДОКРИННЫХ ФАКТОРОВ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VITRO*

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь;

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», 614990, Пермь;

³ФГБОУ ВПО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», 614990, Пермь

Введение. Анализ отдельных компонентов сети регуляторных нейроэндокринных и иммунных взаимодействий, а также возможного их сочетания с применением технологии математического моделирования позволяет выявить вероятные последствия негативного влияния техногенных факторов внешнесредового окружения на здоровье населения и определять оптимальные стратегии снижения заболеваемости.

Материал и методы. Эксперимент был выполнен на образцах периферической крови здоровых доноров ($n = 68$). Была использована суспензия иммунных клеток, выделенная путём центрифугирования в градиенте плотности фиколл-верографина. Моделирование вирусной нагрузки осуществляли универсальным митогеном. Использовали действующие факторы: IL-1 β , кортизол, алюминий. Концентрацию цитокинов IL-8, IL-10, IL-17 определяли методом ИФА (иммуноферментного анализа). Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты. Установлено достоверное изменение продукции IL-8 и IL-10 в группах с различным уровнем экспериментального воздействия IL-1. При сочетанном воздействии IL-1 и высоких уровней кортизола и алюминия повышалось содержание IL-8 и IL-10. При исследовании продукции IL-17 выявлены угнетающие эффекты при увеличении концентрации IL-1. Определены нелинейные уравнения зависимостей концентраций исследованных цитокинов от содержания IL-1, кортизола и алюминия с проверкой адекватности моделей экспериментальным методом дисперсионного анализа. Исследование особенностей изменения иммунных цитокиновых медиаторов под влиянием физиологических и химических факторов выявило механизм взаимодействия специфического химического окружения и компонентов системы иммуно-эндокринной регуляции при протекании иммунологических процессов в организме. **З**

Выводы. Результаты исследования показали взаимосвязи в системе цитокиновых иммунных медиаторов, связанные с экспрессией продукции IL-8 и IL-10, угнетением IL-17 в условиях возрастания концентрации IL-1, также при сочетанном воздействии алюминия и кортизола. Математическое моделирование определило нелинейный характер выявленных закономерностей.

Ключевые слова: экспериментальное воздействие; математическое моделирование; иммунная регуляция; цитокины; IL-1; кортизол; алюминий.

Для цитирования: Долгих О.В., Старкова К.Г., Кривцов А.В., Челакова Ю.А., Чигвинцев В.М., Аликина И.Н., Ланин Д.В. Моделирование комбинированной химической нагрузки (алюминий) и регуляторных иммунных и эндокринных факторов при исследовании продукции цитокинов в эксперименте *in vitro*. Гигиена и санитария. 2019; 98 (2): 214-218. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-2-214-218>

Для корреспонденции: Долгих Олег Владимирович, доктор мед. наук, зав. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь. E-mail: oleg@fcrisk.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.10.2018

Принята к печати 06.02.2019

Dolgikh O.V.^{1,2,3}, Starkova K.G.¹, Krivtsov A.V.^{1,2}, Chelakova Yu.A.¹, Chigvintsev V.M.^{1,3}, Alikina I.N.¹, Lanin D.V.^{1,2}

MODELING OF COMBINED EFFECTS OF THE EXPOSURE TO CHEMICALS (ALUMINIUM) AND REGULATORY IMMUNE AND ENDOCRINE FACTORS IN RESEARCH ON CYTOKINES PRODUCTION IN EXPERIMENTS *IN VITRO*

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

²Perm State University, Perm, 614990, Russian Federation;

³Perm National Research Polytechnic University, Perm, 614990, Russian Federation

Introduction. Analysis of individual components of the network of regulatory neuroendocrine and immune interactions, as well as their possible combination with the use of mathematical modeling technology, makes it possible to identify the likely consequences of the negative impact of man-made environmental factors on public health and to determine optimal strategies for reducing morbidity.

The aim of the work is to simulate cytokines production *in vitro* under the combined effect of chemical factors (aluminum) and regulatory immune and endocrine mediators.

Material and methods. The experiment was performed on peripheral blood samples of healthy donors ($n=68$). An immune cell suspension was used, isolated by centrifugation in a ficoll-verografin density gradient. Viral load modeling was performed with a complex mitogen. The following factors were used: IL-1 β , cortisol, aluminum. The concentration of cytokines IL-8, IL-10, IL-17 was determined by enzyme immunoassay. Statistical analysis was performed using Statistica 6.0.

Results. A significant change in the production of IL-8 and IL-10 was found in groups with different levels of experimental IL-1 exposure. The combined effect of IL-1 and high levels of cortisol and aluminum increased the levels of IL-8 and

IL-10. In the study of the production of IL-17 inhibitory effects with increasing concentrations of IL-1 were revealed. The nonlinear equations of the concentrations dependences of the studied cytokines on the content of IL-1, cortisol and aluminum were determined with checking the models adequacy to the experimental data by the method of dispersion analysis.

Discussion. *The study of characteristics of the changes in immune cytokine mediators under the influence of physiological and chemical factors has revealed the interaction mechanism of a specific chemical environment and immune-endocrine regulation system components during the course of immunological processes in the body.*

Conclusion. *The results of the study showed interrelations in the system of cytokine immune mediators associated with the increased production of IL-8 and IL-10 and a decrease in IL-17 under conditions of increasing concentrations of IL-1, as well as with the combined effect of cortisol and aluminum. Mathematical modeling has determined the nonlinear nature of the identified patterns.*

Key words: *experimental effects; mathematical modeling; immune regulation; cytokines; IL-1; cortisol; aluminum.*

For citation: Dolgikh O.V., Starkova K.G., Krivtsov A.V., Chelakova Yu.A., Chigvintsev V.M., Alikina I.N., Lanin D.V. Modeling of combined effects of the exposure to chemicals (aluminum) and regulatory immune and endocrine factors in research on cytokines production in experiments *in vitro*. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98(2): 214-218. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-2-214-218>

For correspondence: *Oleg V. Dolgikh*, MD, Ph.D., DSci., head of the department of immunobiological diagnostic methods of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: oleg@fcrisk.ru

Information about the author: Dolgikh O.V. <http://orcid.org/0000-0003-4860-3145>; Krivtsov A.V. <http://orcid.org/0000-0001-7986-0326>; Chelakova Yu.A. <http://orcid.org/0000-0002-9421-6536>; Chigvintsev V.M. <http://orcid.org/0000-0002-0345-3895>; Lanin D.V. <http://orcid.org/0000-0002-1557-0589>

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: October 3, 2018
Accepted: February 6, 2019

Введение

Иммунная система наряду с нейроэндокринными регуляторными факторами играет решающую роль в обеспечении адаптационного потенциала и поддержании гомеостаза в измененных условиях существования, поэтому функциональные сдвиги иммунологических показателей служат эффективными индикаторными критериями состояния здоровья [1–4]. Применение современных технологий математического моделирования позволяет анализировать отдельные компоненты сложной сети регуляторных взаимодействий, а также возможное их сочетание с целью выявления вероятных последствий негативного влияния техногенных факторов внешнесредового окружения на здоровье населения и определения оптимальных стратегий снижения заболеваемости и повышения качества жизни [5–14].

Техногенное загрязнение металлами, в том числе и алюминием, относится к распространённым проблемам промышленно развитых территорий, при этом особенности влияния этой группы загрязнителей на здоровье населения определяются способностью модулировать иммунную активность, проявляя как иммунотоксическое, так и активирующее действие на иммунокомпетентные клетки, а также на растворимые медиаторы [15–23]. Иммунотоксические эффекты соединений алюминия реализуются через угнетение функций *T*- и *B*-лимфоцитов и макрофагов, продукции цитокинов, изменение соотношения клеточных субпопуляций [24–31].

Цель работы – моделирование в эксперименте *in vitro* продукции цитокинов в условиях комбинированного воздействия химических факторов (алюминий) и регуляторных иммунных и эндокринных медиаторов. В ходе проведения эксперимента оценивали иммунологические показатели воздействия алюминия в присутствии IL-1 и кортизола.

Материал и методы

Для проведения эксперимента *in vitro* получали клетки периферической крови здоровых доноров ($n = 68$), использовали смешанную популяцию иммунокомпетентных клеток (*T*-хелперы, *B*-клетки, *NK*-клетки,

цитотоксические *T*-лимфоциты), выделенных на градиенте плотности фиколл–верографин. Ответ хелперных *T*-лимфоцитов (IL-17), функция активированных *T*-лимфоцитов (экспрессия IL-10), а также синтетическая функция *TNK*-клеток (IL-8) в качестве участников различных проявлений воспалительной реакции изучались как ответ на антиген. Экспериментальное воздействие проводилось на двух уровнях действующих факторов – низком и высоком. Моделирование осуществляли комплексным (универсальным) митогеном (фитогемагглютинин, 4 мкг/мл; конкавалин А, 4 мкг/мл; липополисахарид, 2 мкг/мл) в концентрации 10 и 100 мкг/мл. Фактором химической природы выступал алюминий («стандартный образец состава раствора ионов алюминия», ГСО 7927–2001) в концентрации 0,01 мг/л (соответствует референтному уровню) и в концентрации в 10 раз превышающей референтный уровень – 0,1 мг/л. Также нами использовался макрофагальный медиатор IL-1 β (beta) в концентрации 10 и 100 пг/мл. В качестве эндогенного модификатора в культуры добавляли кортизол (биологически активный глюкокортикоидный гормон стероидной природы) в концентрации 300 и 600 нмоль/л, исходя из уровня фактора, соответствующего диапазону нормы для здоровых людей. Все культуры лимфоцитов инкубировались 72 часа с добавлением универсального митогена. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе «Elx808IU» (BioTek, США) определяли концентрации цитокинов: IL-8, IL-10, IL-17 с использованием тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Для качественного осуществления статистического анализа данных обработку материала проводили с использованием комплекса прикладных программ «Microsoft Office Excel 2010» и многофункционального программного обеспечения Statistica 6.0 (Statsoft, США), метод вариационной статистики с расчётом M – среднего арифметического, m – стандартной ошибки среднего. Достоверность различий оценивали при помощи статистических критериев (*t*-критерия Стьюдента). Параметры моделей зависимости идентифицировали с помощью метода наименьших квадратов, для проверки

Таблица 1

Средние показатели продукции цитокинов при различных уровнях экспериментального воздействия ($M \pm m$), $n = 68$

Цитокин	Контроль	Экспериментальное воздействие	Уровень воздействия		p
			низкий	высокий	
IL-8, пг/мл*	3,02 ± 0,08	Митогены	8,66 ± 3,64	8,66 ± 3,82	1,000
		Митогены + IL-1	5,88 ± 3,51	11,28 ± 3,31	0,023
		Митогены + Кортизол	8,93 ± 3,58	8,41 ± 3,84	0,835
		Митогены + Алюминий	8,42 ± 3,78	8,93 ± 3,65	0,837
IL-10, пг/мл*	3,87 ± 0,04	Митогены	8,8 ± 2,48	8,92 ± 2,64	0,945
		Митогены+ IL-1	6,6 ± 2,48	10,98 ± 2,01	0,006
		Митогены + Кортизол	9,31 ± 2,42	8,43 ± 2,64	0,603
		Митогены + Алюминий	8,73 ± 2,69	8,99 ± 2,39	0,878
IL-17, пг/мл*	1,02 ± 0,05	Митогены	1,45 ± 0,55	1,26 ± 0,48	0,597
		Митогены + IL-1	1,82 ± 0,6	0,92 ± 0,28	0,007
		Митогены + Кортизол	1,55 ± 0,65	1,17 ± 0,35	0,276
		Митогены + Алюминий	1,31 ± 0,6	1,41 ± 0,4	0,775

Примечание. * – различия с контролем достоверны, $p < 0,05$; контроль – концентрация цитокинов без экспериментального воздействия. Здесь и в табл.2: p – достоверность межгрупповых различий.

адекватности моделей экспериментальным данным использовали дисперсионный анализ с расчётом коэффициента детерминации (R^2). Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Проведённый эксперимент выявил особенности влияния физиологических и химических факторов на продукцию медиаторов системы иммунной регуляции (табл. 1), при этом показано достоверное изменение концентрации исследованных цитокинов при различных уровнях воздействия IL-1 с учётом влияния алюминия и кортизола (табл. 2).

В табл. 1 и 2 отмечено достоверное изменение продукции IL-8 в группах с различным уровнем экспериментального воздействия IL-1, с повышением концентрации цитокина в среднем в 1,92 раза ($p < 0,05$). При сочетанном воздействии IL-1 и высоких уровней кортизола и алюминия содержание IL-8 также повышалось в 4,69 и 3,27 раза, соответственно ($p < 0,05$).

Для построения моделей использовали значения индивидуальных проб, полученные в результате проведения полного факторного эксперимента для пяти факторов (два уровня воздействия – низкий и высокий). Всего было получено 68 значений концентраций по анализируемым показателям: IL-8, IL-10, IL-17. На рисунке в качестве примера приведены полученные значения концентраций IL-8 в зависимости от концентраций IL-1 и кортизола.

Использование математического моделирования позволило установить параметры модели нелинейной зависимости концентрации IL-8 от условий экспериментального воздействия:

$$y = 6,1 + 0,0004 \cdot x_1 \cdot (x_2 + 47,863) \cdot (x_3 + 0,177),$$

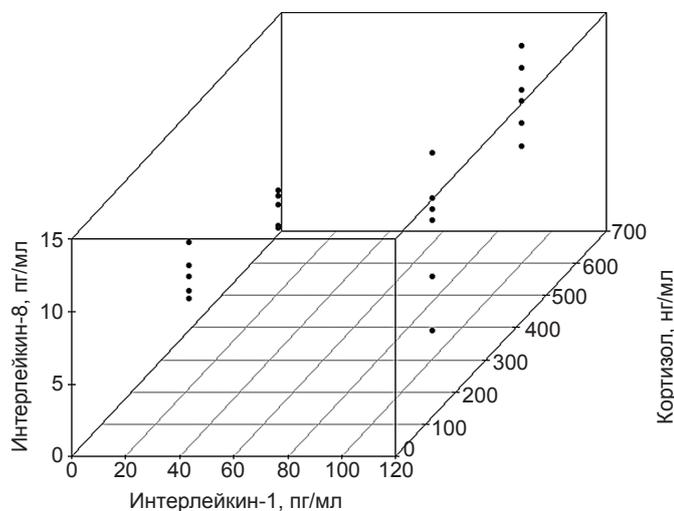
где y – концентрация IL-8, пг/мл; x_1 – концентрация IL-1, пг/мл; x_2 – концентрация кортизола, нмоль/л; x_3 – концентрация алюминия, мг/л.

Таблица 2

Средние показатели продукции цитокинов при различных уровнях воздействия IL-1 с учетом влияния кортизола и алюминия ($M \pm m$), $n = 68$

Цитокин	Экспериментальное воздействие	IL-1, 10 пг/мл	IL-1, 100 пг/мл	p
IL-8, пг/мл	Контроль	5,88 ± 3,51	11,28 ± 3,31	0,023
	Кортизол, 300 нмоль/л	9,22 ± 7,57	8,68 ± 4,26	0,882
	Кортизол, 600 нмоль/л	2,96 ± 1,13	13,87 ± 5,37	0,000
	Алюминий, 0,01 мг/л	7,49 ± 7,12	9,35 ± 4,82	0,617
	Алюминий, 0,1 мг/л	4,04 ± 1,15	13,21 ± 5,34	0,002
IL-10, пг/мл	Контроль	6,60 ± 2,48	10,98 ± 2,01	0,006
	Кортизол, 300 нмоль/л	9,4 ± 4,91	9,24 ± 3,13	0,949
	Кортизол, 600 нмоль/л	4,15 ± 0,9	12,71 ± 2,6	0,000
	Алюминий, 0,01 мг/л	7,55 ± 5,02	9,92 ± 3,26	0,366
	Алюминий, 0,1 мг/л	5,51 ± 1,3	12,04 ± 3	0,000
IL-17, пг/мл	Контроль	1,82 ± 1,11	0,69 ± 0,29	0,022
	Кортизол, 300 нмоль/л	2,32 ± 1,18	0,89 ± 0,39	0,015
	Кортизол, 600 нмоль/л	1,39 ± 0,57	0,96 ± 0,5	0,205
	Алюминий, 0,01 мг/л	1,93 ± 1,11	0,69 ± 0,29	0,022
	Алюминий, 0,1 мг/л	1,69 ± 0,74	1,16 ± 0,49	0,166

Примечание. Контроль – концентрация цитокинов с воздействием IL-1 (10 и 100 пг/мл) без добавления кортизола и алюминия; во все пробы, включая контрольные, добавлялся комплекс митогенов.



Точечный трёхмерный график зависимости концентрации интерлейкина-8 от воздействия различных уровней интерлейкина-1 и кортизола.

Параметры модели и оценка адекватности экспериментальным данным ($R^2 = 0,31$ при $p = 0,000$) указывают на влияние IL-1, кортизола и алюминия на изменение уровня продукции IL-8 иммунокомпетентными клетками с нелинейной зависимостью между уровнем IL-8 и IL-1, которая усиливается при повышении концентрации кортизола и алюминия.

Одновременно показано возрастание концентрации IL-10 в супернатантах клеточных культур в присутствии IL-1 при повышении уровня воздействия фактора в 1,66 раза ($p < 0,05$). Увеличение концентрации IL-1 приводило к увеличению продукции IL-10 под воздействием высоких значений кортизола и алюминия, кратность повышения составила в 3,06 и 2,19 раза соответственно ($p < 0,05$).

Модель зависимости продукции IL-10 в условиях эксперимента определяется уравнением:

$$y = 8,435 - 0,001 \cdot x_1 \cdot (x_2 - 139,9) \cdot (x_3 - 0,032),$$

где y – концентрация IL-10, пг/мл; x_1 – концентрация IL-1, пг/мл; x_2 – концентрация кортизола, нмоль/л; x_3 – концентрация алюминия, мг/л.

По результатам математического моделирования выявлена нелинейная зависимость концентрации IL-10 от воздействия IL-1 ($R^2 = 0,236$ при $p = 0,000$) с усилением связи при повышении концентрации кортизола и алюминия.

В то же время при исследовании продукции IL-17 показаны преимущественно угнетающие эффекты в условиях экспериментального воздействия при достоверном снижении содержания цитокина в 1,98 раза при увеличении концентрации IL-1 ($p < 0,05$). При дальнейшем сравнении групп с различной концентрацией IL-1 показано снижение содержания IL-17 в культурах с низкими уровнями кортизола в 2,61 раза и алюминия в 2,80 раза ($p < 0,05$).

Зависимость продукции IL-17 от IL-1, кортизола и экспериментального воздействия алюминия можно представить в следующем виде:

$$y = 1,668 - 46,895 \cdot x_1 \left(\frac{1}{9,999 + 4,196 \cdot x_2} \right) \left(\frac{1}{4,215 + 0,726 \cdot x_3} \right),$$

где y – концентрация IL-17, пг/мл; x_1 – концентрация IL-1, пг/мл; x_2 – концентрация кортизола, нмоль/л; x_3 – концентрация алюминия, мг/л.

При проверке соответствия модели экспериментальным данным показана обратная нелинейная зависимость концентрации IL-17 от уровня IL-1, которая наиболее выражена при низком уровне воздействия кортизола и алюминия ($R^2 = 0,417$ при $p = 0,0001$).

Обсуждение

Проведённое экспериментальное исследование особенностей изменения экспрессии иммунных цитокиновых медиаторов под влиянием эндогенных и экзогенных факторов позволяет смоделировать условия и провести анализ механизма взаимодействия сочетанного биологического, специфического, химического окружения и компонентов системы иммуно-эндокринной регуляции для задач планирования медико-профилактических мероприятий, направленных на снижение антигенного воздействия. В будущем это исследование предполагает продолжение эксперимента, в ходе которого будет использован полный функциональный спектр цитокиновых иммунных медиаторов.

Заключение

Результаты проведённого исследования особенностей иммунной регуляции в эксперименте *in vitro* показали взаимосвязи в системе цитокиновых иммунных медиаторов, связанные с экспрессией продукции IL-8 и IL-10 и угнетением IL-17 в условиях возрастания концентрации IL-1, а также при сочетанном воздействии кортизола (эндокринного медиатора) и алюминия (фактора химической природы).

Процесс построения и изучения математических моделей определило нелинейный характер выявленных закономерностей влияния химических и физиологических факторов различного генеза на функции иммунокомпетентных клеток. Выявленные зависимости могут применяться для эффективного прогнозирования нарушений иммунного ответа и оценки межсистемного нейроэндокринного и иммунного взаимодействия, определяющего адаптационные резервы организма в условиях техногенного изменения среды обитания.

Литература

(пп. 5, 9, 14–16, 24–26, 29, 30 см. References)

1. Долгих О.В., Кривцов А.В., Бубнова О.А., Отавина Е.А., Безрученко Н.В., Колегова А.А. и др. Анализ показателей иммунного статуса у детей в условиях аэрогенной экспозиции металлами. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(1): 26–9.
2. Долгих О.В., Кривцов А.В., Старкова К.Г., Лучникова В.А., Бубнова О.А., Дианова Д.Г., Безрученко Н.В., Вдовина Н.А. Система медиаторов иммунной регуляции как маркеров иммунологических нарушений у школьников в условиях повышенного поступления стронция с питьевой водой. *Анализ риска здоровью*. 2015; 3: 61–7.
3. Ланин Д.В., Зайцева Н.В., Долгих О.В. Нейроэндокринные механизмы регуляции функций иммунной системы. *Успехи современной биологии*. 2011; 131 (2): 122–34.
4. Ланин Д.В. Анализ корегуляции иммунной и нейроэндокринной систем в условиях воздействия факторов риска. *Анализ риска здоровью*. 2013; 1: 73–81.
5. Ланин Д.В., Чигвинцев В.М. Подходы к математическому моделированию механизмов взаимосвязи иммунной и нейроэндокринной систем. *Российский иммунологический журнал*. 2015; 9 (2-1): 76–8.
6. Трусов П.В., Зайцева Н.В., Кирьянов Д.А., Камалтдинов М.Р., Цинкер М.Ю., Чигвинцев В.М., Ланин Д.В. Математическая модель эволюции функциональных нарушений в организме человека с учетом внешних факторов. *Математическая биология и биоинформатика*. 2012; 7(2): 589–610.
7. Трусов П.В., Зайцева Н.В., Чигвинцев В.М., Ланин Д.В. Математическая модель для описания регуляции противовирусного иммунного ответа с учетом функциональных нарушений в организме человека. *Анализ риска здоровью*. 2017; 4: 117–28.

10. Зайцева Н.В., Трусов П.В., Шур П.З. и др. Методические подходы к оценке риска воздействия разнородных факторов среды обитания на здоровье населения на основе эволюционных моделей. *Анализ риска здоровью*. 2013; 1: 15–23.
11. Зайцева Н.В., Шур П.З., Май И.В., Кирьянов Д.А. Методические подходы к оценке интегрального риска здоровью населения на основе эволюционных математических моделей. *Здоровье населения и среда обитания*. 2011; 10: 6–9.
12. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Землянова М.А. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических элементов. Пермь: Книжный формат, 2011: 532.
13. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Валина С.Л. и др. Заболеваемость взрослого населения селитебных территорий в зоне влияния предприятий алюминиевого и целлюлозно-бумажного производства, ассоциированная с воздействием химических факторов риска. *Вестник ПГУ. Биология*. 2017; 2: 222–9.
17. Бакиров А.Б., Масыгутова Л.М., Рыбаков И.Д., Имми С.М. Иммунный статус организма как критерий адаптации к техногенному загрязнению среды обитания (на примере производства полиметаллических катализаторов). *Медицинский вестник Башкортостана*. 2008; 5: 23–9.
18. Калинин О.Л., Лахман О.Л., Зобнин Ю.В. Оценка условий труда рабочих основных профессий современного алюминиевого производства. *Сибирский медицинский журнал*. 2012; 6: 122–6.
19. Рослый О.Ф., Федорук А.А., Слышкина Т.В. Вопросы профессионального риска здоровью в современном электролизе алюминия. *Мат. научно-практической конференции*. Новосибирск: 2010; 2: 105–9.
20. Савилов Е.Д., Анганова Е.В., Ильина С.В., Степаненко Л.А. Техногенное загрязнение окружающей среды и здоровье населения: анализ ситуации и прогноз. *Гигиена и санитария*. 2016; 6: 507–11.
21. Данилов И.П., Захаренков В.В., Олешенко А.М. и др. Профессиональная заболеваемость работников алюминиевой промышленности - возможные пути решения проблемы. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010; 4: 17–20.
22. Долгих О.В., Кривцов А.В., Лыхина Т.С., Бубнова О.А., Ланин Д.В., Вдовина Н.А., Лузетский К.П., Андреева Е.Е. Особенности иммуногенетических показателей у работников предприятия цветной металлургии. *Гигиена и санитария*. 2015; 94(2): 54–7.
23. Шугалей И.В., Гарабаджю А.В., Илюшин М.А., Судариков А.М. Некоторые аспекты влияния алюминия и его соединений на живые организмы. *Экологическая химия*. 2012; 21(3): 168–72.
27. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. *Медицинский академический журнал*. 2013; 3: 18–41.
28. Зайцева Г.А., Вершинина О.А., Матрохина О.И., Сенькина Е.А., Карпова М.В. Цитокиновый статус доноров крови и её компонентов. *Фундаментальные исследования*. 2011; 3: 61–5.
31. Игнатов В.В. Углеводсвязывающие белки— лектины. *Соросовский образовательный журнал*. 1997; 2: 14–5.
8. Trusov P.V., Zaitseva N.V., Chigvintsev V.M., Lanin D.V. Mathematical model for describing antiviral immune response regulation allowing for functional disorders in a body. *Health Risk Analysis*. 2017; 4: 117–128. DOI: 10.21668/health.risk/2017.4.13.eng
9. Fouchet D., Regoes R. A population dynamics analysis of the interaction between adaptive regulatory T cells and antigen presenting cells. *PLoS ONE*. 2008; 3(5): e2306.
10. Zaitseva N.V., Trusov P.V., Shur P.Z. et al. Methodical approaches to health risk assessment of heterogeneous environmental factors based on evolutionary models. *Health Risk Analysis*. 2013; 1: 15–23. DOI: 10.21668/health.risk/2013.1.02.eng
11. Zaitseva N.V., Shur P.Z., May I.V., Kiryanov D.A. Approaches to the assessment of integrated health risk population based on evolution of mathematical models. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2011; 10: 6–9 (in Russian).
12. Onishchenko G.G., Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A. Identification of health effects caused by environmental chemical exposure [Gigienicheskaya indikatsiya posledstviy dlya zdorov'ya pri vnesnesredovoi ekspozitsii khimicheskikh elementov]. Perm: Knizhnyy format; 2011: 532. (in Russian).
13. Zaitseva N.V., Ustinova O.Yu., Valina S.L. et al. Morbidity of the adult population in resident areas exposed to of aluminum and pulp-and-paper industry enterprises and associated with the chemical risk factors. *Vestnik permskogo universiteta. Seriya: biologiya*. 2017; 2: 222–9 (in Russian).
14. Brauer F., Castillo-Chavez C. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology* (2nd ed.). Heidelberg: Springer Verlag; 2012: 522.
15. Lee H.Y., Topham D.J., Park S.Y., Hollenbaugh J., Treanor J., Mosmann T.R. et al. Simulation and prediction of the adaptive immune response to influenza A virus infection. *J. Virol*. 2009; 83(14): 7151–65.
16. Lehmann I., Sack U., Lehmann J. Metal ions affecting the immune system. *Met. Ions Life Sci*. 2011; 8: 157–85.
17. Bakirov A.B., Masyagutova L.M., Ribakov I.D., Immis S.M. Immunogenic body status as a criteria of adaptation for technological habitat pollution (on the example of polymer chatalisators proution). *Meditsinskiy vestnik bashkortostana*. 2008; 5: 23–9. (in Russian).
18. Kalinina O.L., Lakhman O.L., Zobnin Yu.V. Evaluation of the working conditions of the main occupations of the modern aluminic production. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 6: 122–6. (in Russian).
19. Roslyi O.F., Fedoruk A.A., Slyshkina T.V. The issues of occupational health in modern aluminum electrolysis [Voprosy professional'nogo riska zdorov'yu v sovremennom elektrolize alyuminiya]. *Mat. nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Novosibirsk: 2010; 2: 105–9. (in Russian).
20. Savilov E.D., Anganova E.V., Ilina S.V., Stepanenko L.A. echnogenic environmental pollution and the public health: analysis and prognosis. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 6: 507–11. (in Russian).
21. Danilov I.P., Zakharenkov V.V., Oleshchenko A.M. et al. Occupational diseases in aluminium workers - possible ways of solving the problem. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010; 4: 17–20. (in Russian).
22. Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Lykhina T.S., Bubnova O.A., Lanin D.V., Vdovina N.A., Luzhetsky K.P., Andreeva E.E. Features of the immune genetic parameters in workers in non-ferrous metal industry. *Gigiena i sanitariya*. 2015; 94(2): 54–7. (in Russian).
23. Shugaley I.V., Garabadzhiu A.V., Ilyushin M.A., Sudarikov A.M. Some aspects of effect of aluminium and its compounds on living organisms. *Ekologicheskaya khimiya*. 2012; 21(3): 168–72. (in Russian).
24. Zhu Y., Li Y., Miao L., Wang Y., Liu Y., Yan X., Cui X. et al. Immunotoxicity of aluminum. *Chemosphere*. 2014; 104: 1–6.
25. She Y., Wang N., Chen C., Zhu Y., Xia S., Hu C. et al. Effects of aluminum on immune functions of cultured splenic T and B lymphocytes in rats. *Biol. Trace Elem. Res*. 2012; 147: 246–50.
26. Zhu Y.Z., Liu D.W., Liu Z.Y., Li Y.F. Impact of aluminum exposure on the immune system: a mini review. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2013; 35(1): 82–7.
27. Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis of infectious and noninfectious human diseases. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal*. 2013; 3: 18–41. (in Russian).
28. Zaitseva G. A., Vershinina O.A., Matrokhina O. I., Senkina E. A., Karpova M.V. Cytokine status of the donors of blood and its components. *Fundamental Research*. 2011; 3: 61–5 (in Russian).
29. Bellinger D. L., Lorton D. Autonomic regulation of cellular immune function. *Autonomic Neuroscience*. 2014; 182: 15–41.
30. Calderón-Garcidueñas L., Cross J.V., Franco-Lira M. et al. Brain immune interactions and air pollution: macrophage inhibitory factor (MIF), prion cellular protein (PrP (C)), Interleukin-6 (IL-6), interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra), and interleukin-2 (IL-2) in cerebrospinal fluid and MIF in serum differentiate urban children exposed to severe vs. low air pollution. *Front Neurosci*. 2013; 10(7): 183–4.
31. Ignatov V. V. Carbohydrate-recognizing proteins (lectins). *Sorosovskij obrazovatel'nyj zhurnal*. 1997; 2: 14–5. (in Russian).

References